

## Batch-afhængig sikkerhed af BNT162b2 mRNA COVID-19-vaccinen

Max Schmeling, Vibeke Manniche, Peter Riis Hansen 

Først offentliggjort: 30. marts 2023

<https://doi.org/10.1111/eci.13998>

Citater: 1

[ Korrektion tilføjet den 13. april 2023, efter den første online-publikation: Den tilsvarende forfatters tilknytning blev opdateret i denne version ]

*Til redaktøren,*

Vaccination er blevet implementeret i vid udstrækning til afhjælpning af coronavirus sygdom-2019 ( Covid-19 ) og inden den 11. november 2022, 701 millioner doser af BNT162b2 mRNA-vaccinen ( Pfizer-BioNTech ) var blevet administreret og forbundet med 971.021 rapporter om mistanke om bivirkninger ( SAEs ) i Den Europæiske Union / Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde ( EU / EØS ).<sup>1</sup> Vaccinehætteglas med individuelle doser leveres i batches med streng kvalitetskontrol for at sikre batch- og dosisens ensartethed.<sup>2</sup> Kliniske data om individuelle vaccinebatchniveauer er ikke rapporteret, og batchafhængig variation i den kliniske effekt og sikkerhed af godkendte vacciner synes at være meget usandsynlig. Ikke mindst i betragtning af godkendelsen af nødbrugsmarkedet og hurtig implementering af storskala-vaccinationsprogrammer synes muligheden for batchafhængig variation at være værd at undersøge. Vi undersøgte derfor satserne for SAE'er mellem forskellige BNT162b2-vaccinpartier administreret i Danmark ( befolkning 5,8 millioner ) fra 27. december 2020 til 11. januar 2022.

Data om alle SAE-tilfælde med tilsvarende vaccinebatchetiketter rapporteret til Dansk Medicinsk Agentur ( DKMA ) og klassificeret af DKMA i henhold til SAE-gerlighed, og antallet af BNT162b2-doser i individuelle vaccinepartier, der er registreret af henholdsvis Dansk Serum Institut, er offentligt tilgængelige og blev hentet efter anmodning. Det DKMA-styrede spontane SAE-rapporteringssystem accepterer rapporter om SAE'er fra enhver kilde, for eksempel sundhedsudbydere, patienter og andre medlemmer af offentligheden. SAE'er tildeles medicinsk ordbog til reguleringsaktiviteter ( MedDRA ) udtryk, der ikke nødvendigvis svarer til verificerede medicinske diagnoser, og mere end 1 SAE kan tildeles en rapport. SAE-sjældnen blev klassificeret som ikke-alvorlig, alvorlig ( hospitalisering eller forlængelse af eksisterende indlæggelse, livstruende sygdom, permanent handicap eller medfødt misdannelse ) eller SAE-relateret død. Undersøgelsen var udelukkende afhængig af den sekundære brug af disse anonymiserede data og var således undtaget fra gennemgang af forskningsetikbestyrelsen. SAE'er blev talt på et batchniveau ved at knytte individuelle SAE'er til batchmærket ( s ) af BNT162b dosis ( s ), som individet havde modtaget. Det samlede antal

