

■ Dalla letteratura

Chi cerca trova

Vaccini anti COVID-19: facciamo il punto della situazione

A cura di Giulia De Angelis

L'11 marzo 2020 il Direttore generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dichiarava la malattia da Coronavirus SARS-CoV-2, o COVID-19, una pandemia globale, riconoscendo che il virus avrebbe irrimediabilmente colpito ogni parte del globo. Ad oggi, infatti, più di cento milioni di casi confermati con più di due milioni di decessi si sono verificati in tutto il mondo (<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto> visitato il 5 Febbraio 2021).

La corsa allo sviluppo di vaccini contro il COVID-19 è iniziata non appena, l'11 gennaio 2020, è stata pubblicata la sequenza genetica del virus SARS-CoV-2.

Un anno dopo (22 gennaio 2021), l'OMS riporta 237 vaccini candidati in corso di sviluppo, di cui 173 in fase pre-clinica e 64 in fase clinica (16 di questi ultimi in studi di fase 3 [vedi Glossario]).

Finora, in Europa, e in Italia in particolare, l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno autorizzato tre vaccini anti COVID-19: il primo prodotto dalla ditta BioNTech/Pfizer, e approvato il 21 dicembre 2020, il secondo prodotto da Moderna e approvato il 6 gennaio 2021 e, infine, il terzo prodotto da AstraZeneca in collaborazione con l'Università di Oxford, e approvato il 29 gennaio 2021.

GLOSSARIO

Studio di fase 1. È la prima sperimentazione di un principio attivo sull'uomo, che ha lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale.

Studio di fase 2. Nello studio di fase 2 inizia a essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati. La sostanza è somministrata a soggetti volontari affetti dalla patologia per cui il farmaco è stato pensato.

Studio di fase 3. Lo studio di fase 3 serve a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio.

Descrizione dei tre vaccini approvati

I vaccini BioNTech/Pfizer mRNA-BNT162b2 (Comirnaty) e COVID-19 Vaccine Moderna mRNA-1273 sono entrambi vaccini a RNA messaggero (mRNA). Essi contengono molecole di mRNA racchiuse all'interno di vescicole fosfolipidiche (liposomi) che ne facilitano l'ingresso nelle cellule e inducono queste ultime a sintetizzare la proteina specifica del virus (cioè, la proteina spike o S) che è responsabile dell'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule umane. Gli antigeni S del virus stimolano la risposta anticorpale della persona vaccinata con produzione di anticorpi neutralizzanti. I vaccini di questa classe, quindi, non introducono nelle cellule il virus vero e proprio, ma solo l'informazione genetica che serve alla cellula per costruire copie della proteina spike. L'mRNA del vaccino non resta nell'organismo, ma si degrada poco dopo la vaccinazione. Entrambi i vaccini prevedono un richiamo a 21 e 28 giorni di distanza, rispettivamente.

Il vaccino Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 è un vaccino a vettore virale. A differenza dei precedenti, utilizza un Adenovirus non replicativo di scimpanzè (ChAdOx1), che trasporta la sequenza del codice genetico che codifica per la proteina spike. Inizialmente ideato come vaccino a singola somministrazione, è stata poi inserita l'indicazione di una seconda somministrazione. La Commissione Tecnico-Scientifica AIFA nel suo ultimo comunicato si riserva di fornire indicazioni puntuali sull'intervallo tra la somministrazione delle due dosi, a seguito di ulteriori approfondimenti.

Studi di fase 1/2 dei tre vaccini approvati

■ Pfizer mRNA-BNT162b2 (Comirnaty)

Due formulazioni (BNT162b1e BNT162b2) e 4 dosaggi (10 µg, 20 µg, 30 µg, 100 µg) sono stati somministrati a diversi gruppi, ognuno composto da 15 adulti sani, per un totale di 195 volontari appartenenti a due distinte fasce di età (18-55 anni e 65-85 anni).¹ In ciascuno dei 13 gruppi di 15 partecipanti, 12 partecipanti hanno ricevuto il vaccino e 3 partecipanti hanno ricevuto il placebo. In tutti i gruppi, tranne uno, sono state effettuate due somministrazioni a distanza di 21 giorni. I risultati hanno mostrato che due dosi da 30 µg di BNT162b2 hanno suscitato titoli anticorpali neutralizzanti SARS-CoV-2 elevati e una risposta robusta dei linfociti T CD8 + e CD4 + di tipo Th1 specifici per l'antigene, nonostante una risposta neutralizzante inferiore (seppur elevata rispetto alla media geometrica) negli adulti più an-

ziani rispetto a giovani adulti. Inoltre, il profilo di reattività di BNT162b2 era rappresentato principalmente da reazioni locali (cioè nel sito di iniezione) e sistemiche a breve termine. Questi risultati hanno supportato la progressione del candidato vaccino BNT162b2 nella fase 3.

