

Sicurezza ed efficacia del vaccino anti COVID ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)

Sintesi dell'articolo di: Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... & Bijker, E. (2020). "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". *The Lancet*, 397(10269), 99-111.

Valentina Vanzi, infermiera IRCCS Bambino Gesù Roma, Polo Pratica Clinica del CECRI

Angela Peghetti, AOU di Bologna Sant'Orsola Malpighi, componente Faculty GIMBE, componente esperta Polo Pratica Clinica del CECRI

Maria Matarese, Professore Associato Scienze Infermieristiche, Università Campus Biomedico di Roma, componente esperta Polo Pratica Clinica del CECRI

Stefano Casciato, Direttore Polo della Pratica Clinica del CECRI, Direttore Evidence-based practice group for Nursing Scholarship Italy, a JBI Affiliated Group

INTRODUZIONE

Il vaccino anti COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), conosciuto più comunemente come vaccino AstraZeneca, è il terzo vaccino arrivato in Italia.

Esso è stato inizialmente approvato, in emergenza, dall'Agenzia di regolamentazione nel Regno Unito, il *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), successivamente, autorizzato dall'EMA (*European Medicines Agency*), e, il 30 gennaio 2021 dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), con la raccomandazione di utilizzo preferenziale per soggetti dai 18 ai 55 anni.

A differenza dei vaccini Pfizer/Biontech e Moderna, entrambi a base di mRNA, quello di AstraZeneca sfrutta un meccanismo diverso per indurre la risposta immunitaria dell'organismo. Esso si

basa sull'azione di un adenovirus ricombinante che è stato modificato in modo da contenere il gene responsabile della produzione della proteina *spike* del SARS-CoV-2.

Nel gennaio 2021, la rivista "The Lancet" ha pubblicato lo studio di Voysey et al. che riporta la più recente analisi *ad interim* sull'efficacia e sicurezza del vaccino ChAdOx1 nCoV-19, includendo dati provenienti da quattro studi clinici randomizzati ancora in atto in tre Paesi (Gran Bretagna, Brasile e Sud Africa).

Recentemente, è stato avviato un *trial* di fase 1/2 in Kenya, ma non è stato incluso in questo lavoro. I contenuti dell'articolo vengono sintetizzati di seguito.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale dei *trials* è

stato quello di valutare l'efficacia del vaccino contro il COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19.

Outcome primario è stato, quindi, l'efficacia verso le forme sintomatiche di COVID-19 valutate con tampone positivo ed almeno uno dei sintomi qualificanti (febbre $\geq 37,8$ °C, tosse, distress respiratorio, anosmia o ageusia). *Outcome* secondari sono stati tutti gli eventi avversi gravi registrati, riesaminati ad ogni visita e codificati clinicamente secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

METODI

Di seguito sono riportate le principali caratteristiche metodologiche dei 4 studi:

- COV001: studio di fase 1/2 in singolo cieco, in atto nel Regno Unito. Questo *trial* è iniziato il 23

aprile 2020 ed ha arruolato 1077 volontari sani, di età compresa tra 18 e 55 anni. I partecipanti sono stati arruolati dopo aver escluso condizioni patologiche preesistenti e sono stati randomizzati per essere assegnati ad un gruppo che doveva ricevere il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 a una dose di 5×10^1 particelle virali (dose standard), ed a un gruppo di controllo che doveva ricevere il vaccino coniugato meningococcico di gruppo A, C, W e Y (MenACWY).

Originariamente, questo *trial* era stato strutturato come studio a dose singola e 88 partecipanti nella fase 1 dello studio hanno ricevuto una singola dose.

A seguito di un emendamento al protocollo del 30 luglio 2020, è stato modificato in un regime a due dosi.

- COV002: studio di fase 2/3 in singolo cieco, iniziato nel maggio 2020 nel Regno Unito.

Questo *trial* ha arruolato prevalentemente operatori sanitari e socioassistenziali, a più alto rischio di contrarre l'infezione, in 19 siti in Inghilterra, Galles e Scozia.

