

Speciale COVID-19 (4° aggiornamento)

I VACCINI ANTICOVID: SICUREZZA ED EFFICACIA



Pfizer-BioNTech

Moderna

AstraZeneca

Sputnik V

Sicurezza ed efficacia dei vaccini anti Covid-19 approvati dall'Unione Europea (Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca) e del vaccino anti COVID-19 russo (Sputnik V)

Nelle ultime settimane sono stati pubblicati i risultati degli studi di fase 3 di quattro diversi vaccini anti COVID-19 che valutano la loro efficacia e sicurezza. I primi due, prodotti da Pfizer-BioNTech e Moderna, sono vaccini che sfruttano una nuova tecnologia sviluppata negli ultimi anni che permette di sintetizzare tratti di RNA messaggero, nel caso specifico un tratto mRNA che codifica la proteina Spike del virus SARS-CoV-2, una proteina presente sulla superficie esterna del virus, utilizzata per entrare nelle cellule e replicarsi. Queste molecole di mRNA sono inserite in una microscopica struttura lipidica che ha la funzione di proteggerle e stabilizzarle. La conservazione del vaccino richiede delle temperature particolarmente basse (tra i -90°C e -60° per Pfizer-BioNTech e tra i -25°C e -15°C per Moderna). Questi vaccini quindi non introducono nelle cellule del soggetto vaccinato il virus vero e proprio, ma solo l'informazione genetica che serve alla cellula per costruire la proteina spike che a sua volta stimola il sistema immunitario a produrre gli anticorpi che neutralizzano la proteina stessa. Il frammento di mRNA non entra nel nucleo delle cellule quindi non interagisce con il nostro DNA, inoltre si degrada naturalmente dopo pochi giorni una volta svolta la sua funzione. Gli altri due vaccini utilizzano un approccio differente per indurre la risposta immunitaria dell'organismo verso la proteina Spike, per essi viene infatti impiegato un vettore virale, non più in grado di replicarsi, per fornire, tramite frammenti di DNA, le istruzioni per sintetizzare la proteina Spike di SARS-CoV-2. La tecnologia è la stessa alla base del primo vaccino approvato per Ebola alla fine del 2019, l'unico basato su un vettore virale ad oggi disponibile. Questa tecnologia rispetto a quella a mRNA presenta: un costo di sviluppo decisamente inferiore, inoltre il vaccino ottenuto è molto più stabile e non richiede temperature eccessivamente basse per la conservazione e la distribuzione. In particolare, il vaccino prodotto da AstraZeneca impiega una versione modificata di un adenovirus dello scimpanzè, mentre il vaccino Sputnik utilizza, come vettore, particelle di due adenovirus umani diversi (Ad26 e Ad5) nelle due dosi di vaccino. La scelta di utilizzare un sierotipo diverso alla prima e seconda dose ha lo scopo di superare un'eventuale immunità pre-esistente all'adenovirus nella popolazione.

Safety and efficacy of anti COVID-19 vaccines approved by the EU (Pfizer-BioNTech, Moderna, Astra Zeneca) and of the Russian anti COVID-19 (Sputnik V)

In recent weeks, the results of phase 3 studies that evaluate the efficacy and safety of four different COVID-19 vaccines have been published. The first two, produced by Pfizer-BioNTech and Moderna, are vaccines that exploit a new technology, developed



in recent years, that allows to synthesize traits of RNA messenger, in this specific case an mRNA trait that encodes the Spike protein of the SARS-CoV-2 virus, a protein present on the outer surface of the virus, used to enter cells and replicate. These mRNA molecules are inserted into a microscopic lipid structure that has the function of protecting and stabilizing them. Vaccine storage requires particularly low temperatures (between -90°C and -60° for Pfizer-BioNTech and between -25°C and -15°C for Moderna). These vaccines do not introduce the virus into the cells of the vaccinated subject, but only the genetic information that the cell needs to build the spike protein which in turn stimulates the immune system to produce antibodies that neutralize the protein itself. The mRNA fragment does not enter the cell nucleus so it does not interact with our DNA, and it naturally degrades after a few days once its function has been performed. The other two vaccines use a different approach to induce the body's immune response to the Spike protein, for them a viral vector no longer able to replicate is used, in order to provide, through DNA fragments, the instructions to synthesize the Spike protein of SARS-CoV-2. The technology is the same one behind the first vaccine approved for Ebola at the end of 2019, the only one available today based on a viral vector. Compared to the mRNA technology, this technology has: a decidedly lower development cost, the obtained vaccine is much more stable and does not require excessively low temperatures for storage and distribution. In particular, the vaccine produced by AstraZeneca uses a modified version of a chimpanzee adenovirus, while the Sputnik vaccine uses, as a vector, particles of two different human adenoviruses (Ad26 and Ad5) in the two vaccine doses. The choice of using a different serotype at the first and second dose is aimed at overcoming any pre-existing immunity to adenovirus in the population.

VACCINO PFIZER-BIONTECH

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

N Engl J Med. 2020;383(27):2603-2615.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial randomizzato di sperimentazione clinica di fase III controllato con placebo, in cieco, multinazionale.