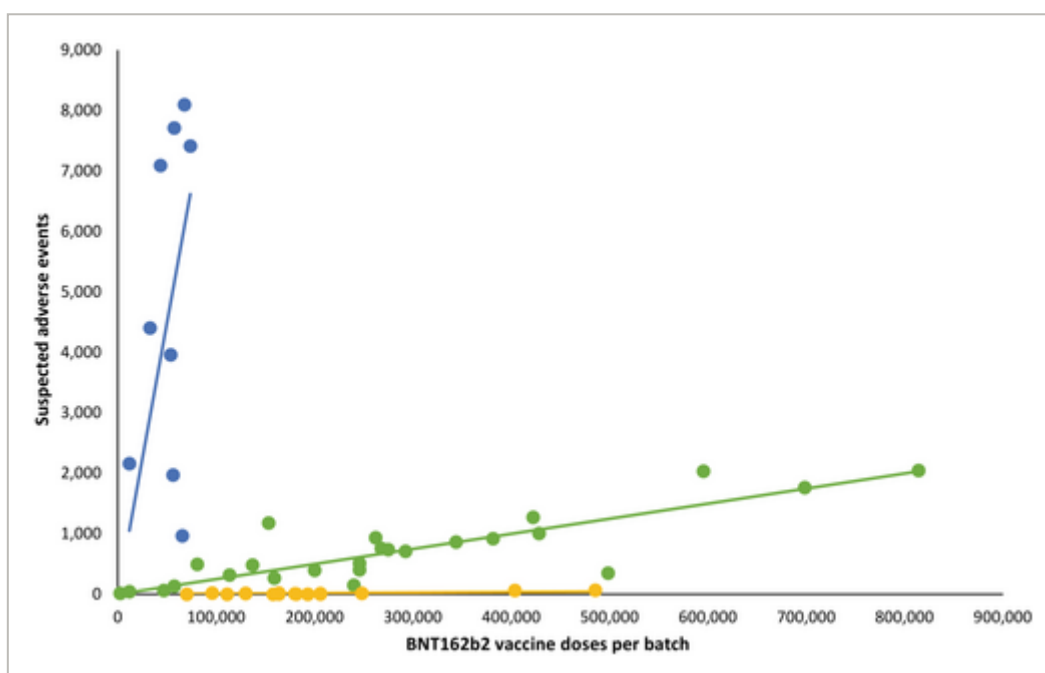
SAE'er, der er forbundet med hver batch, blev divideret med antallet af doser i batchet for at opnå hastigheden af SAE'er pr. 1000 doser. Da det observerede forhold mellem antallet af SAE'er og BNT162b2-vaccindoser var meget heterogent, blev konventionelle regressionsstatistikker ikke betragtet som anvendelige. Derfor, heterogenitet i forholdet mellem antallet af SAE'er og doser pr. vaccinebatch blev vurderet ved log-transformation efterfulgt af ikke-hierarkisk klyngeanalyse og generel lineær model ( GLM ) test for forskelle i SAE satser mellem batches. Rapportering af undersøgelsen er i overensstemmelse med brede EQUATOR-retningslinjer.<sup>3</sup>

I alt blev 10.793.766 doser administreret til 4.026.575 personer ved anvendelse af 52 forskellige BNT162b2-vaccinpartier ( 2340 – 814.320 doser pr. Batch ) og 43.496 SAE'er blev registreret i 13, svarende til  $3,19 \pm 0,03$  ( betyder  $\pm$  SEM ) SAE'er pr. person. [ Korrektion tilføjet den 9. juni 2023, efter den første online offentliggørelse: Det samlede antal doser og patienttællinger blev korrigeret i den foregående erklæring ]. I hver person var individuelle SAE'er forbundet med vaccinedoser fra  $1.531 \pm 0,004$  batches, hvilket resulterede i i alt 66.587 SAE'er fordelt mellem de 52 batches. Batchetiketter var ufuldstændigt registreret eller manglende for 7,11% af SAE'erne, hvilket efterlod 61.847 batchidentificerbare SAE'er til yderligere analyse, hvoraf 14.509 ( 23,5% ) blev klassificeret som alvorlige SAE'er og 579 ( 0,9% ) var SAE-relaterede dødsfald. Uventet, satserne for SAE'er pr. 1000 doser varierede betydeligt mellem vaccinepartier med 2,32 ( 0,09 – 3,59 ) median ( interkvartil interval [ ] SAE pr. 1000 doser og betydelig heterogenitet )  $p < .0001$  ) blev observeret i forholdet mellem antallet af SAE'er pr. 1000 doser og antallet af doser i de enkelte batches. Der blev skelnet tre dominerende trendlinjer med mærkbare lavere SAE-satser i større vaccinepartier og yderligere batchafhængig heterogenitet i fordelingen af SAE-svorlighed mellem partierne, der repræsenterer de tre trendlinjer ( Figur 1 ). Sammenlignet med satserne for alle SAE'er var alvorlige SAE'er og SAE-relaterede dødsfald pr. 1.000 doser langt mindre hyppige, og antallet af disse SAE'er pr. 1000 doser viste en betydelig større variation mellem batches, med mindre adskillelse mellem de tre trendlinjer ( ikke vist ).

