

COVID-19 – SZCZEPIONKI I SZCZEPIENIA

COVID-19 – VACCINES AND VACCINATIONS

Ewa Augustynowicz¹, Teresa Jackowska²

¹Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE

Pandemia COVID-19 wywołana przez wirusa SARS-CoV-2 przyspieszyła opracowywanie i testowanie szczepionek. Proponowane szczepionki obejmują szczepionki z fragmentem materiału genetycznego (mRNA), szczepionki z wektorami wirusowymi, szczepionki z inaktywowanym wirusem, żywe szczepionki atenuowane oraz szczepionki z podjednostkami białkowymi lub peptydowymi. Większość proponowanych szczepionek koncentruje się na immunizacji białkiem kolca (S) wirusa SARS-CoV-2, które jest głównym celem neutralizacji przeciwciał.

W Unii Europejskiej zarejestrowano 4 szczepionki ukierunkowane na białko S; 2 wykorzystują platformę mRNA [szczepionka Comirnaty (Pfizer-BioNTech) i szczepionka Spikevax (Moderna BIOTECH Spain, S.L.)], 2 wykorzystują wektor adenowirusowy [szczepionka Vaxzevria (AstraZeneca) i szczepionka COVID-19 Vaccine Janssen].

Comirnaty (Pfizer-BioNTech) i Spikevax (Moderna) to szczepionki syntetyczne ze zmodyfikowanymi nukleozydami RNA (mRNA). Szczepionki mRNA wykorzystują kod genetyczny wirusa jako szczepionkę; mRNA jest następnie degradowane w ciągu kilku dni.

Szczepionka Vaxzevria (AstraZeneca) wykorzystuje defektywnego pod względem replikacji adenowirusa szympaniego (ChAd) jako wektor do dostarczania sekwencji genetycznej pełnej długości białka wypustek SARS-CoV-2 do komórki gospodarza. Szczepionka COVID-19 Vaccine Janssen składa się z adenowirusa ludzkiego [Ad26.COVS2-S (rekombinowany)], który został zmodyfikowany tak, aby zawierał gen odpowiedzialny za wytwarzanie białka znajdującego się w SARS-CoV-2.

Szczepionki przeciwko COVID-19 nie zawierają samego wirusa SARS-CoV-2 i nie mogą powodować COVID-19.

W pracy przedstawiono informacje o szczepionkach przeciwko COVID-19 obecnie zarejestrowanych w Unii Europejskiej.

Słowa kluczowe: Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen

ABSTRACT

The pandemic COVID-19 caused by the virus SARS-CoV-2 has accelerated the development and testing of several vaccines. Candidate vaccines include nucleic acid vaccines, inactivated virus vaccines, live attenuated vaccines, protein or peptide subunit vaccines, and viral-vectored vaccines. Most vaccine candidates focus on immunization with the spike (S) protein, which is the main target for neutralizing antibodies. In the UE, 4 vaccines targeting the S protein have been authorized for supply; 2 use an mRNA platform [Comirnaty (Pfizer-BioNTech) and Spikevax (Moderna BIOTECH Spain, S.L.)] and 2 uses an adenovirus vector

[Vaxzevria (AstraZeneca) and COVID-19 Vaccine Janssen].

The Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines are nucleoside-modified messenger RNA (mRNA) vaccines. mRNA vaccines use the pathogen's genetic code as the vaccine; mRNA is then normally degraded within a few days.

Vaxzevria (AstraZeneca) vaccine uses a replication deficient chimpanzee adenovirus (ChAd) as a vector to deliver the full-length SARS-CoV-2 spike protein genetic sequence into the host cell. COVID-19 Vaccine Janssen is made up of human virus [Ad26.COVS-2 (recombinant)] that has been modified to contain the gene for making a protein found on SARS-CoV-2.

COVID-19 vaccines does not contain SARS-CoV-2 itself and cannot cause COVID-19.

The paper presents information on COVID-19 vaccines currently registered in the European Union.

Key words: Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, COVID-19 Vaccine Janssen

WSTĘP

Pandemia COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), wywołana przez wirusa SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), spowodowała ofiary śmiertelne, poważne choroby oraz zakłócenia społeczne i gospodarcze w Unii Europejskiej (UE) i na całym świecie. Bezpieczne i skuteczne szczepionki przeciwko COVID-19 mogą chronić osoby, zwłaszcza pracowników medycznych, narażone populacje, takie jak osoby starsze i osoby z chorobami przewlekłymi, ale też przyczynią się do ograniczenia rozprzestrzeniania się wirusa.

Wśród opracowanych szczepionek przeciwko COVID-19 oraz preparatów szczepionkowych znajdujących się na zaawansowanym etapie badań klinicznych wyróżniamy genetyczne szczepionki nowej generacji (w tym szczepionki mRNA i wektorowe) oraz szczepionki tradycyjne, opracowane z wykorzystaniem technologii już wcześniej stosowanych w szczepionkach, jak szczepionki podjednostkowe z rekombinowanymi białkami oraz inaktywowane (zabite). Antygenem w szczepionkach przeciwko COVID-19 jest białko S (kolca) wirusa SARS-CoV-2. Obie grupy szczepionek różnią się sposobem i miejscem produkowania białka pełniącego funkcję antygeny w szczepionce. Szczepionki nowej generacji zawierają w składzie materiał genetyczny stanowiący instrukcję syntezy białka (antygeny), który to proces odbywa się już po podaniu szczepionki w organizmie osoby zaszczepionej. W szczepionkach tradycyjnych w ich składzie są wcześniej przygotowane i wyprodukowane antygeny, np. rekombinowane białko lub zabity (inaktywowany) wirus, które w gotowej postaci podawane są pacjentowi [1].

Technologia opracowania genetycznych szczepionek znacznie uprościła proces ich wytwarzania. Do opracowania szczepionki mRNA lub wektorowej badacze nie potrzebują hodowli komórkowych wirusa

SARS-CoV-2, wykorzystując jedynie wiedzę o jego sekwencji genetycznej. Dzięki temu stosunkowo szybko udało się opracować preparaty szczepionkowe, które można było sprawdzić w badaniach nieklinicznych na zwierzętach i badaniach klinicznych na ludziach. W przypadku szczepionki mRNA udało się tego dokonać w ciągu 66 dni, a w przypadku szczepionek wektorowych w ciągu 3 miesięcy. Jeśli chodzi o tradycyjne szczepionki rekombinowane, badacze potrzebowali 6 miesięcy wstępnych badań, aby wyprodukować szczepionkę [1]. Prof. Rino Rappuoli [1], odkrywca pierwszej szczepionki opracowanej metodą odwrotnej wakcynologii, co było przełomem w wakcynologii przed pandemią SARS-CoV-2, ocenił, że pandemia SARS-CoV-2 przyspieszyła rozwój technologii wprowadzenia syntetycznych szczepionek RNA i szczepionek wektorowych o co najmniej 10 lat [1].