Popolazione

Sono stati arruolati 43.548 soggetti di età pari o superiore a 16 anni (età media 52 anni), sani o con condizioni mediche croniche stabili, comprese infezioni da HIV, epatite B ed epatite C. Con una randomizzazione 1:1 sono stati destinati a ricevere il vaccino o il placebo. I criteri di esclusione includevano: pregressa storia di infezione da SARS-CoV-2 (la presenza di sola sierologia positiva in assenza di anamnesi per infezione clinica non costituiva invece criterio di esclusione), il trattamento con terapia immunosoppressiva o diagnosi di immunodeficienza e infine storia di gravi reazioni avverse a vaccinazioni o a componenti del vaccino in sperimentazione. Lo studio è stato condotto in 6 paesi (USA 77% dei soggetti, Argentina 15%, Brasile 6%, Sud Africa, Germania e Turchia il rimanente 2%).

Intervento

Somministrazione per via intramuscolare nel deltoide di 2 dosi da 30 microgrammi di BNT162b2 a distanza di 21 giorni.

Controllo

Somministrazione per via intramuscolare nel deltoide di 2 dosi di fisiologica.

Outcome/Esiti

Esiti primari:

1) casi di COVID-19 confermati, insorti 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose nei partecipanti che fino a quel momento non avevano evidenza sierologica o virologica di infezioni da SARS-CoV-2.

2) casi di COVID-19 confermati, insorti 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose tra tutti partecipanti sia senza che con precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2.

Il caso di COVID-19 confermato doveva presentare almeno uno di questi segni: febbre, tosse, mancanza di respiro, brividi, dolore muscolare, perdita del gusto o dell'olfatto, mal di gola, diarrea o vomito e conferma di infezione al tampone nasofaringeo (tramite RT-PCR).

Esiti secondari: casi di COVID-19 grave definito dalla presenza di segni clinici indicativi di grave malattia sistemica, insufficienza respiratoria, shock, significativa disfunzione renale, epatica o neurologica acuta, ricovero in unità intensiva o morte. L'efficacia

del vaccino è stata stimata come $100 \times (1 - IRR)$ dove IRR è il rapporto calcolato tra i casi di malattia COVID-19 confermati per 1.000 anni-persona di follow-up nel gruppo vaccinato rispetto al tasso di malattia corrispondente nel gruppo placebo.

Valutazione della sicurezza: gli endpoint primari erano gli effetti avversi locali o sistemici e l'uso di farmaci antipiretici e analgesici entro 7 giorni dal ricevimento di ciascuna dose di vaccino o placebo; questi dati sono stati richiesti e registrati in un diario elettronico a cui un sottogruppo di 8.183 partecipanti (sottogruppo di reattogenicità) è stato sottoposto. Inoltre sono stati raccolti gli eventi avversi segnalati da tutti i 43.252 partecipanti arruolati fino a 14 settimane dopo la seconda dose.

Tempo

Il presente studio è una costola di uno studio più ampio in cui i partecipanti sono stati arruolati tra il 27 luglio e il 14 novembre 2020; la data per la raccolta dei dati da includere in questa pubblicazione è stata fissata per il 9 ottobre 2020. Il follow-up dello studio è stato di 2 mesi.

Risultati principali

Tra i partecipanti che non avevano evidenza di precedenti infezioni SARS-COV2 sono stati riscontrati 8 casi di COVID-19 nel gruppo BNT162b2 e 162 casi nel gruppo placebo con un'efficacia del vaccino nel prevenire la malattia clinica del 95% (IC 95% 90,3, 97,6). Includendo anche i 3.614 pazienti con sierologia positiva all'arruolamento, i casi di malattia clinica sono stati 1 nel gruppo che ha ricevuto il vaccino e 7 nel gruppo che ha ricevuto il placebo con una efficacia del 94,6% (IC 95% 89,9, 97,3). Un'efficacia simile (generalmente dal 90 al 100%) è stata osservata nei sottogruppi definiti per età (inferiore o superiore di 55 anni), sesso, razza, etnia, indice di massa corporea e presenza al basale di comorbilità. Tra i 10 casi di COVID-19 gravi insorti dopo la prima dose, solo 1 si è verificato nel gruppo che ha ricevuto il vaccino e 9 si sono verificati nel gruppo che ha ricevuto il placebo. Il profilo di sicurezza di BNT162b2 era caratterizzato da dolore a breve termine, da lieve e moderato nel sito di iniezione, affaticamento e mal di testa. Non sono stati registrati effetti collaterali gravi, nessuno dei decessi nelle persone arruolate è stato collegato al vaccino (2 decessi nel braccio che ha ricevuto il vaccino 3 nel braccio che ha ricevuto il placebo).

Conclusioni

Un regime di due dosi di BNT162b2 ha conferito una protezione del 95% contro COVID-19 in persone di età pari o superiore a 16 anni. La sicurezza per una mediana di 2 mesi è stata simile a quella di altri vaccini virali.

VACCINO MODERNA

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

N Engl J Med. 2020 Dec 30;NEJMoa2035389

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial randomizzato di sperimentazione clinica di fase III controllato con placebo in cieco.

Popolazione

In 99 centri negli USA sono stati arruolati 30.420 volontari adulti (età pari o superiore a 18 anni), in condizioni mediche stabili, randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere vaccino o placebo (15.210 partecipanti in ogni gruppo). I soggetti dovevano avere anamnesi negativa per infezione da SARS-CoV-2. Sono stati stratificati in 3 fasce di rischio:

- Età pari o superiore a 65 anni.
- Età inferiore ai 65 anni con fattori di rischio per forma grave di COVID-19.
- Età inferiore ai 65 anni senza fattori di rischio per forma grave di COVID-19.

