

Up To Date

Noutăți privind vaccinuri anti-COVID-19

Dr. Iulia Farmazon¹, Prof. asoc. dr. Aurelian Udriștioiu^{2,3}

¹Boli Infecțioase, București, ²Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină, București, România, ³Medicină de laborator

Primit: 22.12.2020 : Publicat: 5.01.2020

Rezumat

Deoarece pandemia cu virusul COVID-19 reprezintă în prezent cel mai important eveniment și cel mare obstacol în calea sănătății și viitorului, cercetătorii de la nivel mondial încearcă soluționarea acestei boli infecțioase cu cel puțin un vaccin eficace.

Materialul de față are ca scop caracterizarea și clasificarea tipurilor existente de vaccin, precum și evidențierea efortului de a găsi cât mai rapid, prin metode uzuale sau genetice, prin parcurgerea tuturor fazelor de studiu clinic, a unui vaccin viabil care să stimuleze imunitatea prin producerea de anticorpi împotriva COVID-19. Cele mai mediatizate tipuri de vaccin în România sunt vaccinurile produse de către AstraZeneca, Pfizer și Moderna, ale căror studii clinice sunt prezentate în cadrul acestei lucrări.

Cuvinte cheie: *coronavirus, COVID-19, SARS-CoV2, vaccinuri*

Introducere

Vaccinul reprezintă produsul medicamentos biologic, care are scopul de a induce un răspuns imun și ulterior o protecție imună dobândită față de o boală infecțioasă.

În mod tradițional, dezvoltarea unui vaccin este un proces cu durată îndelungată. Procesul începe cu lucrări exploratorii privind proiectarea și evaluarea vaccinurilor pe modele animale, urmat de desfășurarea experimentelor preclinice, studii toxicologice.

Studiile clinice de fază I se efectuează pe cel puțin 100 de indivizi și poate dura aproximativ 2 ani, pentru a genera un profil de siguranță și pentru a obține date preliminare de imunogenitate.

Studiile clinice de fază II pot dura aproximativ 2 ani și se vor efectua pe un număr de sute de indivizi, pentru a determina doza adecvată și schemele de vaccinare optime.

Studiile clinice de fază III constituie perioada de aproximativ 2 ani, efectuată pe mii de indivizi, în care sunt evaluate eficacitatea și siguranța vaccinului.

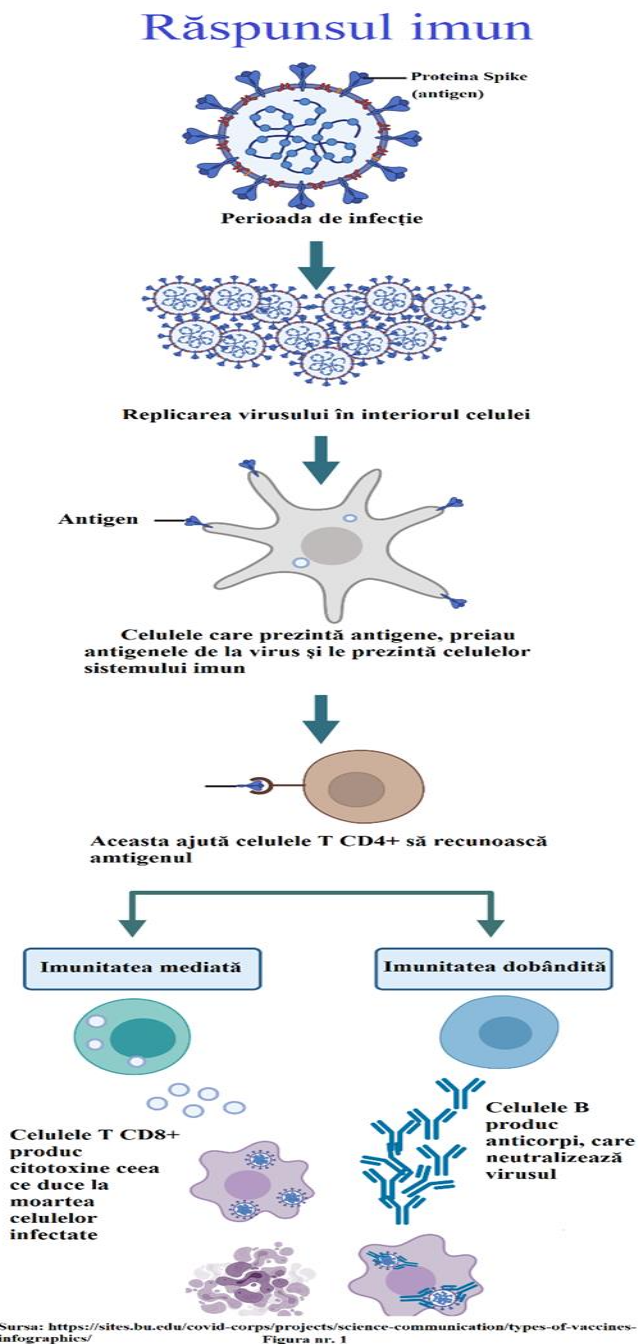
Ulterior, dacă se întrunesc obiectivele predefinite, este depusă o cerere de licență biologică, proces ce poate dura până la 2 ani (1).