■ Moderna mRNA -1273

Lo studio ha coinvolto 45 adulti sani, di età compresa tra 18 e 55 anni.² Essi erano stati suddivisi in 3 gruppi ricevitori tre diversi dosaggi (25 µg, 100 µg, 250 µg) di mRNA-1273. In tutti i casi sono state effettuate due somministrazioni a 28 giorni di distanza. Delle tre dosi valutate, quella da 100 µg ha avuto il profilo di efficacia e sicurezza migliore rispetto alle altre dosi, suscitando una risposta di neutralizzazione e T CD4 Th1 elevate insieme a un profilo di reattività più favorevole. Gli eventi avversi che si sono verificati in più della metà dei partecipanti includevano affaticamento, brividi, mal di testa, mialgia e dolore al sito di iniezione. Gli eventi avversi sistemici erano più comuni dopo la seconda somministrazione, in particolare con la dose più alta, e tre partecipanti (21%) nel gruppo con dose da 250 µg hanno riportato uno o più eventi avversi gravi.

■ Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19

Lo studio principale ha coinvolto 1.077 adulti sani di età compresa tra 18 e 55 anni.³ Di questi, 543 sono stati assegnati a ricevere ChAdOx1 nCoV-19 e 534 il vaccino coniugato antimeningococcico ACWY utilizzato come controllo. Inoltre, in 10 è stata somministrata una dose di richiamo dopo 28 giorni. Le reazioni locali e sistemiche erano più comuni nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 (dolore, sensazione di febbre, brividi, dolori muscolari, cefalea e malessere). Non si sono comunque verificati eventi avversi gravi. Nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19, gli anticorpi contro la proteina spike di SARS-CoV-2 hanno raggiunto il picco entro il giorno 28 e sono rimasti elevati fino al giorno 56 nei partecipanti che hanno ricevuto solo una dose, e sono risultati ulteriormente aumentati nei 10 partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo. Un secondo studio ha incluso pazienti di età maggiore di 55 anni con lo scopo principale di misurare e confrontare sicurezza e immunogenicità di due schemi a singola o a doppia dose di vaccino.⁴ In particolare, sono stati arruolati 160 volontari di età compresa tra 56 e 69 anni e 240 al di sopra dei 70 anni di età. ChAdOx1 nCoV-19 sembrava essere meglio tollerato negli adulti più anziani che nei giovani adulti con minore frequenza di effetti avversi. La risposta immunogena era simile in tutti i gruppi di età dopo una dose di richiamo.

Studi di fase 3 dei tre vaccini approvati

■ Pfizer mRNA BNT162b2 (Comirnaty)

I risultati dello studio randomizzato controllato di fase 3 del vaccino BNT162b2 sono stati pubblicati a Dicembre 2020 sulla rivista *New England Journal of Medicine*.⁵ Ventunomila e settecentoventi (21.720) pazienti del braccio di intervento sono stati sottoposti a due dosi da 30 µg di BNT162b2, somministrate per via intramuscolare a 21

giorni di distanza, rispetto a 21.728 pazienti sottoposti ad un placebo. Lo studio ha coinvolto 152 sedi in 6 Paesi diversi (Stati Uniti, Germania, Brasile, Argentina, Sudafrica e Turchia). Nello studio sono stati inclusi soggetti adulti di età pari o superiore a 16 anni, che erano sani o avevano condizioni mediche croniche stabili (quali infezioni da virus dell'immunodeficienza umana, da virus dell'epatite B o epatite C). Sono stati invece esclusi soggetti con una storia di COVID-19 e immunodepressi. L'età media era di 52 anni e il 42% dei partecipanti aveva più di 55 anni. L'obiettivo primario dello studio era misurare l'efficacia di BNT162b2 contro il COVID-19 confermato, con insorgenza almeno 7 giorni dopo la seconda dose, nei partecipanti senza evidenza sierologica o virologica di infezione da SARS-CoV-2 fino a 7 giorni dopo la seconda dose; il secondo obiettivo era misurare l'efficacia nei partecipanti con e senza evidenza di infezione precedente.

Tra i 36.523 partecipanti che non avevano evidenza di infezione da SARS-CoV-2 esistente o precedente (obiettivo primario) sono stati osservati 8 casi di COVID-19 con esordio almeno 7 giorni dopo la seconda dose nel braccio di intervento e 162 tra i destinatari del placebo. Questo risultato corrispondeva ad un'efficacia pari al 95,0% (intervallo di confidenza al 95%: 90,3-97,6). Tra i partecipanti con e senza evidenza di precedente infezione da SARS CoV-2 (obiettivo secondario), sono stati osservati 9 casi di COVID-19 almeno 7 giorni dopo la seconda dose tra i destinatari del vaccino e 169 tra i destinatari del placebo, corrispondenti al 94,6% di efficacia del vaccino (intervallo di confidenza al 95%: 89,9-97,3). Ulteriori analisi hanno indicato che l'efficacia del vaccino si manteneva simile in sottogruppi definiti da età, sesso, razza, etnia, obesità e presenza di una condizione patologica coesistente. Un'ulteriore analisi di casi di COVID-19 (incluse forme gravi) con insorgenza in qualsiasi momento dopo la prima dose ha mostrato che tra la prima e la seconda dose l'efficacia del vaccino era pari al 52% (intervallo di confidenza al 95%: 29,5-68,4) con 39 casi nel gruppo BNT162b2 e 82 casi nel gruppo placebo, indicando una protezione precoce dal vaccino, già a partire da 12 giorni dopo la prima dose.