Sono stati identificati 2 gruppi di trattamento: i partecipanti a un gruppo hanno ricevuto una dose bassa del vaccino ($2,2 \times 10^1$ particelle virali) alla prima somministrazione e una dose standard al richiamo, a causa di un differente metodo usato per la valutazione della concentrazione; i soggetti appartenenti all'altro gruppo hanno ricevuto alla prima e seconda somministrazione dosaggi standard di vaccino. Al gruppo di controllo è stato somministrato il vaccino MenACWY.

- COV003 studio di fase 3 in singolo cieco, condotto in Brasile ed iniziato a giugno 2020.

I partecipanti over 18 sono stati selezionati dopo uno *screening*

sullo stato di salute tra i soggetti a più alto rischio di esposizione al virus, compresi gli operatori sanitari, in sei siti in tutto lo Stato.

A tutti i partecipanti sono state offerte due dosi del vaccino alla dose di $3,5-6,5 \times 10^1$ particelle virali, con seconda somministrazione fino a 12 settimane di distanza (era 4 settimane). Al gruppo di controllo è stata somministrato il vaccino MenACWY alla prima dose e un preparato di soluzione fisiologica alla seconda dose.

- COV005 studio di fase 1/2 in doppio cieco, iniziato in Sud Africa a giugno 2020 su soggetti sani di età compresa tra 18 e 65 anni, HIV negativi. È stato arruolato anche un altro gruppo di pazienti HIV positivi, ma i dati di questa coorte non sono stati inclusi in questo articolo. A tutti i partecipanti sono state offerte due dosi del vaccino di $3,5-6,5 \times 10^1$ particelle virali, con dosi somministrate a distanza di 4 settimane. Un piccolo sottogruppo di 44 partecipanti ha ricevuto un vaccino a metà dose (21 soggetti come prima dose e 23 come seconda) prima dell'adozione di nuovi metodi per la determinazione della concentrazione. L'aggiustamento della dose è stato discusso e approvato a livello nazionale. Al gruppo di controllo è stata somministrata soluzione fisiologica.

Nei *trials* COV001, COV002 e COV003, gli elenchi di randomizzazione sono stati preparati dai referenti statistici di ciascun gruppo utilizzando la randomizzazione a blocchi, stratificati per sito di studio e gruppo di studio. Nello studio COV005, l'elenco di randomizzazione è stato gestito dal referente farmacista che si è occupato della preparazione e somministrazione dei vaccini.

Il resto del personale coinvolto nel *trial*, nonché i soggetti destina-

ri, non erano a conoscenza della randomizzazione.

La valutazione dei soggetti è stata basata sul rispetto dei criteri di inclusione ed esclusione, sull'anamnesi medica, sulla misurazione dei segni vitali, sull'esame clinico e i risultati dell'esame sierologico per SARS-CoV-2.

In caso di riscontro di sintomatologia suggestiva di infezione da SARS-CoV-2, i soggetti hanno ricevuto una valutazione clinica e sottoposti a tampone ad amplificazione degli acidi nucleici, nonché ad un prelievo ematico per la valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità.

Nel Regno Unito e in Brasile, l'elenco dei sintomi necessari per essere sottoposti a tampone includeva uno dei seguenti: febbre $>37,8^\circ\text{C}$, tosse, distress respiratorio, anosmia o ageusia.

In Sud Africa, l'elenco dei sintomi qualificanti per il tampone era più ampio e comprendeva: mialgia, brividi, faringodinia, cefalea, congestione nasale, diarrea, rinorrea, affaticamento, nausea, vomito e perdita di appetito.

Per testare le infezioni asintomatiche, a partire da una settimana dopo l'esecuzione del vaccino, ai partecipanti del *trial* COV002 è stato chiesto di effettuare su se stessi un tampone rinofaringeo settimanalmente utilizzando dei kit appositi.

Il *trial* brasiliano COV003 non ha previsto di rilevare sistematicamente le infezioni asintomatiche. Nello studio sudafricano COV005, le infezioni asintomatiche sono state rilevate da tamponi ottenuti durante le visite mediche di controllo, ma i dati non sono stati considerati in questo articolo per l'esiguità dei riferimenti temporali in cui sono stati raccolti.