Pierwsza szczepionka przeciwko COVID-19 została opracowana i wprowadzona na rynek w ciągu niespełna roku [2]. Prace laboratoryjne rozpoczęto wraz z opublikowaniem 11 stycznia 2020 r. sekwencji genetycznej wirusa SARS-CoV-2, a szczepionka przeciwko COVID-19 jako preparat mRNA firmy Pfizer-BioNTech została dopuszczona do obrotu 2 grudnia 2020 r. w Wielkiej Brytanii (procedura *temporary supply*), a następnie 21 grudnia 2020 r. w Unii Europejskiej [warunkowe dopuszczenie do obrotu (*conditional marketing authorisation*)]. Czas od poznania sekwencji genetycznej wirusa do zarejestrowania szczepionki (tylko 11 miesięcy i 10 dni) można traktować jako „lot na Księżyc” w wakcynologii i przełom w tej dziedzinie nauki. Wcześniej opracowanie i zarejestrowanie nowej szczepionki był procesem, który trwał średnio 10 lat. Dotychczas opracowanie szczepionki przeciwko śwince było najszybsze – wymagało 4 lat.

SZCZEPIONKI mRNA

Szczepionki mRNA to syntetyczne preparaty zawierające fragment matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) kodującego białko S wirusa SARS-CoV-2 pełniące funkcję antygeny. Ze względu na właściwości mRNA, w tym jego niestabilność, w szczepionce został on umieszczony w nanolipidach, które są nośnikiem, pomagają w transporcie i działają adiuwancyjnie, wzmacniając działanie antygeny [2]. Stabilność szczepionki mRNA utrzymywana jest dodatkowo dzięki warunkom jej przechowywania (od -90°C do -60°C). Obecnie opracowywane są technologie, które wskażą drogę do stabilizacji tych preparatów w standardowych warunkach łańcucha chłodniczego, od 2°C do 8°C , a nawet w temperaturze pokojowej [1].

Mechanizm działania szczepionki mRNA polega na wykorzystaniu kwasu rybonukleinowego jako matrycy do syntezy białka S wirusa SARS-CoV-2. mRNA w ciągu 1-3 dni od podania szczepionki ulega rozpadowi, nie wnika do jądra komórki, przez co nie modyfikuje genomu człowieka. Syntetyzowane białko S wirusa SARS-CoV-2 przy udziale komórek dendrytycznych przemieszcza się do miejscowych węzłów chłonnych i stymuluje inne komórki układu odpornościowego (komórki B) do wytwarzania przeciwciał (odpowiedź humoralna) oraz komórek T (odpowiedź komórkowa). Odporność poszczepienna rozwija się od 1 tygodnia do 2 tygodni po podaniu szczepionki [3].

Pierwsze próby zastosowania preparatu mRNA sięgają 1990 r., kiedy podano go we wstrzyknięciu myszom. Potwierdzono, że białko wirusa lub bakterii może być syntetyzowane w komórkach zwierzęcych na bazie podanego mRNA i stymulować odpowiedź odpornościową [4]. W 2008 r. Katalin Karikó oraz Drew Weissman [5] wraz z zespołem z Uniwersytetu w Pensylwanii opracowali technologię modyfikacji mRNA przy użyciu analogów nukleozydów, co ustabilizowało cząsteczkę mRNA pod względem bezpieczeństwa. Badaczom udało się doprowadzić do zmniejszenia odczynu zapalnego wywołanego stymulacją mechanizmów odporności wrodzonej, czyniąc z preparatu mRNA obiecujące narzędzie w terapii genowej i opracowaniu szczepionek.

SZCZEPIONKI WEKTOROWE

Innowacyjność szczepionek wektorowych dotyczy wykorzystania innego wirusa, którego zadaniem jest przeniesienie genu kodującego białko (antygen) do organizmu osoby zaszczepionej, gdzie dopiero dochodzi do jego syntezy. Szczepionka wektorowa

zawiera niereplikującego się i niewywołującego objawów choroby adenowirusa, który został zmodyfikowany w warunkach laboratoryjnych poprzez usunięcie 2 genów związanych z jego replikacją w organizmie gospodarza i wstawienie genu kodującego białko S wirusa SARS-CoV-2. Ludzki lub zwierzęcy adenowirus pełni funkcję platformy (nośnika) dostarczającej materiał genetyczny kodujący białko S do organizmu człowieka, gdzie dopiero syntetyzowany jest antygen. Wektor ani materiał genetyczny SARS-CoV-2 nie integrują się z genomem człowieka. Mechanizm działania szczepionki wektorowej od etapu syntezy białka S wirusa SARS-CoV-2 jest już taki sam jak szczepionki mRNA [6, 7].

SZCZEPIONKI PRZECIW COVID-19 ZAREJESTROWANE W UNII EUROPEJSKIEJ (31 MAJA 2021 R.)

W krajach Unii Europejskiej dostępne są obecnie 4 szczepionki przeciwko COVID-19:

- 2 szczepionki mRNA: Comirnaty (Pfizer-BioNTech) i Spikevax (Moderna),
- 2 szczepionki wektorowe: Vaxzevria (AstraZeneca) oraz COVID-19 Vaccine Janssen.

Szczepionki te zostały warunkowo dopuszczone do stosowania u ludzi przez Komisję Europejską po naukowej ocenie i rekomendacji Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMA).

W przypadku 4 kolejnych szczepionek rozpoczęto procedurę ich oceny i dotyczy to szczepionki:

- białkowej rekombinowanej Novavax (NVX-CoV2373),
- mRNA CurVac AG (CVnCoV),
- wektorowej Sputnik V (Gam-COVID-Vac),
- szczepionki inaktywowanej Sinovac [3] (tab. I).