Sistemul imunitar

Din punct de vedere al imunității, s-a constatat că celulele T recunosc antigenele virale și produc reacții de protecție și molecule, precum citokina Interferon γ , secretată de celulele T CD4+ și CD8+ (Figura 1).

S-a observat că indivizii cu niveluri ridicate de anticorpi, prezintă un număr crescut de celule T specific SARS-CoV2, care secretă Interferon γ și pare că imunitatea este parțial mediată și menținută de către celulele T cu memorie.

Figura 1 – Răspunsul imun

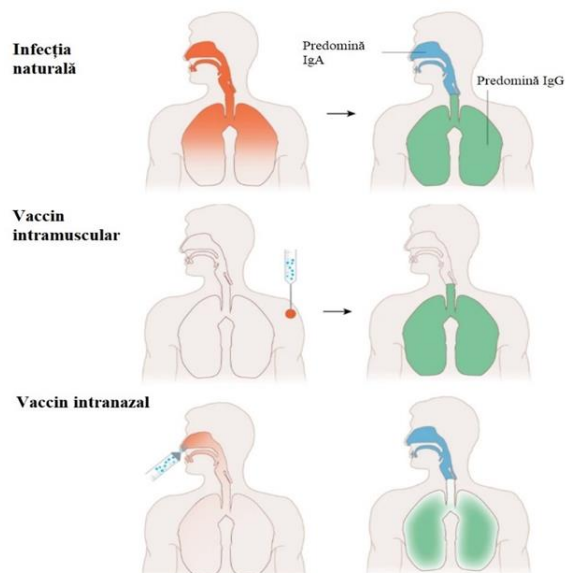


Dovezile din studiile recente realizate în cadrul fazei III, dar și datele obținute în studiile de fază I și II susțin ideea că răspunsurile celulelor T cu memorie, împreună cu răspunsurile la anticorpi produși de celulele B, ar trebui să ofere un răspuns favorabil și posibil durabil împotriva SARS-CoV2 (2).

Se consideră faptul că tractul respirator inferior este protejat în cea mai mare parte de IgG, IgG1 fiind cel mai răspândit și că este transportat în plămâni. Tractul respirator este în mare parte protejat de IgA1.

Se poate observa în figura 2 faptul că infecția naturală cu un virus respirator induce un răspuns al mucoasei în căile respiratorii superioare, care este dominat de IgA1.

Figura 2 - Răspuns al mucoasei în căile respiratorii superioare la infecția cu un virus respirator



Sursa: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3/>
Figura nr. 2

În cazul vaccinării intramusculare sau intradermice, importantă este cantitatea IgG serică față de secreția IgA la nivelul mucoasei. Deși unele IgG pot fi găsite și pe suprafețele mucoasei căilor respiratorii superioare, lipsa IgA lasă adesea un individ vulnerabil la infecția tractului respirator superior.

Vaccinarea intranasală poate induce în mod eficient răspuns la anticorpii mucoasei, asigurând astfel imunitate la nivelul tractului respirator superior, dar totuși răspunsul imun sistemic este mai redus în cazul acestui tip de vaccin (1).

Clasificare

Clasificarea vaccinurilor se face în funcție de antigenul utilizat în prepararea acestora. Componenta lor afectează modul în care acestea sunt utilizate, modul în care sunt stocate, transportate și modul în care pot fi administrate.

În privința virusului COVID-19, care face parte din familia *Coronaviridae*, fiind un virus ARN, cercetătorii au încercat să creeze mai multe tipuri de vaccinuri împotriva acestuia.

Vaccinul atenuat

Acesta reprezintă forma vie atenuată a virusului, care conține virusul modificat genetic pentru a preveni reproducerea rapidă în celulele umane. Acesta nu este capabil să producă boala, dar influențează organismul să producă un răspuns imun de lungă durată. În cazul virusului COVID-19, cercetătorii preferă să se orienteze și să testeze viruși atenuați generați anterior, precum virusul rujeolic, dar căruia i se modifică codul genetic, în special proteina Spike. Acest tip de vaccin este cunoscut sub denumirea de vaccin cu vector viral.