Fattori di rischio per forma grave erano: patologia polmonare cronica, patologia cardiaca significativa o epatica, obesità grave, diabete, HIV.

Intervento

2 iniezioni im di 100 mcg di mRNA-1273 a distanza di 28 giorni.

Controllo

2 iniezioni di soluzione salina a distanza di 28 giorni.

Outcome/Esiti

Esito primario: efficacia nella prevenzione di COVID-19 a partire da 14 giorni dopo la seconda dose.

Esiti secondari: efficacia nella prevenzione della forma grave. Altri esiti secondari comprendevano l'efficacia del vaccino nel prevenire COVID-19 dopo una singola dose, o la prevenzione di COVID-19 secondo una definizione di caso meno restrittiva (CDC). Il caso di COVID-19 confermato doveva presentare almeno 2 dei seguenti sintomi: febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, brividi, mialgia, cefalea, faringodinia, o nuova alterazione di olfatto o gusto, oppure verificarsi in chi aveva almeno un segno o sintomo respiratorio (tosse, respiro corto, evidenza clinica o radiologica di polmonite) e un test RT-PCR positivo per SARS-CoV-2. Il caso di COVID-19 grave era definito da uno dei seguenti criteri: frequenza respiratoria >30 per minuto; frequenza cardiaca >125 per minuto; saturazione di ossigeno $<93\%$ in aria ambiente; insufficienza respiratoria, distress respiratorio acuto, evidenza di shock, disfunzione acuta clinicamente significativa renale, epatica o neurologica; ricovero in unità intensiva o morte. L'efficacia del vaccino è stata definita

come la riduzione percentuale nel rapporto di rischio per l'esito primario.

Valutazione della sicurezza: monitoraggio degli eventi avversi locali o sistemici che compaiono nei primi 7 giorni dopo ogni iniezione e quelli tra 8 -28 giorni dopo ogni iniezione; quelli che portano a sospendere la dose e/o la partecipazione allo studio; quelli che necessitano di assistenza medica e gli eventi avversi gravi dal 1° al 759° giorno.

Tempo

Arruolamento dal 27 Luglio al 23 Ottobre 2020; l'analisi primaria per questa pubblicazione è stata condotta il 25/11/2020, con una durata mediana del follow-up di 2 mesi. È prevista una analisi finale a 2 anni dopo la somministrazione della prima dose.

Risultati principali

La malattia sintomatica COVID-19 è stata confermata in 185 partecipanti nel gruppo placebo (56.5 per 1.000 persone-anni; IC 95% 48.7, 65.3) e in 11 partecipanti nel gruppo mRNA-1273 (3.3 per 1000 persone-anni; IC 95% 1.7, 6.0); l'efficacia del vaccino era del 94.1% (IC 95% 89.3, 96.8%; $p < 0.001$). L'efficacia era simile nelle analisi secondarie chiave, compreso la valutazione 14 giorni dopo la prima dose (95.2%), l'analisi che includeva i partecipanti con infezione da SARS-CoV-2 all'arruolamento (93.6%), e l'analisi nei partecipanti di età > 65 anni. Una grave COVID-19 si è avuta in 30 partecipanti, tutti nel gruppo placebo, con un decesso. Reattogenicità moderata, transitoria dopo la vaccinazione si è verificata più frequentemente nel gruppo mRNA-1273. Gli eventi avversi più frequenti sono stati dolore, tumefazione o iperemia nel sito di iniezione, stanchezza, cefalea, mialgia, artralgia, brividi, nausea/vomito, dolenzia/tumefazione ascellare, febbre. Le reazioni locali alla vaccinazione sono state lievi; tuttavia eventi avversi sistemici da moderato a grave come stanchezza, mialgia, artralgia e cefalea sono stati riportati, dopo la seconda dose, in circa il 50% dei partecipanti che ha ricevuto il vaccino. Gli eventi erano transitori, con inizio 15 ore dopo la vaccinazione e risoluzione in seconda giornata, senza lasciare sequele. Effetti avversi gravi sono stati rari, con incidenza simile nei due gruppi.

Conclusioni

Il vaccino mRNA-1273 ha mostrato un'efficacia del 94.1% nel prevenire la malattia da COVID-19, inclusa la forma grave. Il profilo di sicurezza ha evidenziato reazioni locali e sistemiche transitorie.

VACCINO ASTRA ZENECA

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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; 397: 99–111

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Quattro trial randomizzati di sperimentazione clinica di fase III controllati con placebo o con altro vaccino, in cieco.

Popolazione

23.848 soggetti di età pari o superiore a 18 anni (più dell'80% era di età 18–55 anni, 12.2% di età > 56 anni reclutati successivamente) arruolati in 4 studi condotti in UK (COV001 e COV002), Brasile (COV003) e Sud Africa (COV005).