Szczepionka mRNA firm Pfizer-BioNTech (Comirnaty)

Pierwszą szczepionką przeciwko COVID-19 dopuszczoną do stosowania u ludzi była szczepionka mRNA (BNT162b2): PfizerBioNTech COVID-19 Vaccine. Było to pierwsze zezwolenie wydane 2 grudnia 2020 r. przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) na stosowanie w nagłych wypadkach (*emergency use authorization* – EUA) szczepionki do zapobiegania COVID-19 wywołanej przez SARS-CoV-2 u osób w wieku 16 lat i starszych. Pierwszą osobą na świe-

Tabela I. Szczepionki przeciw COVID-19 dopuszczone do obrotu i rekomendowane lub z szansą na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej**Table I.** COVID-19 vaccines authorized and recommended for use or likely to be marketed in the European Union

	Nazwa własna (nazwa naukowa)	Wytwórca	Rodzaj szczepionki	Dawka (moc)	Data warunkowego dopuszczenia do obrotu w UE
Dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej	Comirnaty (BNT162b2)	Pfizer-BioNTech	mRNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami w nanocząsteczkach lipidowych	0,3 ml (30 µg)	21 grudnia 2020 r.
	Spikevax (mRNA-1273)	Moderna	mRNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami w nanocząsteczkach lipidowych SM-102	0,5 ml (100 µg)	6 stycznia 2021 r.
	Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19)	AstraZeneca	Wektorowa (adenowirus szympansi wytwarzany w linii komórkowej HEK 293), wytwarzana przy użyciu technologii rekombinacji DNA	0,5 ml (nie mniej niż 2,5 × 10 ⁸ jednostek zakaźnych)	30 stycznia 2021 r.
	COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2-S)	Janssen	Wektorowa (adenowirus ludzki Ad26 wytwarzany w linii komórkowej PER.C6), wytwarzana przy użyciu technologii rekombinacji DNA	0,5 ml (nie mniej niż 8,92 log ₁₀ jednostek zakaźnych)	11 marca 2021 r.
W trakcie oceny w Europejskiej Agencji Leków	Novavax (NVX-CoV2373)	Novavax	Podjednostkowa z rekombinowanym białkiem i adiuwantem	b.d.	Ocena etapowa od 3 lutego 2021 r.
	CureVac (CVnCoV)	CureVac	mRNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami w nanocząsteczkach lipidowych	b.d.	Ocena etapowa od 12 lutego 2021 r.
	Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Instytut Gamalei	Wektorowa (2 różne adenowirusy ludzkie Ad26 i Ad5), wytwarzana przy użyciu technologii rekombinacji DNA	b.d.	Ocena etapowa od 4 marca 2021 r.
	CoronaVac (SinoVac)	Sinovac Life Sciences	Inaktywowana z adiuwantem	b.d.	Ocena etapowa od 4 maja 2021 r.

cie, która otrzymała szczepionkę przeciw COVID-19 (Pfizer-BioNTech), była 90-letnia kobieta, Margaret Keenan z Enniskillen, zaszczepiona w University Hospital w Coventry w Wielkiej Brytanii **8 grudnia 2020 r.** Szczepionka firm Pfizer-BioNTech zezwolenie na stosowanie w krajach Unii Europejskiej uzyskała **21 grudnia 2020 r.** i jest znana pod nazwą Comirnaty.

Szczepionka Comirnaty zawiera cząsteczkę matrycowego RNA (mRNA) ze zmodyfikowanymi nukleozydami, kodującą białko S (kolca) SARS-CoV-2. mRNA zamknięte jest w 4 nanocząsteczkach lipidowych: ALC-0315 = [(4-hydroksybutylo)azanodiylo]bis(heksano-6,1-diylo)bis(2-heksylodekaniol), ALC-0159 = 2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid, 1,2-distearoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholina i cholesterol. Alergenem, który może wywołać reakcję anafilaktyczną, jest glikol polietyle-

nowy (*polyethylene glycol* – PEG). Szczepionka nie zawiera wirusa SARS-CoV-2 ani jego fragmentów, stąd nie może wywołać zakażenia SARS-CoV-2 [2].

Fiolka szczepionki jest wielodawkowa, jej zawartość należy przed użyciem rozcieńczyć. Jedna fiołka (0,45 ml) po rozcieńczeniu zawiera 6 dawek po 0,3 ml. Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 30 mikrogramów szczepionki mRNA przeciw COVID-19 zawartej w nanocząsteczkach lipidowych. Szczepienie obejmuje 2 dawki podane domięśniowo w odstępie co najmniej 21 dni.

W badaniach klinicznych szczepionki, ocenianych w procesie jej dopuszczenia do obrotu, potwierdzono wysoką skuteczność preparatu, wynoszącą 94,6% (95% CI: 89,9-97,3) w ochronie przed chorobą COVID-19 u osób od 16. r.ż. (w tym u osób w wieku powyżej 75 lat). Potwierdzono również 100% skuteczność w ochronie przed ciężkim przebie-

giem COVID-19 wymagającym hospitalizacji oraz zgonem z powodu COVID-19. Większość niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a objawy ustępowały w ciągu kilku dni [2]. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały: ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból głowy, ból mięśni i stawów, dreszcze, gorączkę i biegunkę; zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, nudności i wymioty (1 na 10 osób); swędzenie, ból ramienia w miejscu wstrzyknięcia, powiększenie węzłów chłonnych, trudności w zasypianiu, złe samopoczucie i reakcje alergiczne (takie jak wysypka, swędząca wysypka, obrzęk podskórny) (1 na 100 osób). Podczas podawania szczepionki Comirnaty wystąpiły reakcje alergiczne, w tym bardzo mała liczba przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksja), dlatego, podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek przeciwko COVID-19, szczepionka Comirnaty powinna być podawana pod ścisłym nadzorem z dostępem do odpowiedniego leczenia przeciwwstrząsowego.

Szczepionka Comirnaty, podobnie jak kolejne preparaty, została dopuszczona do obrotu w trybie warunkowym, co oznacza, że może pojawiać się więcej nowych danych na jej temat, które firma ma obowiązek dostarczać w celu aktualizowania wiedzy o produkcie. W procesie rejestracji szczepionki oceniono jej skuteczność kliniczną w ochronie przed objawami i ciężkim przebiegiem COVID-19. Badania kliniczne III fazy są cały czas kontynuowane i zostaną zakończone w połowie 2022 r. Umożliwi to ocenę dodatkowo czasu utrzymywania się odporności poszczepiennej oraz skuteczności w zakażeniach bezobjawowych, a także ocenę poziomu hamowania transmisji wirusa SARS-CoV-2. Obecnie nie wiadomo, jak długo trwa ochrona po szczepieniu, nieznanym jest wpływ szczepienia na rozprzestrzenianie się wirusa SARS-CoV-2 w społeczności, nie wiadomo, ile zaszczepionych osób może nadal przenosić i rozprzestrzeniać wirusa. Brakuje też wystarczających danych, aby stwierdzić, jak szczepionka działa na osoby, które już chorowały na COVID-19.