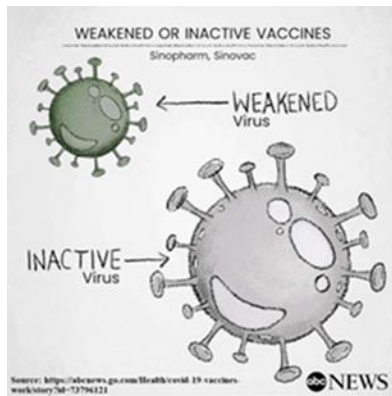
Exemple :

- AZD1222 (Adenovirus) creat de Universitatea din Oxford / AstraZeneca
- Ad5-nCoV (Adenovirus) creat de CanSino

Vaccinurile inactivate

Aceste vaccinuri utilizează forma inactivată a virusului (Figura 3). Cercetătorii ucid virusul folosind căldură și/sau substanțe chimice. Asemenea vaccinului viu atenuat, virusul inactivat este capabil să genereze un răspuns imun, fără a declanșa boala. De obicei, un vaccin inactivat nu este la fel de puternic precum vaccinul viu atenuat și poate necesita mai multe rapeluri.

Figura 3 – Vaccinuri inactivate



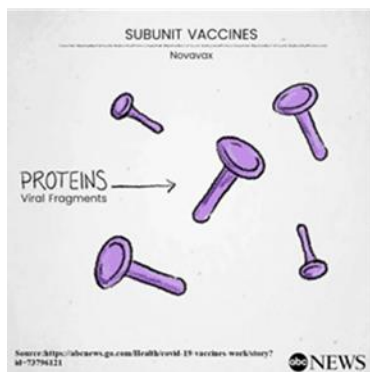
Exemple:

- Vaccinul inactivat produs de Institutul Wuhan
- CoronaVac produs de Sinovac

Vaccinul subunitar

Vaccinul subunitar, care conține fragmente antigenice, are rolul de a produce anticorpi. În privința vaccinurilor anti COVID-19, cercetătorii se concentrează pe proteina Spike, de pe suprafața acestuia (Figura 4). În plus, se cercetează subunitățile specifice vaccinului care utilizează particule asemănătoare virusului (VLP), pentru a declanșa sistemul imunitar. Aceste particule conțin o membrană similară cu cea a virusului SARS-CoV2, dar nu sunt infecțioase.

Figura 4 – Vaccinuri subunitare



Exemple:

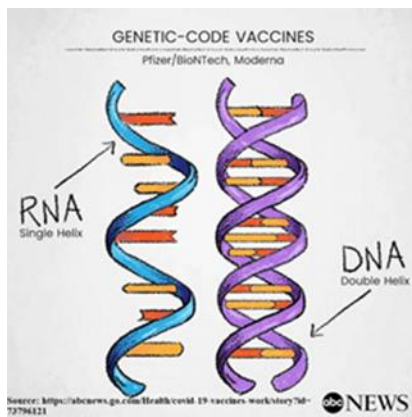
- Ad26.COV2-S produs de Johnson & Johnson
- PittCoVacc produs de Universitatea din Pittsburgh
- Virus-Like Particle Vaccine produs de Medicago

Vaccinuri ARN

Acesta este asemănător vaccinului subunitar, cu mențiunea că diferența dintre acestea constă în faptul că nu se introduce o subunitate (proteină), ci vaccinul generează codul genetic specific ARN în celule, care vor produce subunitatea (Figura 5).

Avantajul principal al acestui tip este faptul că nu are un cost de producție ridicat și este mai ușor de produs față de vaccinul subunitar. Vaccinul ARN nu prezintă riscul ca ARN-ul să se integreze în codul genetic al pacientului, precum vaccinurile ADN.

Figura 5 – Vaccinuri ARN



Exemple:

- Vaccinuri tip AND anti COVID-19:
- INO-4800 produs de Inovio Pharmaceuticals
- GX-19 produs de Genexime

Vaccinuri tip ARN anti COVID-19:

- mRNA-1273 produs de Moderna
- BNT162 produs de Pfizer și BioNTech. [3] [4]

Tipuri de vaccin

Conform ClinTrials.gov, vaccinurile produse de AstraZeneca, Pfizer, BioNTech SE și ModernaTX Inc. prezintă următoarele caracteristici (5) (6) (7) (8) (Tableul 1):

Tabelul 1 – Caracteristicile vaccinurilor produse de AstraZeneca, Pfizer, BioNTech SE și ModernaTX Inc.