Criteri di inclusione nel primo studio di fase 1 e 2 (COV001) adulti sani di età 18–55 anni, con una coorte di adulti > 56 anni; negli studi di fase 2 e 3 (COV002, COV003, and COV005) l'arruolamento è stato esteso a un'ampia popolazione di partecipanti con più alta probabilità di esposizione al virus, come operatori sanitari. I criteri di esclusione sono stati ridotti per la fase 3, includendo adulti più anziani e soggetti con comorbidità. 11.636 (7.548 in UK, 4.088 in Brasile) sono stati inclusi nell'analisi ad interim di efficacia primaria.

Intervento

2 iniezioni del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 contenente 5×10^{10} particelle virali (dose standard; SD/SD coorte); un sottogruppo in UK ha ricevuto metà dose alla prima somministrazione (bassa dose, LD) e una dose standard alla seconda somministrazione (LD/SD coorte). La dose booster è stata introdotta successivamente nei 3 studi che inizialmente prevedevano una singola dose di ChAdOx1 nCoV-19 (COV001, COV002, e COV003), con un intervallo tra le 2 dosi da 4 a 12 settimane. In seguito a controlli di qualità sulla concentrazione delle particelle virali nei primi lotti dei vaccini, il protocollo è stato modificato introducendo una dose di $3.5\text{--}6.5 \times 10^{10}$ particelle virali.

Controllo

2 iniezioni di vaccino coniugato anti-meningococco A, C, W, Y o soluzione salina.

Outcome/Esiti

Esito primario: efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 nel prevenire COVID-19 confermato da tampone per test di amplificazione degli acidi nucleici (RT-PCR).

Esito secondario: efficacia dopo la prima dose, solo nei partecipanti che avevano ricevuto la dose standard escludendo quelli con un tampone positivo entro 21 giorni dalla prima somministrazione.

Sono stati considerati sintomi clinici specifici di COVID-19 in UK e Brasile: febbre > 37.8°C, tosse, respiro corto, e anosmia o ageusia. In Sud Africa la lista dei sintomi comprendeva anche mialgia, brividi, faringodinia, cefalea, congestione nasale, diarrea, rinorrea, astenia, nausea, vomito e inappetenza. Anche i test eseguiti al di fuori dello studio sono stati registrati. Per ricercare le infezioni asintomatiche, i partecipanti dello studio COV002 in UK hanno fornito ogni settimana un tampone nasale e faringeo auto prelevato per RT-PCR a partire da 1 settimana dopo la prima vaccinazione. L'analisi di efficacia è stata eseguita sugli studi con almeno 5 casi eligibili per l'esito primario (esclusi COV001 e COV005). L'efficacia del vaccino è stata calcolata come 1– rischio relativo aggiustato (ChAdOx1 nCoV-19 vs gruppi di controllo) utilizzando un modello computerizzato di regressione con robusta varianza. Sono stati esclusi dall'analisi di efficacia primaria i partecipanti sieropositivi o non testati all'arruolamento. Sono anche stati esclusi i partecipanti con tampone positivo entro i 14 giorni dopo la seconda vaccinazione, o che avevano interrotto lo studio prima di 15 giorni dopo la seconda vaccinazione. Sono stati registrati gli effetti avversi gravi. L'analisi di sicurezza è stata eseguita su tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose.

Tempo

Il primo studio di fase 1 è stato iniziato il 23 Aprile 2020; la data cutoff per inclusione nell'analisi è stata il 4 Novembre 2020 e la data lock il 21 Novembre 2020.

Risultati principali

Nei partecipanti che avevano ricevuto 2 dosi standard l'efficacia del vaccino era 62.1% [IC 95% 41.0, 75.7; 27 (0.6%) dei 4.440 nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 vs 71 (1.6%) dei 4.455 nel gruppo controllo] e nei partecipanti che avevano ricevuto una bassa dose seguita da dose standard, l'efficacia era 90.0% [67.4–97.0; 3 (0.2%) di 1.367 vs 30 (2.2%) di 1.374]. Complessivamente l'efficacia in entrambi i gruppi era 70.4% [IC 95% 54.8, 80.6; 30 (0.5%) di 5.807 vs 101 (1.7%) di 5.829]. Dai 21 giorni dopo la prima dose ci sono stati 10 casi ospedalizzati per COVID-19, tutti nel braccio controllo; 5 nel gruppo di età > 55 anni; 2 sono stati classificati come COVID-19 grave, di cui un decesso. Sono stati processati 129.529 tamponi settimanali autosomministrati, di cui 126.324 (97.5%) attribuiti ai partecipanti. 435 sono risultati positivi, di cui 354 (81.4%) attribuiti. In 69 partecipanti è stata documentata infezione asintomatica, con un'efficacia del vaccino del 58.9% (95% CI 1.0 - 82.9) nei 24 del gruppo LD/SD, e del 3.8% (da -72.4 a 46.3) nei 45 partecipanti del gruppo SD/SD. Il follow-up di sicurezza ha riguardato 74.341 persone-mesi (mediana

3.4 mesi, IQR 1.3–4.8): si sono verificati 175 effetti avversi gravi in 168 partecipanti, 84 eventi nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 e 91 nel gruppo controllo. 3 eventi sono stati classificati come possibilmente collegati al vaccino: 1 nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 (mielite trasversa 14 giorni dopo la dose booster), 1 nel gruppo controllo (anemia emolitica 10 giorni dopo MenACWY), e in un partecipante rimasto nascosto per gruppo di allocamento (febbre $>40^{\circ}\text{C}$ 2 giorni dopo la somministrazione).