Istnieją ograniczone dane dotyczące szczepienia osób z obniżoną odpornością. Osoby te mogą nie wytworzyć wystarczającej odporności po podaniu szczepionki, lecz nie ma obaw dotyczących bezpieczeństwa szczepienia. Osoby z obniżoną odpornością mogą być szczepione, ponieważ są one bardziej narażone na COVID-19.

Dane dotyczące stosowania szczepionki Comirnaty w czasie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płód. Decyzja o zastosowaniu szczepionki u kobiet w ciąży powinna być podjęta w ścisłej konsul-

tacji z lekarzem, po rozważeniu korzyści i ryzyka. Wprowadzie brak badań dotyczących szczepienia kobiet karmiących piersią, ale nie wydaje się, aby było jakiegokolwiek ryzyko dla dziecka związane z karmieniem piersią.

Pierwsza rejestracja (23 grudnia 2020 r.) dopuszczała szczepionkę Comirnaty u osób w wieku 16 lat i starszych. Dnia 28 maja 2021 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) przyjął pozytywną opinię zalecającą zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Comirnaty: „jest wskazany do czynnej immunizacji w celu zapobiegania COVID-19 wywołwanego przez wirusa SARS-CoV-2 u osób w wieku 12 lat i starszych” [8]. Plan badań pediatrycznych do lipca 2024 r. obejmuje badanie bezpieczeństwa, tolerancji, immunogenności BNT162b2 u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 12 lat; u dzieci od urodzenia do 6. m.ż. oraz u dzieci z obniżoną odpornością od urodzenia do 18. r.ż. w celu zapobiegania COVID-19 (*European Medicines Agency decision P/0179/2021 z 23 kwietnia 2021 roku*).

Dnia 17 maja 2021 r. CHMP zalecił zmianę zatwierdzonych warunków przechowywania szczepionki Comirnaty, która ułatwi obsługę szczepionki w punktach szczepień. Zmiana ta wydłuża zatwierdzony okres przechowywania nieotwartej rozmrożonej fiolki w temperaturze 2-8°C (tj. w normalnej lodówce po wyjęciu z zamrażarki) z 5 dni do **1 miesiąca** (31 dni). Zmiana została zatwierdzona po dokonaniu oceny dodatkowych danych z badań stabilności przedłożonych EMA przez firmę. Oczekuje się, że zwiększona elastyczność w zakresie przechowywania szczepionki będzie miała znaczący wpływ na planowanie i logistykę szczepionek.

Szczepionka mRNA COVID-19 Vaccine Moderna (Spikevax)

Dnia **18 grudnia 2020 r.** FDA wydała zezwolenie na stosowanie w nagłych wypadkach (EUA) drugiej szczepionki do zapobiegania COVID-19 wywołanej przez SARS-CoV-2. Szczepionka Spikevax zezwolenie na stosowanie w krajach Unii Europejskiej uzyskała **6 stycznia 2021 r.** Szczepionka Spikevax również zawiera mRNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami kodującymi białko S wirusa SARS-CoV-2. mRNA jest dostarczany, podobnie jak w szczepionce Comirnaty, w nanocząsteczkach lipidowych, o nieznacznie różnym składzie, takim jak: lipid SM-102, cholesterol, 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfocholina

(DSPC), glikol 1,2-dimirystylo-rac-glicero-3-metoksypolietylenowy o masie cząsteczkowej 2000 (PEG2000 DMG). Alergenem, który może wywołać reakcję anafilaktyczną, jest również glikol polietylenowy (PEG).

Fiolka szczepionki jest wielodawkowa i zawiera 10 dawek po 0,5 ml. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 100 mikrogramów informacyjnego RNA (*messenger RNA* – mRNA) w nanocząsteczkach lipidowych SM-102. Szczepionka mRNA Spikevax chroni przed chorobą COVID-19 osoby w wieku ≥ 12 lat i jest podawana w schemacie 2 dawek z zachowaniem odstępu nie krótszego niż 28 dni.

Skuteczność szczepionki w ochronie przed COVID-19 potwierdzono w dużym badaniu klinicznym prowadzonym w Stanach Zjednoczonych, obejmującym ponad 30 000 ochotników w wieku od 18 lat do 94 lat. Badanie kliniczne wykazało 94,1% (95% CI: 89,3-96,8) skuteczność w ochronie przed objawami COVID-19. Badanie wykazało również 100% skuteczność u uczestników zagrożonych ciężkim COVID-19, w tym z przewlekłą chorobą płuc, chorobami serca, otyłością, chorobami wątroby, cukrzycą lub zakażeniem wirusem HIV. Najczęstsze działania niepożądane odnotowane po podaniu szczepionki Spikevax, takie jak: ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, obrzęk lub tkliwość w okolicy pachowej, ból głowy, bóle mięśni i stawów, nudności i wymioty [6], były łagodne lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu.

Plan badań pediatrycznych do grudnia 2024 r. obejmuje badanie bezpieczeństwa, tolerancji, immunogenności szczepionki mRNA-1273 w tych samych grupach pacjentów, co szczepionki Comirnaty (*European Medicines Agency decision P/0481/20201 z 30 listopada 2020 roku*).

Pozostałe zalecenia i ograniczenia dla szczepionki Spikevax są analogiczne jak dla szczepionki Comirnaty.

Szczepionka wektorowa przeciwko COVID-19 firmy AstraZeneca (Vaxzevria)

Wektorowa szczepionka przeciwko COVID-19 – Vaxzevria (nazwa robocza ChAdOx1-S) została opracowana przez firmę AstraZeneca przy współpracy z badaczami z Uniwersytetu Oksfordzkiego. Dnia **29 stycznia 2021 r.** szczepionka Vaxzevria została dopuszczona przez Komisję Europejską do stosowania u ludzi w trybie warunkowym. Szczepionka ta nie ma zezwolenia FDA do stosowania w Stanach Zjednoczonych.