Denumire	AstraZeneca (AZD1222)	Pfizer, BioNTech SE (BNT162b1)	ModernaTX, Inc. (mRNA-1273)	ModernaTX, Inc. (mRNA-1273)
Faza actuală a studiului clinic	faza III	faza III	faza III	faza III
Nr. de indivizi participanți la studiu	40000	43998	3000	30000
Titlul oficial	Un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multicentric, la adulți, pentru a determina siguranța, eficacitatea și imunogenitatea AZD1222, un vaccin vectorial ChAdOx1 nereplicativ pentru prevenția COVID-19	Un studiu placebo-controlat, fazele I/II/III, randomizat, de tip observațional-orb, studiu de găsimă a dozei pentru evaluarea siguranței, tolerabilității, imunogenității și eficacității a vaccinului ARN SARS-CoV2 anti COVID-19 la indivizii sănătoși	Un studiu randomizat, de fază II/III, de tip observațional-orb, placebo controlat, pentru evaluarea siguranței, reactogenității și eficacității vaccinului mRNA-1273 SARS-CoV2 la adolescenții sănătoși cu vârsta între 12 și 18 ani	Un studiu de fază III, randomizat, stratificat, de tip observațional-orb, placebo-controlat, de evaluare a eficacității, siguranței și imunogenității a vaccinului mRNA-1273 SARS-CoV2 la adulții cu vârsta peste 18 ani
Data începerii studiului	28 august 2020	29 aprilie 2020	30 noiembrie 2020	27 iulie 2020
Data estimată de finalizare primară	23 martie 2021	30 iulie 2021	30 iunie 2022	27 octombrie 2022
Data estimată de finalizare a studiului	21 februarie 2023	27 ianuarie 2023	30 iunie 2022	27 octombrie 2022
Vârsta eligibilă pentru studiu	18 - 130 de ani	cel puțin 12 ani	12 ani până la 17 de ani	cel puțin 18 ani
Doza necesară	2 rapeluri la 4 săptămâni distanță	2 rapeluri la 21 de zile distanță	2 rapeluri ziua 1 și rapel în ziua 29	2 rapeluri în ziua 1 și ziua 29
Criterii de includere	Risc crescut de infecție cu SARS-CoV-2 Stabil medical	Risc crescut de infecție cu SARS-CoV-2 Stabil medical	Vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani Părinte / reprezentanți / reprezentanți acceptabili din punct de vedere legal	Risc crescut de infecție cu SARS-CoV-2 Stabil medical
Criterii de excludere	Stare imunosupresoare sau imunodeficiență confirmată sau suspectată Afecțiune medicală, psihiatrică sau profesională Vaccin anterior sau concomitent pentru COVID-19 (și altele)	Alte afecțiuni medicale sau psihiatrice Administrare imunosupresoare sau imunodeficiență confirmată sau suspectată Tratamentul actual pentru profilaxia împotriva COVID-19 Vaccin anterior sau concomitent pentru COVID-19 (și altele)	Infecții cu SARS-CoV-2 sau contact cu indivizi infectați cu SARS-CoV-2 cu 2 săptămâni înainte de administrarea vaccinului Sarcina sau alăptarea Tratamentul actual pentru profilaxia împotriva COVID-19 Are o afecțiune medicală, psihiatrică sau profesională Vaccin anterior sau concomitent pentru COVID-19 (și altele)	Alte afecțiuni medicale sau febril cu 72 de ore înainte sau la screening Sarcina sau alăptarea Vaccin anterior sau concomitent pentru COVID-19 Antecedente de anafilaxie, urticarie sau alte reacții adverse (și altele)

Al doilea tabel relevă o clasificare a tipului de vaccin, eficienței, condițiilor de transport și termenul de valabilitate al vaccinurilor produse de către Pfizer BioNTech, Moderna și AstraZeneca (9).

Tabelul 2 - Clasificare a tipului de vaccin, eficienței, condițiilor de transport și termenul de valabilitate

	Pfizer, BioNTech	Moderna	AstraZeneca
Tipul vaccinului	ARN	ARN	Vector viral
Eficiență	95%	95%	62%-90%
Condiții de depozitare	-70° C	-20° C	2.2° C până la 7.7° C
Termen de valabilitate	5 zile	1 lună	6 luni

Conform bazei de date oferite de Organizația Mondială a Sănătății, până la data de 17 decembrie 2020, există 223 de producători de vaccin anti COVID-19, din care 166 aflate în faza preclinică și 57 aflate în diverse faze clinice, astfel: 22 în faza I, 17 în faza I/II, 4 în faza II, 3 în faza II/III, 11 în faza III (10).

