



12. februar 2021

Epidemiologisk risikovurdering for E484K.

Statens Serum Institut (SSI) er blevet bedt om en status og risikovurdering på tilfælde med covid-19 smitte, hvor der er påvist E484K mutationen. Der ønskes en status på antal, rejserelation samt hvorvidt der vurderes at være samfundsmitte med virusvarianter, hvor E484K-mutationen påvises samt en vurdering af smitsomhed og alvorlighed.

Styrelsen for Patientsikkerhed og Lægemiddelstyrelsen har bidraget til udarbejdelsen af risikovurderingen.

Baggrund

E484K mutationen er en substitution af Glutamat (E) på position 484 i det receptor bindende domæne på spikeproteinet. Denne mutation findes i flere af de nye varianter af interesse som B.1.351 og P.1, som er betegnet som Variants of Concern (VOC). Mutationen kaldes for en escapemutation, idet studier har vist, at E484K giver nedsat følsomhed for antistoffer. Der er ikke tegn på, at mutationen i sig selv medfører en øget smitsomhed. Men E484K ser ud til at være opstået uafhængigt og har vist sig at opstå hos flere forskellige varianter af SARS-CoV-2., herunder B.1.1351 eller P.1, der alle har mutationen i kombination med mutationen N501Y, der øger smitsomheden. I England har man også fundet nogle eksempler på mutationen E484K blandt B.1.1.7 varianten. Der er ikke aktuelt påvist E484K mutationen blandt prøver med B.1.1.7 varianten i Danmark.

Status for forekomsten af varianterne i Danmark

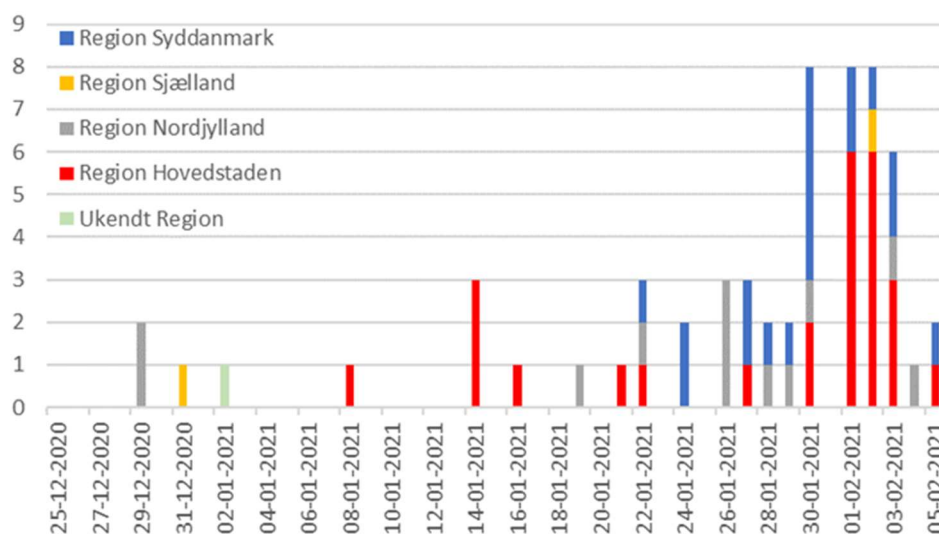
Der er i Danmark samlet påvist 67 tilfælde med E484K-mutationen inklusiv 8 tilfælde, hvor der er påvist B.1.351, der også indeholder mutationen. Dette betyder, at der per 12. februar 2021 er påvist 59 tilfælde med E484K-mutationen, hvor der ikke er tale om B.1.351 eller P.1.

Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS) har oplyst SSI om, at 10 af tilfældene har relation til rejseaktivitet i Nigeria, Brasilien og Schweiz. 10 personer tilknyttet udbrud på skole i Hovedstaden, og 9 personer tilknyttet arbejdsplads i Odense.

Styrelsen for Patientsikkerhed er løbende blevet orienteret om alle tilfælde med E484K-mutationen, og der har været iværksat intensiveret kontaktopsporing i tråd med kontaktopsporing til håndtering af VOC.



Figur 1. Epikurve for påviste tilfælde med E484K-mutationen, excl. B.1.351



Betydningen af E484K-mutationen i forhold til neutralisering

Flere studier finder i laboratorieforsøg at virusvarianter, der indeholder E484K-mutationen, har nedsat følsomhed for antistoffer. Denne nedsatte effekt til at neutralisere virus findes både for antistoffer fra personer, der tidligere har haft en SARS-CoV-2 infektion, samt fra personer der er vaccineret. Der er også set eksempler på reinfektion med P.1 i Manaus i Brasilien i forbindelse med den seneste massive bølge i december/januar på trods af, at man vurderede, at der var opnået flokkimmunitet efter den første bølge i foråret.