Szczepionka zawiera defektywnego wirusa zwierzęcego (adenowirusa szympaniego) z wbudowaną sekwencją DNA kodującą białko S wirusa SARS-CoV-2. Po szczepieniu sekwencja DNA wirusa SARS-CoV-2, wprowadzona razem z wektorem adenowirusowym, jest przepisywana na mRNA w jądrze komórek gospodarza, po czym mRNA w komórkach podlega kolejnym modyfikacjom potranskrypcyjnym prowadzącym do syntezy białka S wirusa SARS-CoV-2, które indukuje kolejne etapy odpowiedzi odpornościowej. Alergenem wchodzącym w skład szczepionki, który może wywołać reakcję anafilaktyczną, jest polisorbata 80. Adenowirus w procesie wytwarzania szczepionki Vaxzevria namnażany jest w komórkach linii HEK293 wyprowadzonej z ludzkich komórek zarodkowych nerki, pozyskanych w latach 70. XX w. i pasażowanych od tego czasu w warunkach laboratoryjnych [9]. Fiolki szczepionki są wielodawkowe, zawierają 10 dawek (po 0,5 ml) na fiolkę. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera adenowirusa szympaniego z sekwencją kodującą glikoproteinę S wirusa SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S).

Połączone wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii, Brazylii i RPA wykazały, że szczepionka firmy AstraZeneca jest bezpieczna i skuteczna w zapobieganiu COVID-19 u osób w wieku od 18 lat. W badaniach wzięło udział łącznie ok. 24 000 ochotników. W grupie osób od 18 lat do 55 lat po podaniu 2 dawek szczepionki (średnia ocena dla odstępu od 4 tygodni do 12 tygodni) uzyskano 60% skuteczność w ochronie przed zachorowaniem na COVID-19 oraz prawie 100% skuteczność w ochronie przed ciężkim przebiegiem choroby, powikłaniami i hospitalizacją w przebiegu COVID-19. W uzupełnionych badaniach klinicznych III fazy wykazano, że zachowanie dłuższego odstępu między podaniem pierwszej i drugiej dawki preparatu skutkuje lepszą odpowiedzią immunologiczną i większą długofalową skutecznością kliniczną całego schematu szczepienia. Z opublikowanych wyników badań z randomizacją wynika, że skuteczność tego preparatu w przypadku odstępu między dawkami ok. 12 tygodni wynosi 82,4% (95% CI: 62,7-91,7), podczas gdy odstęp krótszy niż 6 tygodni wiązał się ze skutecznością 54,9% (95% CI: 32,7-69,7) w profilaktyce objawowej COVID-19 [10, 11]. W przedrejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy większość uczestników otrzymała drugą dawkę szczepionki po 8 tygodniach od pierwszej. Ze względu na dane sugerujące większą długofalową skuteczność kliniczną szczepionki Vaxzevria (AstraZeneca) przy zachowaniu dłuższego odstępu między dawkami zarówno Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), jak i brytyjski Wspólny Komitet ds. Szczepionek i Szczepień (*Joint Committee*

on Vaccination and Immunisation – JCVI) zalecają 8-12-tygodniowy odstęp między dawkami szczepionki. Wyniki dużych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Szkocji podczas masowych szczepień wykazały, że już 1 dawka szczepionki Vaxzevria w ciągu 90 dni znacząco (o 94%) zmniejszyła ryzyko ciężkiej choroby koronawirusowej wymagającej hospitalizacji, także w populacji seniorów [12-14].

Najczęstsze działania niepożądane związane ze szczepionką Vaxzevria były zwykle łagodne lub umiarkowane i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu. Najczęściej występowały: ból i tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, zmęczenie, ból mięśni, ogólne złe samopoczucie, dreszcze, gorączka, ból stawów i nudności. W ramach analizy danych dotyczących niepożądanych odczynów poszczepiennych zgłoszonych już w toku realizacji masowego programu szczepień przeciwko COVID-19 EMA wskazała, że zdarzenia zakrzepowo-zatorowe przebiegające z małopłytkowością powinny być uwzględnione w bardzo rzadkich zdarzeniach niepożądanych szczepionki Vaxzevria. Wskazano, że istnieje prawdopodobny związek między szczepieniem a nietypowymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi przebiegającymi z małopłytkowością. Zgłoszone nietypowe zdarzenia, które dotyczyły naczyń mózgu [zakrzepica zatok żylnych mózgu (*cerebral venous sinus thrombosis* – CVST)], jamy brzusznej [zakrzepica żył trzewnych (*splanchnic veins thrombosis* – SVT)] i tętnic, występowały bardzo rzadko, z częstością 1-10 przypadków na 1 000 000 zaszczepionych. Większość zdarzeń dotyczyła kobiet < 60. r.ż. EMA uważa, że prawdopodobnym patomechanizmem nietypowych zdarzeń zakrzepowych po szczepieniu szczepionką Vaxzevria może być odpowiedź immunologiczna prowadząca do stanu podobnego do tego, który czasami obserwuje się u pacjentów leczonych heparyną, tzw. małopłytkowości wywołanej heparyną (*heparin-induced thrombocytopenia* – HIT). Nie zidentyfikowano konkretnych czynników ryzyka wystąpienia tych zdarzeń. EMA zaleciła, aby personel medyczny zwracał szczególną uwagę na objawy wskazujące na zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i małopłytkowość, tak aby móc szybko wdrożyć odpowiednie i skuteczne leczenie. Objawy po szczepieniu, takie jak duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk kończyn dolnych, uporczywy ból brzucha, silny i uporczywy ból głowy, niewyraźne widzenie, podbiegnięcia krwawe pojawiające się kilka dni po szczepieniu i poza miejscem wstrzyknięcia, powinny prowadzić do szybkiego rozpoznania i włączenia skutecznej terapii [15]. Sekcja ds. hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów w sprawie szczepionki przeciwko

COVID-19 firmy AstraZeneca proponuje następujące postępowanie (13 kwietnia 2021 r.):

- odradzać szczepienie u pacjentów, którzy w przeszłości przebyli udokumentowany lub prawdopodobny HIT,
- odradzać szczepienie u pacjentów, którzy w przeszłości przebyli zakrzepicę zatok żylnych mózgu,
- obserwację przez 20 dni po podaniu szczepionki firmy AstraZeneca u pacjentów po przebytej żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej lub obciążonych zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, którzy nie otrzymują leków przeciwkrzepliwych, oraz u osób z nadwagą i otyłością,
- pilny kontakt z lekarzem, jeśli między 4. a 20. dniem po szczepieniu pacjent zgłasza jeden z następujących objawów: silny, uporczywy ból głowy, zaburzenia widzenia, drgawki, ogniskowe objawy neurologiczne, duszność, ból w klatce piersiowej lub brzucha, obrzęk bądź niesymetryczny ból kończyny dolnej.