Conclusioni

ChAdOx1 nCoV-19 ha un profilo di sicurezza accettabile ed è risultato efficace verso COVID-19 sintomatica nell'analisi ad interim degli studi clinici in corso, con una efficacia complessiva del 70.4%.

VACCINO SPUTNIK V GAM-COVID-VAC

Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al.

Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia

Lancet. 2021 Feb 2:S0140-6736(21)00234-8.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Trial randomizzato di sperimentazione clinica di fase III controllato con placebo in doppio cieco.

Popolazione

Sono stati inclusi 21.977 soggetti di età pari o superiore a 18 anni (età media 45.3 anni (SD 12.0) nel gruppo vaccino e 45.3 anni (SD 11.9) nel gruppo placebo); negativi ai test per HIV, Epatite B e C, e sifilide; negativi agli anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgM e IgG e alla ricerca PCR per SARS-CoV-2; anamnesi negativa per COVID-19; nessun contatto con malati COVID-19 nei 14 giorni precedenti; consenso all'uso di contraccettivi; test di gravidanza negativo (per le donne in età fertile); test negativi per alcool e droghe allo screening; anamnesi negativa per reazioni a vaccini; assenza di infezioni acute o malattie respiratorie nei 14 giorni precedenti l'arruolamento. Criteri di esclusione: vaccinazioni, steroidi o immunoglobuline nei 30 giorni precedenti; immunosoppressione nei 3 mesi precedenti; gravidanza o allattamento; sindrome coronarica acuta o stroke nell'anno precedente; tubercolosi o infezioni croniche sistemiche; allergia o ipersensibilità ai componenti del farmaco; neoplasie; donazione di sangue nei 2 mesi precedenti; splenectomia; neutropenia, agranulocitosi, emorragia, anemia, o immunodeficit nei 6 mesi precedenti; malattia attiva da HIV, sifilide, o epatite B o C; anoressia o deficit proteico; grossi tatuaggi nel sito di iniezione; storia di abuso di alcool e droghe; partecipazione ad altro studio clinico; attività lavorativa, anche dei familiari, nel centro dello studio; o qualsiasi altra condizione giudicata problematica dai responsabili dello studio. I partecipanti sono stati randomizzati con rapporto (3:1) a ricevere vaccino (n=16.501) o placebo (n=5.476). 19.866 sono stati inclusi nell'analisi per l'outcome primario. Lo studio è stato realizzato a Mosca, Russia, in 25 ospedali e policlinici accreditati dal Ministero della Salute della Federazione Russa.

Intervento

Somministrazione intramuscolare nel deltoide di 2 dosi del vaccino che prevedono due diversi vettori (prima dose rAd26, seconda dose rAd5), a distanza di 21 giorni

Controllo

Somministrazione intramuscolare nel deltoide di 2 dosi del placebo (stessa composizione del vaccino senza adenovirus ricombinante) a distanza di 21 giorni.

Outcome/Esiti

Esito primario: percentuale dei partecipanti con COVID-19 confermato da PCR dopo 21 giorni dalla prima dose.

Esiti secondari riportati in questa analisi preliminare: incidenza e gravità degli eventi avversi, immunogenicità e sicurezza.

Manca la definizione dei sintomi COVID-19. L'endpoint primario è stato calcolato con la seguente formula: efficacia del vaccino (%)=(1 - OR) X100. Gli effetti avversi sono stati raccolti da tutti

i partecipanti tramite diario elettronico o tele-consultazioni e inseriti nella piattaforma sanitaria elettronica (EHR) - the Unified Medical Information and Analytical System (UMIAS) utilizzata a Mosca, attraverso la quale il team dello studio aveva la possibilità anche di tracciare eventuali ricoveri in ospedale e utilizzo di servizi ambulatoriali.

Tempo

Randomizzazione tra il 7 settembre e il 24 novembre 2020; database lock per questa analisi il 24 novembre 2020. Lo studio era pianificato per arruolare 40.000 partecipanti; il protocollo è stato modificato il 5 novembre per includere analisi ad interim compiuta al raggiungimento di 78 casi di COVID-19 confermato dopo la seconda dose. È previsto un follow-up a 6 mesi dalla seconda dose.