Der er ikke set samme nedsatte neutralisation i forhold til B.1.1.7, og danske minkvarianter hvor sera fra individer vaccineret med, Pfizer/BioNTech og Moderna vacciner er effektive, ligesom antistoffer fra AstraZeneca vaccinen er effektive overfor B.1.1.7. Hverken B.1.1.7 eller mink-varianten indeholder E484K-mutationen.

Baseret på prækliniske data har AstraZeneca vaccinen tilsyneladende lavere immunogenicitet end andre vacciner, og risikoen for nedsat effekt overfor SARS-CoV-2 varianter er i teorien højere for AstraZeneca vaccinen end for mRNA og protein subunit vacciner, selv i yngre aldersgrupper.

Denne øgede risiko for nedsat effekt af AstraZeneca vaccinen i forhold til mRNA og protein vacciner er i teorien højest for SARS-CoV-2 varianter med de mest udtalte genetiske ændringer (varianter der indeholder E484K-mutationen fx B.1.351, P.1), hvorimod der ikke vurderes at være øget risiko for nedsat effekt i forhold til B.1.1.7 og mink-deriverede varianter.

Relevans for vaccineffektivitet.

Det er et generelt fund, at jo højere antistofniveauer, der induceres af vacciner (jo bedre immunogenicitet de har), jo bedre er krydsbeskyttelsen mod varianter inkl. varianter med E484K-mutationen.

Der er dog en række nye studier, som viser, at omend sera fra individer vaccineret med Pfizer/BioNTech og Moderna vacciner har nedsat neutraliserende effektivitet overfor især



den Sydafrikanske variant (501Y.V2, lineage B.1.351; indeholder E484K mutationen plus adskillige flere mutationer), forventes dette ikke at nedsætte vaccineeffektivitet i væsentlig grad.

For nogle vaccintyper kan risikoen for nedsat effekt af vaccinerne overfor særlige varianter være højere end for andre.

- Johnson & Johnson vaccinen har vist effekt på 57% i Sydafrika og 66% Latinamerika, i modsætning til 72% i USA.
- Novavax har vist en effekt på 60% i Sydafrika, i modsætning til 90% i UK.
- AstraZeneca har vist stærkt nedsat effekt i forhold til forebyggelse af mild COVID-19 i Sydafrika. Det påpeges, at denne information er baseret på medierapporter fra et meget lille klinisk forsøg, samt at fund for mild sygdom ikke kan ekstrapoleres til alvorlig sygdom, og derfor kan ingen sikker konklusion kan drages endnu.

De kliniske studier nævnt ovenfor indikerer, at effekten af ovenfor nævnte vacciner over for den B.1.351 er lavere end over for vildtype SARS-CoV-2.

Disse udtalte ændringer i ændringer i spikeproteinet af den Sydafrikanske variant (10 mutationer/deletioner i spikeproteinet, incl E484K) synes dog kun at resultere i en lav til moderat nedsat mulig effektivitet af vaccinerne, men der er ikke kliniske data endnu på mRNA vaccinerne og ikke sufficente kliniske data på AstraZeneca vaccinen, hvorfor dette endnu er uafklaret og en præliminær vurdering.

Der er på nuværende tidspunkt kun præliminære data for effekter af vaccinerne i forhold til klinisk sygdomsforløb herunder alvorlig sygdom og indlæggelse, hvilket betyder, at fundet af nedsat neutraliserende effekt i in vitro-forsøg ikke umiddelbart kan ekstrapoleres til vaccinerne effekt i forhold til klinisk sygdom. Selvom om nogle studier kan tyde på nedsat effekt i beskyttelse af mild Covid-19 er det ikke givet, at dette også betyder en reduktion i beskyttelse mod svær covid-19 (indlæggelser). Dertil kommer at nedsat følsomhed af en virusvariant overfor specifikke antistoffer ikke nødvendigvis vil korrelere med nedsat klinisk effekt af vacciner overfor samme variant.

Det vurderes derfor at risikoen for vaccinesvigt overfor E484K-mutationen for mRNA vaccinerne (Pfizer/BioNTech og Moderna) på populationsniveau er lav, men det kan ikke udelukkes, at vaccinesvigt kan ses i individer, som har lavt antistofsvaret ved vaccination. Helt generelt er der et markant fokus hos EMA samt nationale europæiske regulatoriske myndigheder på at kunne håndtere hurtig, smidig og sikker godkendelse af nye vacciner mod COVID-19 varianter.