Osoby, u których rozpoznano małopłytkowość w ciągu 3 tygodni po szczepieniu szczepionką Vaxzevria, powinny być aktywnie badane pod kątem objawów zakrzepicy. Podobnie osoby, u których w ciągu 3 tygodni po szczepieniu wystąpiła zakrzepica, powinny zostać zbadane pod kątem małopłytkowości.

Nie ma dostępnych danych dotyczących zamiennego stosowania produktu leczniczego Vaxzevria z innymi szczepionkami przeciw COVID-19 w celu ukończenia cyklu szczepienia. Osoby, które otrzymały jako pierwszą dawkę szczepionkę Vaxzevria, powinny otrzymać szczepionkę Vaxzevria jako drugą dawkę, aby ukończyć cykl szczepienia.

Odpowiednikiem szczepionki Vaxzevria w Indiach jest szczepionka Covishield, pozytywnie oceniona przez WHO [12].

Szczepionka wektorowa COVID-19 Vaccine Janssen

27 lutego 2021 r. FDA wydała zezwolenie na stosowanie w nagłych wypadkach (EUA) trzeciej szczepionki do zapobiegania COVID-19 wywołanej przez SARS-CoV-2. Szczepionka przeciwko COVID-19 firmy Janssen uzyskała warunkowe pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu **11 marca 2021 r.**

Wektorowa szczepionka COVID-19 Vaccine (Ad.26.COV2-S) opracowana przez firmę Janssen należąca do koncernu Johnson & Johnson jest oparta na ludzkim, niereplikującym się adenowirusie typu 26 z wbudowanym genem kodującym glikopro-

teinę S wirusa SARS-CoV-2. Alergenem wchodzącym w skład szczepionki, który może wywołać reakcję anafilaktyczną, jest polisorbata 80. Adenowirus w procesie wytwarzania szczepionki COVID-19 Vaccine Janssen namnażany jest w komórkach linii wyprowadzonej z ludzkich komórek zarodkowych PER.C6 siatkówki, pozyskanych w latach 80. XX w. i pasażowanych od tego czasu w warunkach laboratoryjnych [9]. Wcześniej taki sam wektor (technologia AdVac[®]) wykorzystano w szczepionce Zabdeno przeciw gorączce ebola dopuszczonej do obrotu w EMA w 2020 r. do podawania > 1. r.ż. [16]. Platformę AdVac[®] wykorzystano również do konstruowania preparatów szczepionkowych przeciwko wirusom Zika, RSV (*respiratory syncytial virus*) i HIV (*human immunodeficiency virus*). Szczepionka firmy Janssen może być stosowana u osób w wieku 18 lat oraz starszych i wymaga podania 1 dawki. Preparat jest przygotowany w postaci gotowej do użycia i nie trzeba go rozcieńczać. Wymaga tradycyjnych warunków łańcucha chłodniczego (temp. 2-8°C przez 3 miesiące, przez 2 lata może być przechowywany w temperaturze -20°C).

Szczepionka występuje w opakowaniu wielodawkowym – w 1 fiolce jest 5 dawek po 0,5 ml. Jedna dawka (0,5 ml) zawiera adenowirusa typu 26 z sekwencją kodującą glikoproteinę S wirusa SARS-CoV-2 (Ad26.COV2-S).

Skuteczność szczepionki oceniono w badaniu klinicznym III fazy ENSEMBLE prowadzonym w 8 krajach na 3 kontynentach, tj. w Argentynie, Brazylii, Chile, Kolumbii, Meksyku, Peru, RPA oraz Stanach Zjednoczonych. Ogólna skuteczność w ochronie przed objawami COVID-19 (od umiarkowanych do krytycznych) wynosiła 66,9% (95% CI: 59,0-73,4) (ocena ≥ 14. dnia po szczepieniu) i 66,1% (95% CI: 55,0-74,8) (ocena ≥ 28. dnia po szczepieniu). Skuteczność w ochronie przed ciężkimi lub krytycznymi objawami COVID-19 wynosiła 76,7% (95% CI: 54,6-89,1) (ocena ≥ 14. dnia po szczepieniu) i 85,4% (95% CI: 54,2-96,9) (ocena ≥ 28. dnia po szczepieniu). Skuteczność była jeszcze wyższa po 42 dniach od szczepienia i wynosiła 92,4%. Skuteczność w ochronie przed hospitalizacją z powodu COVID-19 wynosiła 100% (95% CI: 74,3-100,0) (ocena ≥ 28. dnia po szczepieniu). Działania niepożądane miały przeważnie charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej zgłaszano bóle w miejscu wstrzyknięcia (48,6%), ból głowy (38,9%), zmęczenie (38,2%), bóle mięśni (33,2%) oraz nudności (14,2%). Większość objawów utrzymywała się przez 1 do 2 dni [17]. Po wprowadzeniu szczepionki do obrotu w Stanach Zjednoczonych odnotowano występowanie bardzo rzadkich, nietypowych zdarzeń zakrzepowych przebiegających z małopłytkowością. Zdarzenia te zostały uwzglę-

nione w bardzo rzadkich zdarzeniach niepożądanych szczepionki firmy Janssen [7].

Tak jak w przypadku szczepionki Vaxzevria konieczne jest monitorowanie osób, u których w ciągu 3 tygodni po szczepieniu wystąpiła małopłytkowość lub zakrzepica.

U osób, którym podano pierwszą dawkę szczepionki mRNA, ale stwierdza się przeciwwskazania do podania drugiej dawki z uwagi na ciężką reakcję alergiczną, można rozważyć podanie 1 dawki szczepionki COVID-19 Vaccine Janssen po 28 dniach od podania szczepionki mRNA. Ponieważ preparat firmy Janssen stosuje się w 1-dawkowym schemacie, postępowanie takie traktowane jest jako nowy schemat szczepienia, a nie schemat mieszany. Jest to jedyny wyjątek dotyczący możliwości zamiennego stosowania szczepionek w celu ukończenia cyklu szczepienia.