Risultati principali

A partire da 21 giorni dopo la prima dose di vaccino (giorno della dose 2), 16 (0.1%) dei 14.964 partecipanti nel gruppo vaccino e 62 (1.3%) dei 4.902 nel gruppo placebo hanno presentato COVID-19 confermata; l'efficacia del vaccino è risultata del 91.6% (IC 95% 85.6, 95.2); e superiore all'87% in tutti i sottogruppi per età e sesso. A distanza di almeno 21 giorni dopo la prima dose si sono verificati 20 casi di COVID-19 moderata e grave nel gruppo placebo e nessun caso nel gruppo vaccino, con un'efficacia COVID-19 moderata e grave del 100% (94.4-100.0). La risposta immune umorale è stata valutata in 456 partecipanti (342 gruppo vaccino e 114 gruppo placebo) per la presenza di anticorpi specifici verso la glicoproteina di SARS-CoV-2 receptor-binding domain (RBD) a 42 giorni dall'inizio della vaccinazione. Il tasso di sierconversione nel gruppo vaccino è risultato del 98.25% e nel gruppo placebo del 14.91% (p<0.0001 vs gruppo vaccino); da segnalare titoli più alti nella fascia 18-30 anni. L'analisi sulla sicurezza e gli effetti avversi rari ha incluso 12.296 partecipanti che avevano ricevuto 2 dosi alla prima data lock del 18 Novembre 2020. L'analisi degli effetti avversi gravi ha incluso 21.862 partecipanti che avevano ricevuto almeno una dose (di cui 19.866 aveva ricevuto due dosi) alla seconda database lock del 25 Novembre 2020. La maggior parte degli effetti avversi riportati era di grado 1 [7.485 (94.0%) dei 7.966 eventi totali]. 45 (0.3%) di 16.427 partecipanti nel gruppo vaccino e 23 (0.4%) di 5.435 partecipanti nel gruppo placebo hanno presentato effetti avversi gravi; nessuno è stato considerato associato alla vaccinazione, con conferma del comitato indipendente di monitoraggio. Durante lo studio sono state riportate 4 morti [3 (<0.1%) in 16.427 partecipanti nel gruppo vaccino e 1 (<0.1%) in 5.435 partecipanti nel gruppo placebo], nessuna delle quali considerata correlata al vaccino.

Conclusioni

Questa analisi ad interim dello studio di fase 3 sul Gam-COVID-Vac ha mostrato in un'ampia coorte un'efficacia del 91.6% verso COVID-19 e una buona tolleranza.

Commento a tutte le schede Newsletter acp sui vaccini anti COVID-19

Validità interna

Disegno dello studio: entrambi gli studi sui vaccini m-RNA sono stati condotti con una metodologia corretta. La popolazione è stata selezionata con criteri di inclusione ed esclusione chiari e dettagliati, sono adeguatamente rappresentati i soggetti con un maggior rischio di COVID-19 grave e anche i soggetti sopra i 65 anni che rappresentavano almeno il 25% del totale. La randomizzazione è stata effettuata in modo adeguato utilizzando un sistema centralizzato con stratificazione per età, etnie e rischio di COVID-19 grave e anche il nascondimento è corretto. La cecità dei partecipanti e degli osservatori è stata mantenuta in modo differente tra i diversi trial, mentre la modalità di preparazione e somministrazione del vaccino da parte di farmacisti e vaccinatori era in aperto. Il placebo è una sostanza priva di principi attivi specifici, ma deve presentare quegli eccipienti o sostanze che possono generare gli stessi effetti secondari causati dalla somministrazione del vaccino; la somministrazione di un placebo senza eccipienti può ridurre nel partecipante alla sperimentazione la percezione dei probabili lievi effetti secondari locali tipici dell'iniezione del vaccino, fatto che può indurre il soggetto a intuire di essere collocato nel gruppo di controllo. Vengono descritti i persi al follow-up e alla scala di Jadad il punteggio per entrambi gli studi è di 5.

Lo studio sul vaccino ChAdOx1 nCoV-19 è di qualità metodologica non ottimale. La lista di randomizzazione è stata generata in modo adeguato; nascondimento della sequenza e cecità sono state gestite in maniera adeguata; solo 1 dei 4 studi inclusi è però in doppio cieco (COV005); la percentuale di persi al follow-up non è dichiarata nel testo (il diagramma di flusso è pubblicato in appendice), e non è presente una descrizione dei persi; da segnalare che sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia, oltre ai partecipanti degli studi COV001 e COV005 e a chi non rientrava nei criteri di inclusione, altri 465 casi nel gruppo vaccino e 186 nel gruppo placebo. L'analisi di efficacia primaria è stata realizzata per protocollo, ma sono state condotte anche l'analisi di sensitività, con i partecipanti sieropositivi all'arruolamento, e per intention to treat che però non vengono riportate. Sono stati effettuati numerosi emendamenti al protocollo, i primi 3 studi avevano originariamente previsto una singola dose, pertanto la dose booster è stata somministrata in tempi diversi, con intervallo anche superiore a 3 mesi; l'utilizzo del vaccino anti-meningococco ACYW come placebo alla prima dose e di soluzione salina alla seconda, può aver influito sugli effetti avversi. Da segnalare inoltre che il contenuto dichiarato di particelle virali nel vaccino è stato modificato dopo il riscontro di scarsa accuratezza della misurazione con spettrofotometria rispetto a qPCR.

La qualità metodologica dello studio russo è buona per quanto

riguarda lista di randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità; la percentuale di persi al follow-up era contenuta, bilanciata tra i due gruppi, ma non descritta; non sono stati sottoposti alla seconda dose 1.463 casi nel gruppo vaccino e 533 nel gruppo placebo. Sono stati esclusi dall'analisi di efficacia i partecipanti asintomatici con PCR positiva al momento della seconda dose, e non contati come casi COVID-19.