■ Moderna mRNA -1273

I risultati dello studio randomizzato controllato di fase 3 del vaccino mRNA-1273 sono stati pubblicati a Dicembre 2020 sulla rivista *New England Journal of Medicine*.⁶ Quindicimila e duecentodieci (15.210) pazienti del braccio di intervento sono stati sottoposti a due dosi da 100 µg di mRNA-1273 somministrate per via intramuscolare a 28 giorni di distanza, rispetto a 15.210 pazienti sottoposti ad un placebo. Lo studio ha coinvolto 99 sedi negli Stati Uniti. Nello studio sono stati inclusi soggetti adulti di età pari o superiore a 18 anni non a rischio di infezione da SARS-CoV-2. L'età media era di 51,4 anni e il 24,8% dei partecipanti aveva più di 65 anni. Il primo obiettivo dello studio era misurare l'efficacia di mRNA-1273 contro il COVID-19 confermato con insorgenza almeno 14 giorni dopo la seconda dose nei partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al momento dell'arruolamento.

Nel corso dello studio sono stati diagnosticati 196 casi di

COVID-19: 11 casi nel gruppo sottoposto a vaccino (3,3 per 1.000 persone-anno) e 185 casi nel gruppo placebo (56,5 per 1.000 persone-anno), corrispondente ad un'efficacia del 94,1% (intervallo di confidenza al 95%: 89,3-96,8%) per la prevenzione dell'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 rispetto al placebo. I risultati erano simili nelle principali analisi secondarie, inclusa la valutazione a partire da 14 giorni dopo la prima dose (225 casi con placebo, *versus* 11 con mRNA-1273, indicando un'efficacia del vaccino del 95,2% [intervallo di confidenza al 95%: 91,2-97,4%]), e una sub-analisi che includeva i partecipanti che erano SARS-CoV-2 sieropositivi al momento dell'arruolamento (187 casi con placebo, *versus* 12 con mRNA-1273, indicando un'efficacia del vaccino del 93,6% [intervallo di confidenza al 95%: 88,6-96,5%]). Simili valori di efficacia si sono osservati nell'analisi per sottogruppi, inclusi gruppi di età (da 18 a <65 anni di età e ≥65 anni), presenza di rischio di Covid-19 grave, sesso, razza ed etnia (bianchi non ispanici e comunità di colore).

■ Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19

L'efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 è descritta in un report pubblicato sulla rivista *Lancet* a Dicembre 2020.⁷ Il manoscritto descrive i risultati di un'analisi *ad interim* dell'efficacia e della sicurezza del vaccino che include i dati di quattro studi clinici controllati, randomizzati e in cieco condotti in tre Paesi (Inghilterra, Brasile e Sud Africa).

I partecipanti, di età pari o superiore a 18 anni, sono stati assegnati in modo casuale (random) a due dosi di vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (5.807 soggetti) o al controllo (5.829 soggetti, sottoposti a vaccino coniugato meningococcico ACWY o soluzione salina). Il primo obiettivo dello studio era misurare l'efficacia di ChAdOx1 nCoV-19 contro il COVID-19 confermato con insorgenza almeno 14 giorni dopo la seconda dose nei partecipanti senza evidenza di in-

fezione da SARS-CoV-2 al momento dell'arruolamento.

Nel corso degli studi sono stati diagnosticati 98 casi di COVID-19: 27 casi (0,6%) nel gruppo sottoposto a vaccino e 71 casi (1,6%) nel gruppo di controllo, corrispondente ad un'efficacia del 62,1% (intervallo di confidenza al 95%: 41,0-75,7%) per la prevenzione dell'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 rispetto al controllo. Cinque casi inclusi nell'analisi primaria si sono verificati in partecipanti di età superiore ai 55 anni. Non è stato possibile valutare l'efficacia del vaccino nei gruppi di età più avanzata, ma sarà determinata, se saranno disponibili dati sufficienti, in un'analisi futura dopo che si saranno accumulati più casi.

Referenze

1. Walsh EE, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020 Dec 17; 383(25):2439-50.
2. Jackson LA, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1920-31.
3. Folegatti PM, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020 Aug 15;396(10249):467-78.
4. Ramasamy MN, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021 Dec 19;396(10267): 1979-93.
5. Polack FP, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020 Dec 31;383(27):2603-15.
6. Baden LR, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021 Feb 4;384(5):403-16.
7. Voysey M, et al. 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* 2021 Jan 9;397(10269):99-111.