Epidemiologisk risikovurdering:

Der er rejst bekymring omkring forekomsten af virusvarianter med E484K-mutationen grundet flere studier med tegn på nedsat effekt af antistoffer både fra tidligere infektioner samt fra visse vacciner på virusvarianter med mutationen.

Aktuelt indgår E484K-mutationen i 2 af VOC (B.1.351 og P.1), som vurderes at udgøre en trussel, da mutationen optræder sammen med N501Y-mutationen., der vurderes at give



øget smitsomhed, og herved en betydelig spredningsfordel. Der er rapporteret om tilfælde med B.1.1.7 hvor der også er fundet E484K i UK.

Der er international bekymring for forekomsten af E484K-mutationen, og SSI deler denne bekymring. Aktuelt vides det ikke klart, hvilken betydning mutationen har, når den ikke påvises i kombination med N501Y, som i B.1.351 eller P.1, og der er behov for mere viden om mutationen. SSI følger derfor forekomsten af mutationen tæt, og der er i perioden fra 29. december 2020 frem til 5. februar påvist samlet 59 tilfælde med mutationen (excl. 8 tilfælde af B.1.351). E484K-mutationen er påvist i prøver fra tilfælde i 4 ud af 5 regioner, og andelen med relation til rejseaktivitet er omkring 17 %. Oplysninger fra Styrelsen for Patientsikkerhed tyder på, at der er lokal smittespredning med mutationen.

Ud fra et forsigtighedsprincip håndteres tilfælde med påvist E484K-mutation på linje med andre VOC (B.1.1.7, B.1.351 og P.1.) med henblik på at inddæmme videresmitte med mutationen. Dette inkluderer hurtig orientering af STPS ved fund af mutationerne samt intensiveret kontaktopsporing i STPS' Task force.



Referencer

Jangra S. et al., 29. januar 2021; The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera [\[11\]](#)

Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant - Variant of Concern 202012 / 01. Technical briefing 5. 2021.: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201>

Weisblum Y et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. Elife 9, doi:10.7554/eLife.61312 (2020): <https://elifesciences.org/articles/61312>

Greaney AJ et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. [Preprint]:<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.425021v1>

Constantinos K. Wibmer et al., 19. Januar 2021; SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma [\[7\]](#)

Xuping Xie et al., 27. januar 2021; Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y variants by 1 BNT162b2 vaccine-elicited sera [\[5\]](#) under B.1.1.7.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00183-5/fulltext)

Kai Wu, Anne P Werner, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. bioRxiv. 2021 Jan 25; 2021.01.25.427948. doi: 10.1101/2021.01.25.427948. Preprint

<https://www.sciencemag.org/news/2021/02/south-africa-suspends-use-astrazenecas-covid-19-vaccine-after-it-fails-clearly-stop>).

<https://www.pharmaceutical-technology.com/news/jj-covid19-vaccine-effective/>

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/novavax-covid-19-vaccine-90-efficacious-phase-3-but-protection-plummets-against-one-variant>

The impact of Spike mutations on SARS-1 CoV-2 neutralization. Rees-Spear C et al. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426849>; this version posted January 19, 2021.

Impact of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Spike variant on neutralisation potency of sera from individuals vaccinated with Pfizer vaccine BNT162b2. DA Collier et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.19.21249840>; this version posted January 20, 2021.



Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Xuping Xie et al. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740>; this version posted January 7, 2021. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY-NC-ND 4.0 International license.

mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Zijun Wang et al. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911>; this version posted January 19, 2021
mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants.

mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. Kai Wu et al. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>; this version posted January 25, 2021.

Muik A et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science. 2021 Jan 29:eabg6105. doi: 10.1126/science.abg6105

SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines Xiaoying Shen^{1,2}
bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.428516>; this version

Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial

Jan 28, 2021 at 4:05 PM EST

First to Demonstrate Clinical Efficacy Against COVID-19 and Both UK and South Africa Variants

Strong efficacy in Phase 3 UK trial with over 50% of cases attributable to the now-predominant UK variant and the remainder attributable to COVID-19 virus

Clinical efficacy demonstrated in Phase 2b South Africa trial with over 90% of sequenced cases attributable to prevalent South Africa escape variant

Company to host investor conference call today at 4:30pm ET

<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>