Szczepionka Novavax (NVX-CoV2373)

Szczepionka Novavax o roboczej nazwie NVX-CoV2373 jest szczepionką białkową, która wykorzystuje nową technologię rekombinacji białka S wirusa SARS-CoV-2 w komórkach owadzych (a nie w komórkach drożdży, jak w szczepionce przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B). Komórki owadzie są tutaj małymi fabrykami produkującymi rekombinowane białko. Szczepionka zawiera również nanocząstki stabilizujące PS80 oraz adiuwant, substancję wzmacniającą odpowiedź immunologiczną na szczepionkę. Zastosowano opatentowany adiuwant Matrix-M[™] oparty na saponinie. W styczniu 2021 r. firma Novavax przedstawiła informacje na temat pierwszych okresowych wyników badania klinicznego III fazy prowadzonego w Wielkiej Brytanii, w którym skuteczność wynosiła 89,3% (56 przypadków COVID-19 w grupie placebo vs 6 przypadków w grupie zaszczepionej). Wiek uczestników badania to 18-84 lata, w tym ponad 27% było w wieku > 65 lat, a wielu uczestników badania miało również choroby towarzyszące. Badanie prowadzono na obszarach wysokiej transmisji nowych wariantów wirusa. Podobnie optymistyczne są również wstępne wyniki badań (faza IIb) prowadzone w Afryce Południowej. Badania III fazy, łącznie w grupie 30 000 osób, prowadzone są także w Stanach Zjednoczonych i Meksyku. Co ważne, wstępne wyniki badań potwierdzają kliniczną skuteczność szczepionki w odniesieniu do nowych wariantów wirusa [18].

Szczepionka firmy CurVac (CVnCoV)

Szczepionka firmy CurVac o roboczej nazwie CVnCoV jest kolejną szczepionką mRNA, która wykorzystuje nową technologię syntetycznej produkcji szczepionki jedynie na podstawie informacji genetycznej białka S wirusa SARS-CoV-2 [19].

Szczepionka CoronaVac

Szczepionka CoronaVac opracowana przez firmę Sinovac jest szczepionką tradycyjną. Zawiera inaktywowanego, zabitego przy użyciu β -propiolaktonu, wirusa SARS-CoV-2. Wirus hodowany jest w linii komórek VERO nerki małpy afrykańskiej. Szczepionka Sinovac zawiera dodatkowo wodorotlenek glinu, adiuwant wzmacniający odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionkę. Znamy opublikowane wyniki badań skuteczności i bezpieczeństwa I/II fazy klinicznej prowadzonych w Chinach. Badania kliniczne III fazy są prowadzone m.in. w Brazylii, Turcji i Indonezji. Szczepionka Sinovac jest dopuszczona do obrotu w Chinach od lipca 2020 r. oraz w Indonezji, Turcji i Brazylii. Uzyskano zróżnicowaną skuteczność od 50% w Brazylii, gdzie oceniano ochronę przed objawowym i bezobjawowym zakażeniem, do 83,5% w Turcji, gdzie oceniano skuteczność ochrony przed objawami COVID-19 [20].

Szczepionka wektorową Sputnik V (Gam-COVID-Vac)

Szczepionkę wektorową Sputnik V (Gam-COVID-Vac) opracowało rosyjskie Narodowe Centrum Epidemiologii i Mikrobiologii im. Gamalei. Innowacyjność tego produktu dotyczy wykorzystania niezdolnych do replikacji adenowirusów ludzkich jako wektorów do przeniesienia genu kodującego białko S koronawirusa. Szczepionka podawana jest w 2 dawkach w odstępie 21 dni, w których wykorzystuje się 2 różne wektory, będące serotypami adenowirusa ludzkiego, tj. Ad26 (pierwsza dawka) i Ad5 (druga dawka). Rozwiązanie takie pozwala na uzyskanie wzmocnionej odpowiedzi na podanie szczepionki, tj. strategia „inicjacja i wzmocnienie” (*prime and boost*), której celem jest zmniejszenie ryzyka neutralizacji drugiej dawki przez przeciwciała przeciwko wektorowi wytworzone po pierwszej dawce. Szczepionka wymaga długotrwałego przechowywania w temp. -18°C i krótkotrwałego w temp. od 2°C do 8°C [21]. Z wyników badań skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki prowadzonych wśród 21 977 dorosłych, w tym u ok. 25%

z chorobami współistniejącymi (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, otyłość) wykazano, że skuteczność szczepionki w zapobieganiu COVID-19 wyniosła 91,6% (95% CI: 85,6-95,2). We wszystkich grupach wiekowych (w tym u osób > 60 lat) odnotowano zmniejszenie ryzyka zachorowania o $\geq 90\%$. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu cięższym postaciom choroby oszacowano na 100% (95% CI: 94,4-100). Szczepionka była bezpieczna i dobrze tolerowana. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny charakter, najczęściej obserwowano objawy grypopodobne, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i zmęczenie.

Skuteczność szczepionek a warianty wirusa SARS-CoV-2

Szczepionki przeciw COVID-19 są skuteczne wobec znanych alarmowych wariantów wirusa SARS-CoV-2, ale aby znacząco zmienić szczep wirusa SARS-CoV-2, muszą pojawić się mutacje, które narastają w jego genomie i będą wpływały na jego funkcje. Mutacje to losowe, skokowe zmiany, które zachodzą w kodzie genetycznym wirusa i są najczęściej wynikiem pomyłek w czasie kopiowania genomu wirusa. Zdecydowana ich większość jest neutralna. Warianty wirusa SARS-CoV-2 to utrwalone wersje wirusa z różnymi skumulowanymi mutacjami. Takich zmian jeszcze nie obserwujemy. SARS-CoV-2 należy do wirusów RNA, znanych z szybkiego tempa mutacji, które prowadzą do powstania nowych jego wariantów. Wiadome jest, że podlega mutacjom istotnie wolniej w porównaniu z wirusem grypy [22]. Im jednak częściej genom wirusa podlega kopiowaniu, tym większa jest szansa jego mutacji. A zatem, jeżeli szybko nie ograniczymy transmisji wirusa SARS-CoV-2, wcześniej czy później możemy spodziewać się pojawienia się wariantu, na który szczepionki będą działały zdecydowanie słabiej lub nie będą działały w ogóle. **Z tego powodu program szczepień przeciw COVID-19 to walka z czasem. Więcej osób zaszczepionych oznacza ograniczenie transmisji wirusa i mniejsze prawdopodobieństwo pojawienia się nowych wariantów. Im więcej osób zaszczepionych, tym trudniej jakimkolwiek wariantowi wirusa nas zakażać** [22].