Concluzii

Se poate concluziona faptul că toată munca asiduă depusă de majoritatea cercetătorilor este impresionantă, aceștia fiind deja presați de timp, de partea economică și de faptul că tot acest proces necesită colaborare pe mai multe planuri, fiind necesară dezvoltarea de mijloacele tehnologice din ce în ce mai avansate pentru a suplini noile cereri ce survin în medicina actuală.

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: All authors contributed equally to this article/Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

References

1. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586(7830):516-527. Available from: doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
2. Sewell FH. Covid-19 vaccines: delivering protective immunity. *BMJ* 2020; 371. Available from: doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4838>.
3. Sarah Ackerman, Von Eisenburg M. Types of Vaccines. *Research America* 2020. Available from: <https://www.researchamerica.org/blog/types-vaccines> [Accessed 12th December 2020].
4. Salzman S. What to know about COVID-19 vaccines and how they work. Available from: <https://abcnews.go.com/Health/covid-19-vaccines-work/story?id=73796121> Accessed 15 th December 2020].
5. AstraZeneca. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of COVID-19 in Adults. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746>. [Accessed 12th December 2020].
6. Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>. [Accessed 22th December 2020].
7. A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent COVID-19 (TeenCove). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151>. [Accessed 22th 2020].
8. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427?term=moderna&cond=covid&draw=2&rank=2>. [Accessed 22th 2020].
9. Berezow PA. Comparing COVID Vaccines: Pfizer vs. Moderna vs. AstraZeneca/Oxford. *American Council on Science and Health* 2020. Available from: <https://www.acsh.org/news/2020/12/07/geopolitics-vaccine-distribution-15196> [Accessed 22th December 2020].
10. W. H. Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. [Accessed 22th December 2020].

Up To Date

COVID-19 vaccine news

Dr. Iulia Farmazon¹, Assoc. prof. dr. Aurelian Udriștioiu^{2,3}

¹Infectious Diseases, ²"Titu Maiorescu" University, Faculty of Medicine, Bucharest, ³Laboratory medicine

Received: 22.12.2020 : Published: 5.01.2020

Abstract

As the COVID-19 virus pandemic is currently the most important event and the biggest obstacle to health and the future, researchers around the world are trying to solve this infectious disease with at least one effective vaccine.

The purpose of this overview is to characterize and classify existing types of vaccine, as well as to highlight the effort to find a vaccine as quickly as possible, by classical or genetic methods, by going through all phases of a clinical study, to create a viable vaccine that stimulates immunity by antibodies against COVID-19. The most publicized types of vaccine in Romania are the vaccines produced by AstraZeneca, Pfizer and Moderna; their clinical trials are presented in this overview.

Keywords: *coronavirus, COVID-19, SARS-CoV2, vaccines*

Introduction

A vaccine is a biological drug product, which aims to induce an immune response and subsequently acquired immune protection against an infectious disease.

Usually, the development of a vaccine is a long-term process. The process begins with a research work and evaluation of vaccines tested on animals, followed by preclinical experiments and toxicological studies.

Phase I of clinical trials tests at least 100 individuals and may take approximately 2 years to generate a safety profile and to obtain preliminary immunogenicity data.

Phase II of clinical trials can take approximately 2 years and will be performed on hundreds of individuals to determine the appropriate dose and optimal vaccination schedules.

Phase III of clinical trials are a period of about 2 years, performed on thousands of individuals, in which the efficacy and safety of the vaccine are evaluated.