Tutti i casi di positività COVID-19 sono stati valutati in maniera in-

dipendente da due membri del team che hanno esaminato i dati clinici, tra cui: anamnesi, sintomi, eventi avversi e risultati del tampone, ed hanno assegnato punteggi di gravità in base alla scala di progressione clinica dell'OMS. L'efficacia del vaccino è stata calcolata come rischio relativo aggiustato, calcolato usando un modello di regressione Poisson con un robusto estimatore della varianza.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra il 23 aprile e il 4 novembre 2020, sono stati arruolati e vaccinati 23.848 soggetti e 11.636 soggetti (COV002=7548 nel Regno Unito, e COV003=4088 in Brasile) sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria *ad interim*.

Nei partecipanti, principalmente di età compresa tra 18 e 55 anni, che avevano ricevuto due dosi standard, l'efficacia del vaccino anti COVID-19 è stata del 62,1% (95% CI 41,0-75,7), cioè 27 casi su 4440 soggetti [0,6%]; nel gruppo sperimentale sono risultati sintomatici al COVID-19 rispetto a 71 casi su 4455 [1,6%] nel gruppo di controllo; nei partecipanti che hanno ricevuto una bassa

dose seguita da una dose standard, l'efficacia è stata del 90,0% (95% CI 67,4-97,0) cioè 3 casi su 1367 (0,2%) vs 30 casi su 1374 soggetti (2,2%) ($p = 0,010$).

Nei due gruppi, l'efficacia complessiva del vaccino anti COVID-19 è stata del 70,4% (95,8% CI 54,8-80,6), cioè 30 casi su 5807 [0,5%] vs 101 casi su 5829 (1,7%) soggetti.

A partire dal ventunesimo giorno dopo la prima dose, ci sono stati dieci casi di soggetti ospedalizzati per COVID-19, tutti nel braccio di controllo e due pazienti sono stati classificati come forma grave di COVID-19, incluso un decesso.

Si sono verificati 175 eventi avversi gravi in 168 soggetti: 84 eventi nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino anti COVID-19 e 91 nel gruppo di controllo.

Tre eventi sono stati classificati come possibilmente correlati ai vaccini: due nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 (mielite e febbre $\geq 40^\circ\text{C}$) e uno nel gruppo di controllo (anemia emolitica).

In questa analisi *ad interim* di studi clinici in corso, il profilo di sicurezza del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 è risultato accettabile ed è stato trovato efficace contro le forme COVID-19 sintomatiche.

CONCLUSIONI

In sintesi, i primi dati sulla sicurezza ed efficacia del vaccino contro il COVID-19 a vettore virale ChAdOx1 nCoV-19, raccolti in quattro studi ancora in corso in tre Continenti, mostrano un'efficacia del vaccino del 70,4% dopo due dosi e una protezione del 64,1% dopo almeno una dose standard contro la malattia sintomatica, senza problemi di sicurezza, in adulti di età compresa tra 18-55 anni.

Gli studi stanno proseguendo reclutando soggetti più anziani e con patologie croniche.

L'efficacia del 90,0% osservata in coloro che hanno ricevuto una dose bassa alla prima somministrazione è stata sorprendentemente alta rispetto agli altri risultati dello studio ed è oggetto di studio. Di fatto, l'uso di una dose minore per la prima dose potrebbe permettere di fornire una quantità maggiore di vaccino da distribuire in questo momento di disponibilità limitata.

Oltre all'efficacia nella prevenzione delle forme sintomatiche di COVID-19, il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 ha il vantaggio di poter essere conservato a una temperatura di $2-8^\circ\text{C}$, semplificando la gestione della sua distribuzione. In questa analisi *ad interim* non è possibile valutare la durata della protezione, poiché i primi studi sono stati avviati nell'aprile 2020. Pertanto, sono necessari ulteriori test per determinare la durata della protezione e la necessità di dosi di richiamo aggiuntive del vaccino. Nelle analisi future, con i dati aggiuntivi inclusi man mano che verranno prodotti, verranno studiate le differenze nei sottogruppi-chiave come le coorti con età più avanzate, l'etnia, il regime di dosaggio e la tempistica dei vaccini di richiamo.

