

Bezpečnost vakcíny BNT162b2 mRNA COVID-19 závislá na šarži

onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13998

Do redakce ,

Očkování bylo široce implementováno pro zmírnění koronavirového onemocnění-2019 (Covid-19) a do 11. listopadu 2022 bylo podáno 701 milionů dávek mRNA vakcíny BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) a spojeno s 971 021 zprávami o podezření na nežádoucí účinky (SAE) v Evropské unii/Evropském hospodářském prostoru (EU/EHP).¹ Lahvičky vakcíny s jednotlivými dávkami jsou dodávány v šaržích s přísnou kontrolou kvality, aby byla zajištěna jednotnost šarže a dávky.² Klinické údaje o hladinách jednotlivých šarží vakcín nebyly hlášeny a variace v závislosti na šarži v klinické účinnosti a bezpečnosti registrovaných vakcín se zdá být vysoce nepravděpodobná. Nicméně, v neposlední řadě s ohledem na povolení k uvedení na trh pro nouzové použití a rychlé zavádění rozsáhlých očkovacích programů, se možnost variace v závislosti na šarži jeví jako hodná prozkoumání. Zkoumali jsme proto míry SAE mezi různými šaržemi vakcíny BNT162b2 podávanými v Dánsku (5,8 milionu obyvatel) od 27. prosince 2020 do 11. ledna 2022.

Údaje o všech případech SAE s odpovídajícími štítky šarže vakcín hlášené Dánské lékařské agentuře (DKMA) a klasifikované DKMA podle závažnosti SAE a počty dávek BNT162b2 v jednotlivých šaržích vakcín registrovaných Dánským institutem pro sérum jsou veřejně dostupné a byly získány na požádání. Systém spontánního hlášení SAE řízený DKMA přijímá hlášení SAE z jakéhokoli zdroje, například od poskytovatelů zdravotní péče, pacientů a dalších členů veřejnosti. SAE jsou přiřazeny termíny Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), které nemusí nutně odpovídat ověřeným lékařským diagnózám, a ke zprávě může být přiřazen více než 1 SAE. Závažnost SAE byla klasifikována jako nezávažná, závažná (hospitalizace nebo

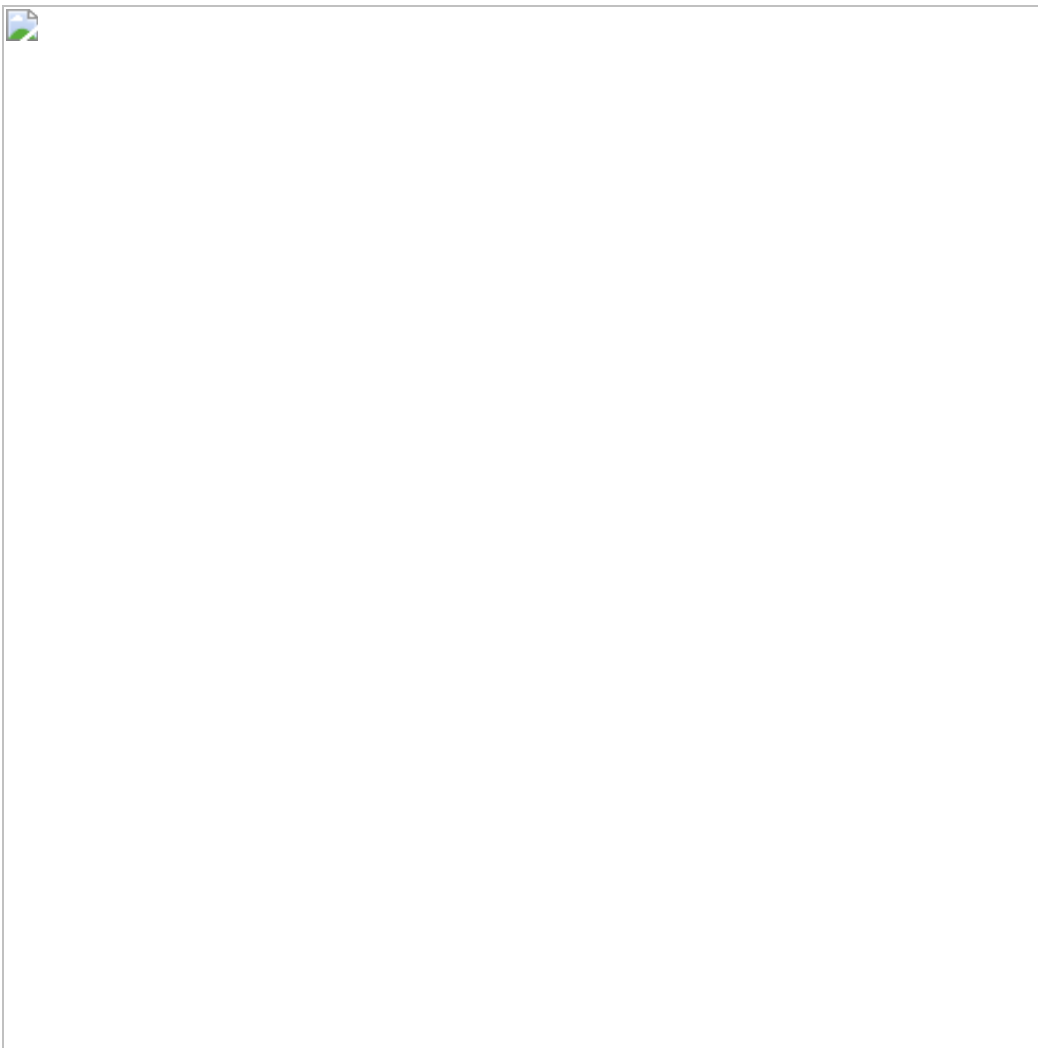
prodloužení stávající hospitalizace, život ohrožující onemocnění, trvalá invalidita nebo vrozená malformace) nebo úmrtí související se SAE. Studie se spoléhala výhradně na sekundární použití těchto anonymizovaných dat, a byla tak vyňata z kontroly etické komise výzkumu. SAE byly počítány na úrovni šarže propojením jednotlivých SAE se štítkem šarže dávky (dávek) BNT162b, které subjekt dostal. Celkový počet SAE spojených s každou šarží byl vydělen počtem dávek v šarži, aby se získala rychlost SAE na 1000 dávek. Protože pozorovaný vztah mezi počty SAE a dávkami vakcíny BNT162b2 byl vysoce heterogenní, konvenční regresní statistiky nebyly považovány za použitelné. Proto byla heterogenita ve vztahu mezi počty SAE a dávkami na šarži vakcíny hodnocena log-transformací následovanou nehierarchickou shlukovou analýzou a testem obecného lineárního modelu (GLM) na rozdíly v míře SAE mezi šaržemi. Vykazování studie je v souladu s obecnými směrnici EQUATOR.³