Den observerede variation i SAE-satser og alvorlighed mellem BNT162b2-vaccinpartier i denne landsdækkende undersøgelse var i strid med den forventede homogene hastighed og fordeling af SAE'er mellem batches. I Danmark og andre EU / EØS-lande overvåges vaccinkvalitet i henhold til den officielle kontrolmyndigheds batchfrigivelse ( OCABR ) retningslinjer og efter vores viden, potentielle forskelle i BNT162b2-vaccinebatch klinisk sikkerhed eller effektivitet er ikke rapporteret tidligere, for eksempel i forudgående godkendelsesforsøg og efterfølgende populationsbaserede undersøgelser.<sup>4,5</sup> Sådanne effekter kan være lettere at opdage i små lande som Danmark, hvor BNT162b2-vacciner i undersøgelsesperioden generelt blev tilvejebragt i flere mindre batches.

Reguleringsovervågning og videnskabelig interesse for COVID-19-vaccinesikkerhed har også primært fokuseret på alvorlige bivirkninger, for eksempel myokarditis.<sup>6</sup> Under alle omstændigheder kræver identifikation af sådanne effekter åbenlyst, at observerede bivirkninger er forbundet med de respektive individuelle batchetiketter og størrelser (

dosisnumre ). Tidligere har variation i produktionen ( kulturvækst ) af Bacille Calmette-Guérin-vaccinen vist sig at have indflydelse på vigtige immunologiske virkninger af denne vaccine,<sup>7</sup> og to tilfælde af myokarditis er rapporteret hos to unge mænd efter at have modtaget mRNA-1273 COVID-19-vaccine ( Moderna ) fra den samme vaccinebatch samme dag.<sup>8</sup> Faktisk kan variationer ( batch-til-batch, hætteglas-til-hætteglas og endda dosis-til-dosis ) i vacciner forekomme som et resultat af variationer og praksisovertrædelser i for eksempel vaccinefremstilling, opbevaring, transport, klinisk håndtering og kontrolaspekter og i 2021, tre partier af mRNA1273-vaccinen i alt mere end 1,6 millioner doser blev tilbagekaldt i Japan, efter at 39 hætteglas med vaccinen viste sig at indeholde fremmede materialer.<sup>9</sup> Lækte og omtvistede data har også antydnet, at nogle tidlige kommercielle partier af BNT162b2-vaccinen indeholdt lavere end forventet niveau af intakt mRNA.<sup>10</sup>



**FIGUR 1**

[Åben i figurfremviser](#) | [↓ PowerPoint](#)

Numbers of suspected adverse events (SAEs) after BNT162b2 mRNA vaccination in Denmark (27 December 2020–11 January 2022) according to the number of doses per vaccine batch. Each dot represents a single vaccine batch.

Trendlines are linear regression lines. Blue:  $R^2 = 0.78$ ,  $\beta = 0.0898$  (95% confidence interval [CI] 0.0514–0.1281), green:  $R^2 = 0.89$ ,  $\beta = 0.0025$  (95% CI 0.0021–0.0029), yellow:  $R^2 = 0.68$ ,  $\beta = 0.000087$  (95% CI 0.000056–0.000118). Vaccine batches representing the blue, green and yellow trendlines comprised 4.22%, 63.69% and 32.09% of all vaccine doses, respectively, with 70.78%, 27.49% and 47.15% (blue trendline), 28.84%, 71.50% and 51.99% (green trendline), and 0.38%, 1.01%, and 0.86% (yellow trendline) of all SAEs, serious SAEs, and SAE-related deaths, respectively.