Esiti: nei 2 studi sui vaccini m-RNA gli esiti sono ben definiti e riguardano la prevenzione di tutti i casi di COVID-19 comprensivi anche delle forme definite gravi; non è stato invece previsto come esito la frequenza dei casi asintomatici, dato indispensabile per poter valutare la capacità di interrompere la trasmissione del virus dopo la vaccinazione. Sono state effettuate analisi anche in alcuni sottogruppi di pazienti con maggior rischio di COVID-19 grave, anziani e persone con patologie preesistenti i cui risultati, pur confermando la capacità di protezione dei vaccini, risultano meno significativi. I principali dati di efficacia segnalati nelle pubblicazioni derivano dall'analisi nella popolazione per protocollo. I dati che emergono sulla sicurezza e le reazioni avverse al vaccino sono limitate agli effetti più frequenti; ma è necessario attendere un periodo di follow-up prolungato per raccogliere dati più precisi su eventuali effetti avversi rari. Nello studio sul vaccino ChAdOx1 nCoV-19 la definizione di COVID-19 sintomatico è molto ristretta, pertanto è probabile che siano stati persi dei casi. I dati di efficacia si basano inoltre su numeri più piccoli rispetto agli altri 2 studi. Il monitoraggio delle infezioni asintomatiche nello studio COV002, eseguito con tampone settimanale autoprelevato e inviato per posta, non ha fornito dati attendibili per la non totale possibilità di incrociare i risultati dei tamponi con i singoli partecipanti e l'incompleta documentazione dei sintomi autodichiarati. Il trial del vaccino russo definisce un esito primario clinicamente rilevante e ben definito. La numerosità della popolazione studiata nell'area di Mosca, con omogenea frequenza di COVID-19 nella popolazione generale, rende più solida la stima di frequenza attesa nel gruppo placebo (2.0%).

Conflitto di interesse: (Tabella).

Trasferibilità

Popolazione studiata: possiamo presumere che i dati siano trasferibili anche alla popolazione italiana, anche se le misure di contenimento adottate nei diversi paesi e la circolazione locale del virus nel periodo di studio influiscono sull'esposizione.

Tipo di intervento: attualmente i vaccini Pfizer, Moderna e AstraZeneca hanno ottenuto l'approvazione da parte dell'agenzia europea del farmaco (EMA) e successivamente l'agenzia del farmaco italiana (AIFA) ha autorizzato la loro immissione in commercio per essere somministrati alle persone di età superiore ai

16 (Pfizer) - 18 anni in considerazione anche della situazione emergenziale in cui ci troviamo. In particolare AIFA ha raccomandato un utilizzo preferenziale dei vaccini a RNA messaggero nei soggetti più anziani e/o più fragili e, per quanto riguarda il vaccino AstraZeneca, in attesa di acquisire ulteriori dati, l'utilizzo preferenziale in soggetti tra i 18 e i 55 anni, per i quali sono disponibili maggiori evidenze. L'efficacia nei gruppi di età superiore a 55 anni non ha potuto essere ancora verificata ed è rinviata alle analisi successive se saranno disponibili dati sufficienti. La campagna vaccinale in corso, oltre ai problemi organizzativi posti dalla conservazione, distribuzione e somministrazione dei vaccini ad un così alto numero di persone, pone la necessità di un attento monitoraggio per verificare la reale efficacia del vaccino, particolarmente nelle persone a rischio, la durata di protezione, la necessità di ulteriori dosi di vaccino e l'effetto di nuove mutazioni del virus. Sarà fondamentale raccogliere informazioni sulla capacità dei vaccinati di non trasmettere l'infezione. La sorveglianza degli effetti avversi dovrà essere sistematica e, per i vaccini a mRNA, le modalità di somministrazione dovranno tenere conto del rischio di anafilassi. Un rapporto del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dell'8 gennaio segnalava che negli Stati Uniti dopo la somministrazione di 1.893.360 prime dosi di vaccino Pfizer-BioNTech venivano segnalati 21 casi accertati di reazione anafilattica con un tasso di 11.1 casi su un milione di dosi somministrate (incidenza molto maggiore rispetto a quella verificatasi con altri vaccini virali: 1 caso su un milione di dosi). A fronte di questi dati il CDC ha raccomandato di escludere dalla vaccinazione le sole persone con allergia nota a qualsiasi componente del vaccino stesso. In Italia è stato pubblicato il primo rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 [1] che raccoglie i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 27.12.2020 al 26.01.2021 e avrà un aggiornamento mensile. Nel periodo considerato su 1.564.090 dosi sono pervenute 7.337 segnalazioni (469/100.000 dosi) di cui il 92.4% riferite a eventi non gravi (dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari, cefalea, parestesie, vertigini, sonnolenza, disturbi del gusto, nausea e dolori addominali). Come atteso, la febbre è stata segnalata con maggior frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

1. Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19. (27.12.2020 - 26.01.2021). Agenzia Italiana del Farmaco.

Speciale COVID-19 a cura di:

Patrizia Rogari, Laura Martelli, Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono.