Celkem bylo podáno 10 793 766 dávek 4 026 575 osobám s použitím 52 různých šarží vakcíny BNT162b2 (2 340–814 320 dávek na šarži) a 43 496 SAE bylo registrováno u 13 635 osob, což odpovídá SEM03 ± 3,19 na osobu. [Oprava přidána 9. června 2023, po první online publikaci: Celkový počet dávek a počty pacientů byly opraveny v předchozím prohlášení]. U každé osoby byly jednotlivé SAE spojeny s dávkami vakcíny od 1,531 ± 0,004 šarží, což mělo za následek celkem 66 587 SAE rozdělených mezi 52 šarží. Štítky šarží byly neúplně registrovány nebo chyběly u 7,11 % SAE, takže k další analýze zůstalo 61 847 šarží identifikovatelných SAE, z nichž 14 509 (23,5 %) bylo klasifikováno jako závažné SAE a 579 (0,9 %) byla úmrtí související s SAE. Nečekaně se míra SAE na 1000 dávek značně lišila mezi šaržemi vakcíny s 2,32 (0,09–3,59) (medián [interkvartilní rozmezí]) SAE na 1000 dávek a ve vztahu mezi počtem SAE byla pozorována významná heterogenita ($p < 0,0001$). na 1000 dávek a počty dávek v jednotlivých šaržích. Byly rozeznány tři převládající trendové linie se

znatelně nižšími mírami SAE ve větších šaržích vakcín a další na šarži závislá heterogenita v distribuci závažnosti SAE mezi šaržemi představujícími tři trendové linie (obrázek 1). Ve srovnání s četností všech SAE byly závažné SAE a úmrtí související se SAE na 1 000 dávek mnohem méně časté a počty těchto SAE na 1 000 dávek vykazovaly podstatně větší variabilitu mezi šaržemi s menším odstupem mezi třemi trendovými liniemi (nezobrazeno).