The present preliminary findings must be interpreted in the light of several limitations. The DKMA-managed spontaneous SAE reporting system in Denmark is a passive surveillance system akin to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the US, and reports from these systems are subject to reporting biases, with potential for both under- and over-

reporting, as well as incomplete data and variable quality of the reported information.<sup>11, 12</sup> Owing to these inherent limitations, signals detected by these systems must be considered to be hypothesis-generating and generally cannot be used to establish causality.<sup>11-</sup>

<sup>14</sup>Derudover var SAE-sagshistorikken for tidligere COVID-19 i den nuværende undersøgelse ukendt, og specifikke SAE-typer ( MedDRA-systemorganklasse osv. ), demografi af SAE-tilfælde, forhold mellem SAE'er og på hinanden følgende vaccinedoser i individuelle tilfælde, tidsmæssige tendenser i den observerede batchafhængighed af SAE'er og batchafhængige effekter på henholdsvis vaccineffektivitet blev ikke undersøgt. Det er klart, at vores Danske Serum-institut ikke har udsendt tilbagekaldelser af BNT162b2-vaccinepartier. Afslutningsvis antyder resultaterne eksistensen af et batchafhængigt sikkerhedssignal til BNT162b2-vaccinen, og flere undersøgelser er berettigede til at undersøge denne foreløbige observation og dens konsekvenser.

## KONFLIKT AF INTERESSEKLÆRING

Ingen.

### REFERENCER



---

1 European Medical Agency. Safety of Covid-19 vaccines.  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines>  
Assessed January 6, 2023.

---

2 European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. EDQM initiatives in the context of COVID-19 vaccines and therapies.  
<https://www.edqm.eu/en/edqm-initiatives-in-the-context-of-covid-19-vaccines-and-therapies>  
Assessed January 6, 2023.

---

3 Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Alman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest.* 2010; **40**: 35- 53.

---

4 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; **383**: 2603- 2615.

---

5 Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2021; **385**: 1078- 1090.

---

6 Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis in a Nordic cohort study of 23 million residents. *JAMA Cardiol.* 2022; **7**: 600- 612.

---

7 Biering-Sørensen S, Jensen KJ, Aamand SH, et al. Variation of growth in the production of the BCG vaccine and the association with the immune response. An observational study within a randomised trial. *Vaccine.* 2015; **33**: 2056- 2065.

---

8 Sciaccaluga C, D'Ascenzi F, Cameli M, et al. Case report: two case reports of acute myopericarditis after mRNA COVID-19 vaccine. *Front Cardiovasc Med.* 2022; **7**(9):827237.

---

9 Bruce YY, Taraban MB, Briggs KT. All vials are not the same: potential role of vaccine quality in vaccine adverse reactions. *Vaccine.* 2021; **39**: 6565- 6569.

---

10 Tinari S. The EMA covid-19 data leak, and what it tells us about mRNA instability. *BMJ.* 2021 Mar; **10**(372):n627.

---

11 Aagaard L, Stenver DI, Hansen EH. Structures and processes in spontaneous ADR reporting systems: a comparative study of Australia and Denmark. *Pharm World Sci.* 2008; **30**: 563- 570.

---

12 Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine.* 2015; **33**: 4398- 4405.

---

13 Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to august 2021. *JAMA.* 2022; **327**: 331- 340.

---

14 Hause AM, Shay DK, Klein NP, et al. Safety of COVID-19 vaccination in United States children ages 5 to 11 years. *Pediatrics.* 2022; **150**(2):e2022057313.

Citerer litteratur



Download PDF

Om Wiley Online Library

**Fortrolighedspolitik**

**Betingelser for brug**

**Om cookies**

**Administrer cookies**

**Tilgængelighed**

**Wiley Research DE & I-erklæring og udgivelsespolitikker**

**Udvikling af verdensadgang**

Hjælp og support

**Kontakt os**

**Træning og support**

**DMCA & Reporting Piracy**

muligheder

**Abonnementsagenter**

**Annoncører og virksomhedspartnere**

Opret forbindelse med Wiley

**Wiley-netværket**

**Wiley Press Room**