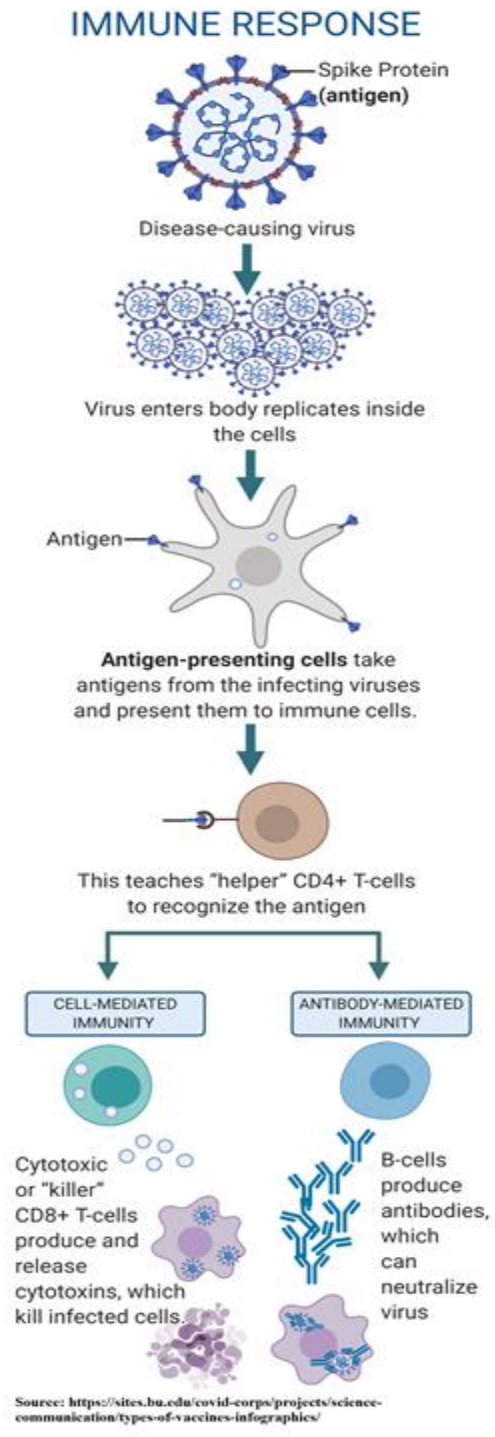
Subsequently, if the predefined requirements are fulfilled, an application for a biological license is submitted, a process which may take up to 2 years (1).

The immune system

In terms of immunity, it has been found that T cells recognize viral antigens and produce protective reactions and molecules, such as the cytokine Interferon γ , secreted by CD4 + and CD8 + T cells (Figure 1).

It has been observed that individuals with high levels of antibodies have an increased number of SARS-CoV2-specific T cells, which secrete Interferon γ and it appears that immunity is partially mediated and maintained by memory T cells.

Figure 1 – Immune response

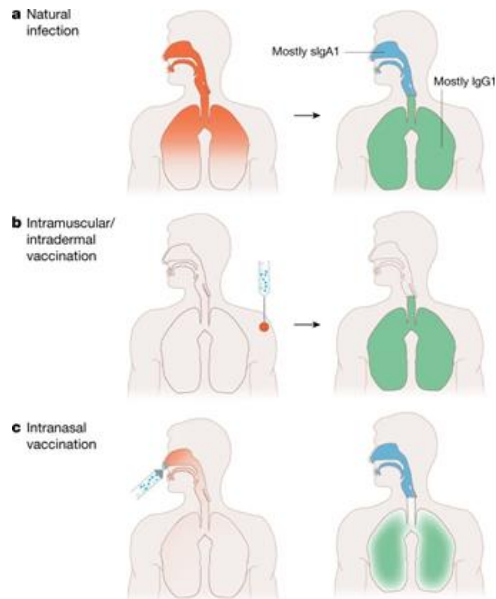


Evidence from recent Phase III trials, as well as data from Phase I and II trials, support the idea that memory T cell responses, along with B cell antibody responses, should provide a favourable and possibly lasting response against SARS-CoV2 (2).

It is considered that the lower respiratory tract is mostly protected by IgG, IgG1 being the most prevalent and it is transported to the lungs. The upper respiratory tract is mostly protected by IgA1.

In Figure 2, it can be seen that natural infection with a respiratory virus induces a mucosal response in the upper respiratory tract, which is dominated by IgA1.

Figure 2 - Mucosal response to virus infection in the upper respiratory tract



Source:
<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3>/<https://www.researchamerica.org/blog/types-vaccines>

In the case of intramuscular or intradermal vaccination, the amount of serum IgG compared to mucosal IgA secretion is important. Although some IgG can also be found on the mucosal surfaces of the upper respiratory tract, the lack of IgA often leaves an individual vulnerable to upper respiratory tract infection.

Intranasal vaccination can effectively induce a response to mucosal antibodies, thus providing immunity in the upper respiratory tract, but still the systemic immune response is lower in this type of vaccine (1).

Classification

Vaccines are classified according to the antigen used in their preparation. Their composition affects how they are used, how they are stored, they are transported and how they can be administered.

Regarding the COVID-19 virus, which is part of the *Coronaviridae* family, being an RNA virus, the researchers tried to create several types of vaccines against it.

The attenuated vaccine

It is the attenuated form of the living virus, which contains the genetically modified virus to prevent rapid reproduction in human cells. It is not able to produce the disease, but it influences the body to produce a long-lasting immune response. In the case of COVID-19 virus, researchers prefer to target and test previously generated live-attenuated viruses, such as measles virus, but whose

genetic code is altered, especially the Spike protein. This type of vaccine is known as a viral vector vaccine.