Tabella. riassuntiva delle caratteristiche degli studi riguardanti i 4 vaccini presentati in questo speciale COVID-19

	Comirnaty Pfizer-BioNTech	COVID-19 Vaccine Moderna	ChAdOx1 nCoV-19 Astra-Zeneca	Gam-COVID-Vac (Sputnik V) Gamaleya
Popolazione	USA, Argentina, Brasile, Sud Africa, Germania e Turchia	USA	UK e Brasile per efficacia, anche Sud Africa per sicurezza	Russia
Cecità	Personale ricercatore (ma non lo sponsor e il personale sanitario addetto alla vaccinazione)	Personale ricercatore (ma non lo sponsor e il personale sanitario addetto alla vaccinazione)	Solo il personale ricercatore del trial COV005 (ma non lo sponsor e il personale sanitario addetto alla vaccinazione)	Personale sanitario addetto alla vaccinazione e ricercatori
Placebo	Soluzione salina	Soluzione salina	Soluzione salina (trial COV005); vaccino antimeningococcico ACWY (trial COV001, COV002, COV003)	Soluzione con gli eccipienti del vaccino senza adenovirus
Analisi sicurezza	Su tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose	Su tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose.	Su tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose	Analisi sicurezza generale ed effetti avversi rari sui partecipanti che avevano ricevuto 2 dosi. Analisi sugli effetti avversi gravi su tutti i partecipanti che avevano ricevuto almeno 1 dose
Outcome primario efficacia	COVID-19 sintomatica confermata con esordio >7 giorni dopo la II dose in partecipanti senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV2	COVID-19 sintomatica confermata con esordio >14 giorni dopo la II dose in partecipanti senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV2	COVID-19 sintomatica confermata con esordio >14 giorni dopo la II dose in partecipanti senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2	Numero di partecipanti con COVID-19 confermata tramite PCR dal 21° giorno dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino
Definizione sintomi	Almeno uno dei seguenti sintomi: febbre, tosse, mancanza di respiro, brividi, dolore muscolare, perdita del gusto o dell'olfatto, mal di gola, diarrea o vomito + conferma di infezione al tampone nasofaringeo (tramite RT-PCR)	Almeno 2 dei seguenti sintomi: febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, brividi, mialgia, cefalea, faringodinia, o nuova alterazione di olfatto o gusto, oppure verificarsi in chi aveva almeno un segno o sintomo respiratorio (tosse, respiro corto, evidenza clinica o radiologica di polmonite) + un test RT-PCR positivo per SARS-CoV-2	Almeno uno dei seguenti sintomi: febbre $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, tosse, respiro corto, anosmia o ageusia + un test RT-PCR positivo per SARS-CoV-2	Manca l'elenco dei sintomi. In appendice è riportata la definizione di gravità
Analisi efficacia	Per protocollo	Per protocollo	Per protocollo	Per protocollo
Pianificazione analisi ad interim	Durata mediana del follow-up di almeno 2 mesi dopo il completamento di 2 dosi	Durata mediana del follow-up di almeno 2 mesi dopo il completamento di 2 dosi	Almeno 53 casi COVID-19 nei partecipanti vaccinati con 2 dosi standard (SD/SD) e valutabili per l'outcome primario	Introdotta con modifica al protocollo: a 20, 39, e 78 casi COVID-19
Persi prima della seconda dose	Numero limitato e bilanciato nei 2 gruppi	Il numero di soggetti che ha interrotto lo studio prima della seconda dose è limitato: 168 nel gruppo vaccino e 231 nel gruppo placebo	Il numero di soggetti che ha interrotto lo studio prima della seconda dose è elevato e sbilanciato nei 2 gruppi: 465 casi nel gruppo vaccino e 186 nel gruppo placebo	La percentuale di soggetti che ha interrotto lo studio prima della seconda dose è circa il 10% ma bilanciato nei 2 gruppi: 1463/16.427 gruppo vaccino e 533/5.345 gruppo placebo
Qualità RCT	Buona	Buona	Scarsa	Buona
Follow up	Proseguirà per 2 anni senza il gruppo placebo, cui verrà offerto il vaccino dopo l'autorizzazione	Il monitoraggio degli effetti avversi gravi è previsto sino a 2 anni	Gli studi sono in corso, non è riportata la durata	Lo studio è in corso. La durata prevista della partecipazione allo studio è di 180 giorni dopo la prima dose. Si prevede di valutare l'inclusione del gruppo placebo nel trial se pandemia in crescita
Monitoraggio	Un tavolo indipendente di monitoraggio dati e sicurezza ha revisionato i dati	Un team indipendente di monitoraggio di dati e sicurezza ha verificato che il vaccino corrispondesse ai criteri pre-specificati di efficacia alla prima analisi ad interim	Tutti i casi COVID-19 sono stati revisionati da due membri di un team clinico indipendente che ha verificato dati clinici, effetti avversi, risultati dei tamponi e assegnato lo score di gravità	Lo studio è stato monitorato dal Moscow branch of the Dutch contract research organisation Crocus Medical
Data sharing	Su richiesta soggetta a revisione	No. Su richiesta alla fine del trial	Su richiesta all'autore alla fine del trial. Le richieste dovranno essere approvate da sponsor, ricercatori e collaboratori sulla base del merito scientifico	Su richiesta all'autore alla fine del trial. Le richieste dovranno essere approvate da sponsor, dipartimento di sicurezza, ricercatori e staff sulla base del merito scientifico e assenza di conflitto di interessi
Sponsor	BioNTech SE	ModernaTX, Inc. e National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), all'interno del National Institutes of Health (NIH)	UK Research and Innovation, NIHR, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, the Bill & Melinda Gates Foundation, the Lemann Foundation, Rede D'Or, the Brava and Telles Foundation, NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Thames Valley and South Midland's NIHR Clinical Research Network, e AstraZeneca	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministero della Salute della Federazione Russa. Lo sponsor non ha avuto alcun ruolo in tutte le fasi dello studio