Pozorované rozdíly v míře a závažnosti SAE mezi šaržemi vakcíny BTN162b2 v této celostátní studii byly v rozporu s očekávanou homogenní mírou a distribucí SAE mezi šaržemi. V Dánsku a dalších zemích EU/EHP je kvalita vakcíny monitorována podle pokynů oficiálního kontrolního úřadu pro uvolňování šarží (OCABR) a pokud je nám známo, potenciální rozdíly v klinické bezpečnosti nebo účinnosti šarže vakcíny BNT162b2 nebyly dříve hlášeny, např. autorizační studie a následné populační studie.^{4, 5} Takové účinky mohou být snadněji zjistitelné v malých zemích, jako je Dánsko, kde byly vakcíny BNT162b2 během období studie obecně poskytovány v několika menších šaržích. Regulační monitorování a vědecký zájem o bezpečnost vakcíny COVID-19 se také primárně zaměřily na závažné nežádoucí příhody, například myokarditidu.⁶ V každém případě identifikace takových účinků evidentně vyžaduje, aby byly pozorované nežádoucí účinky spojeny s příslušnými šaržemi jednotlivých šarží a velikostí (čísly dávek). Dříve se ukázalo, že variace v produkci (růst kultury) vakcíny Bacille Calmette-Guérin ovlivňuje důležité imunologické účinky této vakcíny,⁷ a dva případy myokarditidy byly hlášeny u dvou mladých mužů po podání mRNA-1273 COVID-19 vakcína (Moderna) ze stejné šarže vakcíny ve stejný den.⁸ K odchylkám (od šarže k šarži, lahvičky k lahvičce a dokonce i k dávce) ve vakcínách může skutečně docházet v důsledku variability a porušování praxe, například při výrobě vakcín, skladování, přepravě, klinické manipulaci a kontrolní aspekty a v roce 2021 byly z Japonska

staženy tři šarže vakcíny mRNA1273 v celkové výši více než 1,6 milionu dávek poté, co bylo zjištěno, že 39 lahvíček s vakcínou obsahovalo cizí materiály.⁹ Uniklé a sporné údaje také naznačují, že některé dřívější komerční šarže vakcíny BNT162b2 obsahovaly nižší než očekávané hladiny intaktní mRNA.¹⁰



OBRÁZEK 1

Otevřít v prohlížeči obrázků PowerPoint

Počty suspektních nežádoucích účinků (SAE) po vakcinaci mRNA BNT612b2 v Dánsku (27. prosince 2020–11. ledna 2022) podle počtu dávek na šarži vakcíny. Každá tečka představuje jednu šarži vakcíny. Trendové čáry jsou lineární regresní čáry.

Modrá: $R^2 = 0,78$, $\beta = 0,0898$ (95% interval spolehlivosti [CI] 0,0514–0,1281), zelená: $R^2 = 0,89$, $\beta = 0,0025$ (95% CI 0,0021–0,0029), žlutá : $R^2 = 0,6$ $R^2 = 0,000087$ (95% CI 0,000056–0,000118). Šarže vakcíny představující modrou, zelenou a žlutou trendovou linii tvořily 4,22 %, 63,69 % a 32,09 % všech dávek vakcín, v tomto pořadí, se 70,78 %, 27,49 % a 47,15 % (modrá trendová linie), 28,84 %, 71,59 % a 51 trendová linie) a 0,38 %, 1,01 % a 0,86 % (žlutá trendová linie) všech SAE, závažných SAE a úmrtí souvisejících s SAE.

Tato předběžná zjištění je třeba interpretovat ve světle několika omezení. Systém spontánního hlášení SAE řízený DKMA v Dánsku je pasivním sledovacím systémem podobným systému hlášení nežádoucích příhod vakcín (VAERS) v USA a hlášení z těchto systémů podléhají zkreslení hlášení s potenciálem jak nedostatečné, tak nadměrné hlášení, jakož i neúplné údaje a proměnlivá kvalita vykazovaných informací. ¹¹, ¹² Vzhledem k těmto inherentním omezením musí být signály detekované těmito systémy považovány za generující hypotézy a obecně je nelze použít ke stanovení kauzality. ¹¹ - ¹⁴ Kromě toho v této studii nebyla historie případu SAE předchozího COVID-19 neznámá a specifické typy SAE (třída orgánových systémů MedDRA atd.), demografie případů SAE, vztahy SAE s po sobě jdoucími dávkami vakcíny u jednotlivců V těchto případech nebyly zkoumány časové trendy pozorované závislosti SAE na šarži a účinky na účinnost vakcíny závislé na šarži. Zejména, pokud je nám známo, Dánský institut pro sérum nevydal šarže vakcíny BNT162b2 z oběhu. Závěrem lze říci, že výsledky naznačují existenci bezpečnostního signálu pro vakcínu BNT162b2 závislého na šarži a je zapotřebí více studií prozkoumat toto předběžné pozorování a jeho důsledky.

PROHLÁŠENÍ O STŘETU ZÁJMŮ

Žádný.

REFERENCE

Citování literatury