Szczepionki zapobiegają zakażeniom bezobjawowym SARS-CoV-2

Wyniki badań efektywności szczepionek przeciwko COVID-19 przynoszą również aktualne dane dotyczące zapobiegania poprzez szczepienie bezobja-

wowym zakażeniom SARS-CoV-2. W czasie oceny badań w procesie dopuszczenia szczepionek do obrotu EMA nie oceniała wyników badań wskazujących na ochronę przed zakażeniami bezobjawowymi, ponieważ nie było jeszcze wyników badań. Nie znaleźliśmy również udziału szczepionek w hamowaniu transmisji SARS-CoV-2. Obecnie mamy coraz więcej danych, które potwierdzają wysoką skuteczność szczepionek w ochronie przed bezobjawowymi zakażeniami SARS-CoV-2, porównywalną z ochroną przed objawową COVID-19. Haas i wsp. [24] wskazują, na podstawie danych z Izraela, gdzie stosowano szczepionkę Comirnaty (Pfizer-BioNTech), że skuteczność w ochronie przed zakażeniami SARS-CoV-2 wynosi 90,1% (95% CI: 88,0-91,8). Thomson i wsp. [25], przy stosowaniu szczepionki Comirnaty (Pfizer-BioNTech) i Spikevax (Moderna) w Stanach Zjednoczonych, wykazali 90% (95% CI: 68-97) ochronę przed zakażeniami SARS-CoV-2 (ocena \geq 14 dni po podaniu drugiej dawki). W badaniu efektywności prowadzonym w Wielkiej Brytanii (szczepionki firm

Pfizer-BioNTech i AstraZeneca) wykazano 85% (95% CI: 73-92) ochronę przed zakażeniami SARS-CoV-2 (ocena \geq 7 dni po podaniu drugiej dawki) [26].

POSUMOWANIE

Dotychczas publikowane wyniki efektywności rzeczywistej dostępnych szczepionek przeciwko COVID-19 potwierdzają wysoką efektywność wynoszącą 80-90% w ochronie przed objawami choroby oraz równie wysoką, porównywalną efektywność w ochronie przed zakażeniami bezobjawowymi SARS-CoV-2. Duże możliwości szczepionek w zapobieganiu zakażeniom bezobjawowym, a więc także w ograniczeniu transmisji wirusa SARS-CoV-2, powinny być wykorzystane w szczepieniach dzieci i młodzieży zarówno w wieku 16-17 lat, jak i 12-15 lat oraz po rozszerzeniu wskazań także w grupach młodszych.

PIŚMIENNICTWO

- Rappuoli R., De Gregorio E., Del Giudice G. i wsp.: Vaccinology in the post-COVID-19 era. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118 (3): e2020368118. <https://www.pnas.org/content/118/3/e2020368118>.
- Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N. i wsp.: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-2615. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>.
- EMA starts rolling review of COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated. *News* 4/05/2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vero-cell-inactivated> [data dostępu: 24.05.2021].
- Schlake T., Thess A., Fotin-Mleczek M. i wsp.: Developing mRNA-vaccine technologies. *RNA Biology* 2012; 9 (11): 1319-1330. <https://doi.org/10.4161/rna.22269>.
- Karikó K., Muramatsu H., Welsh F.A. i wsp.: Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008; 16: 1833-1840.
- Baden L.R. i wsp.: Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- Centers for Disease Control and Prevention: Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html> [data dostępu: 24.05.2021].
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf [data dostępu: 30.05.2021].
- Augustynowicz E.: HEK293 i PER.C6. Co mają wspólnego ze szczepionkami przeciwko COVID19. *Medycyna Praktyczna/Szczepienia* 2020.
- Voysey M., Costa Clemens S.A., Madhi S.A. i wsp.: 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* 2020; 397: 99-111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306989>.
- Voysey M., Costa Clemens S.A., Madhi S.A. i wsp.: Single dose administration, and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. *Lancet* 2021; 397: 881-891. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00432-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00432-3/fulltext).
- Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience). https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1 [data dostępu: 24.05.2021].
- COVID19: The Green Book, chapter 14a. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a> [data dostępu: 24.05.2021].
- Vasileiou E., Simpson R.C., Robertson C. i wsp.: Effectiveness of first dose of COVID19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. *SSRN* 2021. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264> [data dostępu: 11.05.2021].
- AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. *News* 2021 Apr 7.
- New vaccine for prevention of Ebola virus disease recommended for approval in the European Union. *EMA* 2020 May 29. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-vaccine-prevention-ebola-virus-disease>

- recommended-approval-european-union_en.pdf [data dostępu: 22.05.2021].
17. Sadoff J., Gray G., Vandebosch A. i wsp.: Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *NEJM* 2021 April 21. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544>.
 18. Keech Ch., Albert G., Cho I. i wsp.: Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2320-2332.
 19. EMA starts rolling review of CureVac's COVID-19 vaccine (CVnCoV). *News* 2021 Feb 12.
 20. Zhang Y., Zeng G., Pan H. i wsp.: Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet* 2021; 21: 181-192.
 21. Logunov D.Y., Dolzhenko I.V., Shcheblyakov D.V. i wsp.: Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397 (10275): 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Epub 2021 Feb 2.
 22. Abdool Karim S.S., de Oliveira T.: New SARS-CoV-2 variants – clinical, public health, and vaccine implications. *NEJM* 2021 March 21.
 23. Abu-Raddad L.J., Chemaitelly H., Butt A.A.: Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *NEJM* 2021 May 5. doi: 10.1056/NEJM2104974.
 24. Haas, Angulo F.J., McLaughlin J.M. i wsp.: Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021; 397: 1819-1829.
 25. Thomson M.G., Burgess J.L., Naleway A.L. i wsp.: Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers – Eight U.S. Locations, December 2020 – March 2021. *MMWR* 2021; 70 (13): 495-500.
 26. Public Health England vaccine effectiveness report. March 2021.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. EWA AUGUSTYNOWICZ

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru,
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH –
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
tel.: 22 54 21 326
e-mail: eaugustynowicz@pzh.gov.pl

Prof. dr hab. n. med. TERESA JACKOWSKA

Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
ul. Marymoncka 99/103, 01-809 Warszawa
tel.: 22 864 11 67
e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.
Praca zrealizowana w ramach grantu
CMKP 501-1-020-19-21.

Charakterystyki szczepionek przeciw COVID-19 – stan na dzień 30.07.2021 r.

1. **Comirnaty** 29.07.2021 (Pfizer/BioNTech) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_pl.pdf
2. **Spikevax** 26.07.2021 (Moderna BIOTECH Spain, S.L.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_pl.pdf
3. **Xaxzevria** 19.07.2021 (AstraZeneca) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_pl.pdf
4. **COVID-19 Vaccine Janssen** 22.07.2021 (Janssen) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_pl.pdf