Example:

- AZD1222 (Adenovirus) created by The University of Oxford / AstraZeneca
- Ad5-nCoV (Adenovirus) created by CanSino

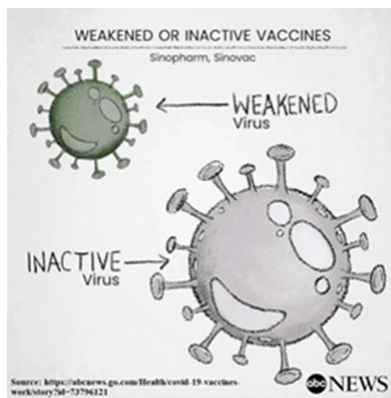
The inactivated vaccines

These vaccines use the inactivated form of the virus (Figure 3). Researchers kill the virus using heat and / or chemicals. Like the live attenuated vaccine, the inactivated virus is able to generate an immune response without triggering the disease. Usually, an inactivated vaccine is not as strong as the live attenuated vaccine and may require several booster shots.

Examples:

- The inactivated vaccine produced by the Wuhan Institute
- CoronaVac produced by Sinovac

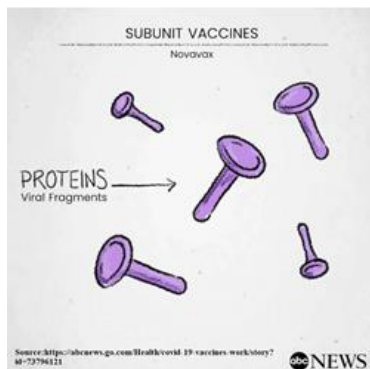
Figure 3 – The inactivated vaccines



The subunit vaccine

The subunit vaccine, which contains antigenic fragments has the role to produce antibodies (Figure 4). Regarding COVID-19 vaccines, researchers are focusing on the Spike protein on its surface. In addition, vaccine-specific subunits that use virus-like particles (VLP) are being used to trigger the immune system. These particles contain a membrane similar to that of the SARS-CoV2 virus, but are not infectious.

Figure 4 – The subunit vaccines



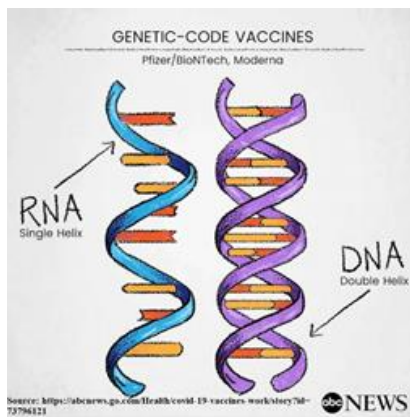
Examples:

- Ad26.COVS-2 produced by Johnson & Johnson
- PittCoVacc produced by the University of Pittsburgh
- Virus-Like Particle Vaccine produced by Medicago

The RNA vaccines

It is similar to the subunit vaccine, the difference between them being that a subunit (protein) is not introduced into the body, but the vaccine generates the specific RNA genetic code in the cells, which will produce the subunit (Figure 5). The main advantage of this type is less expensive and is easier to be produced than the subunit vaccine. The RNA vaccine has the benefit of no risk of RNA being integrated into the patient's genetic code, such as DNA vaccines.

Figure 5 – The RNA vaccines



Examples:

- DNA COVID-19 vaccines:
- INO-4800 by Inovio Pharmaceuticals
- GX-19 by Genexime

RNA COVID-19 vaccines:

- mRNA-1273 produced by Moderna
- BNT162 produced by Pfizer and BioNTech (3) (4)

Types of vaccines

According to ClinTrials.gov, the vaccines produced by AstraZeneca, Pfizer, BioNTech SE and ModernaTX Inc. have the following characteristics (5) (6) (7) (8) (See Table 1):

Table 1 - Characteristics of the vaccines produced by AstraZeneca, Pfizer/BioNTech SE and ModernaTX Inc.

Name	AstraZeneca (AZD1222)	Pfizer, BioNTech SE (BNT162b1)	ModernaTX, Inc. (mRNA-1273)	ModernaTX, Inc. (mRNA-1273)
Current phase of the clinical trial	phase III	phase III	phase III	phase III
Nr. of individuals participating in the study	40000	43998	3000	30000
Official title	A Phase III 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study in Adults to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, for the Prevention of COVID-19	A PHASE 1/2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND, DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, IMMUNOGENICITY, AND EFFICACY OF SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATES AGAINST COVID-19 IN HEALTHY INDIVIDUALS	A Phase 2/3, Randomized, Observer-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 SARS CoV 2 Vaccine in healthy adolescents 12 to <18 years of age	A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in adults aged 18 years and older
Actual Study Start Date	August 28, 2020	April 29, 2020	November 30, 2020	July 27, 2020
Estimated Primary Completion Date	March 23, 2021	July 30, 2021	June 30, 2022	October 27, 2022
Estimated Study Completion Date	February 21, 2023	January 27, 2023	June 30, 2022	October 27, 2022
Agens Eligible for Study Dose	18 - 130 years 2 IM doses 4 weeks apart	12 years and older 2 doses 21 days apart	12 to 17 years 2 IM injection (1 on Day 1 and 1 on Day 29)	18 years and older 2 doses IM (on Day 1 and on Day 29)
Inclusion Criteria	Increased risk of SARS-CoV-2 infection Medically stable	Increased risk of SARS-CoV-2 infection Medically stable	Participants 12 to <18 years of age at the time of consent Investigator assessment that the participant, in the case of an emancipated minor, or parent(s)/legally acceptable representative(s)	Increased risk of SARS-CoV-2 infection Medically stable
Exclusion Criteria	Confirmed or suspected immunosuppressive or immunodeficient state Significant disease, disorder, or finding Prior or concomitant vaccine therapy for COVID-19 (others)	Other medical or psychiatric conditions Immunocompromised individuals with known or suspected immunodeficiency Receipt of medications intended to prevent COVID 19 Prior or concomitant vaccine therapy for COVID-19 (others)	Known history of SARS-CoV-2 infection or known close contact with anyone with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection or COVID-19 within 2 weeks prior to vaccine administration Pregnant or breastfeeding Current treatment with investigational agents for prophylaxis against COVID-19 Has a medical, psychiatric, or occupational condition that may pose additional risk as a result of participation Prior administration of an investigational coronavirus vaccine (others)	Is acutely ill or febrile 72 hours prior to or at screening Pregnant or breastfeeding Prior administration of an investigational coronavirus vaccine or current/planned simultaneous participation in another interventional study to prevent or treat COVID-19. History of anaphylaxis, urticaria, or other significant adverse reaction (others)

Table 2 reveals a classification of the vaccine type, efficacy, transport conditions and shelf life of the vaccines produced by Pfizer BioNTech, Moderna and AstraZeneca (9).

Table 2 - Classification of the vaccine type, efficacy, transport conditions and shelf life

	Pfizer, BioNTech	Moderna	AstraZeneca
Type of vaccine	mRNA	mRNA	Adenoviral vector
Efficiency	95%	95%	62% to 90%
Conditions	-70° C (-94° F)	-20° C (-4° F)	2.2° C up to 7.7° C (36° to 46° F)
Shelf life	5 days	1 month	6 months

According to the database provided by the World Health Organization, as of December 17, 2020, there are 223 candidates COVID-19 vaccine, of which 166 are in the preclinical phase and 57 are in various clinical phases, as follows: 22 in the phase I, 17 in phase I / II, 4 in phase II, 3 in phase II / III, 11 in phase III (10).

Conclusions

All the hard work done by most researchers is impressive, as they are already pressed by time and by the economy. Also, this whole process requires collaboration on several levels, being necessary to develop increasingly advanced technology to solve the new demands that arise in today's medicine.

Conflict of interest: none

Acknowledgments: All authors contributed equally to this article

References

1. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586(7830):516-527. Available from: doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
2. Sewell FH. Covid-19 vaccines: delivering protective immunity. *BMJ* 2020; 371. Available from: doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4838>.
3. Sarah Ackerman, Von Eisenburg M. Types of Vaccines. *Research America* 2020. Available from: <https://www.researchamerica.org/blog/types-vaccines> [Accessed 12th December 2020].
4. Salzman S. What to know about COVID-19 vaccines and how they work. Available from: <https://abcnews.go.com/Health/covid-19-vaccines-work/story?id=73796121> Accessed 15 th December 2020].
5. AstraZeneca. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of COVID-19 in Adults. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746>. [Accessed 12th December 2020].
6. Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>. [Accessed 22th December 2020].
7. A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent COVID-19 (TeenCove). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151>. [Accessed 22th 2020].
8. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427?term=moderna&cond=covid&draw=2&rank=2>. [Accessed 22th 2020].
9. Berezow PA. Comparing COVID Vaccines: Pfizer vs. Moderna vs. AstraZeneca/Oxford. *American Council on Science and Health* 2020. Available from: <https://www.acsh.org/news/2020/12/07/geopolitics-vaccine-distribution-15196> [Accessed 22th December 2020].
10. W. H. Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. [Accessed 22th December 2020].