

Efficacia e sicurezza del vaccino MRNA-1273 SARS-COV-2 (Moderna)

Sintesi dell'articolo di: Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... & Zaks, T. (2020). "Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*". December 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

Silvia Sferrazza, infermiera AO San Giovanni Addolorata 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 Moderna mRNA-1273, conosciuto più comunemente come vaccino Moderna, è il secondo vaccino arrivato in Italia dopo essere stato autorizzato dall'EMA (*European Medicines Agency*) e dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

Come il vaccino prodotto da Pfizer-Biotech, è a base di mRNA incapsulato in nanoparticelle lipidiche e contiene le informazioni per costruire le proteine *spike* del virus SARS-CoV-2.

Dopo l'iniezione del vaccino, l'mRNA viene assorbito nel citoplasma delle cellule e inizia la sintesi delle proteine *spike* che stimolano la produzione di anticorpi specifici da parte del sistema immunitario. Il vaccino Moderna viene fornito come soluzione ad una concentrazione di 0,2 mg per millilitro

e prevede una prima dose di 0,5 ml contenente 100 µg di mRNA-1273, da iniettare per via intramuscolare nella regione deltoidea, da ripetere (seconda dose) a distanza di 28 giorni sullo stesso braccio. Il vaccino va conservato a -25°/-15° fino a 7 mesi, ma può essere mantenuto a una temperatura compresa tra 2° e 8°C nei luoghi dedicati alla preparazione e alla somministrazione per 30 giorni. Non è richiesta alcuna diluizione e ricostituzione.

Le dosi possono essere mantenute nella siringa fino a 8 ore a temperatura ambiente (8-25°C). Una volta che la fiala multidose (10 dosi) è aperta va conservata tra i 2° e i 25° per non più di 6 ore.

Il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato lo studio che riporta la sperimentazione del vaccino in data 30 dicembre

2020 (con aggiornamento del 15 gennaio 2021), i cui contenuti vengono presentati di seguito.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare l'efficacia del vaccino mRNA-1273 nel prevenire la malattia da COVID-19, con esordio dopo almeno 14 giorni dalla seconda dose di vaccino, nei partecipanti che non erano stati precedentemente infettati dal virus SARS-CoV-2.

La presenza di infezione è stata valutata attraverso tampone nasofaringeo, RT-PCR e presenza di due dei seguenti sintomi: febbre $\geq 38^\circ\text{C}$, mialgia, brividi, mal di testa, mal di gola, anosmia e ageusia, o un sintomo respiratorio o evidenza radiografica di polmonite.

Gli obiettivi secondari includevano l'analisi dell'efficacia del vaccino nella prevenzione dei casi severi da COVID-19 e l'efficacia del vaccino dopo una singola dose. È stata valutata anche la comparsa di eventi avversi locali e sistemici.

METODI

Il *trial* clinico presentato è di fase 3, randomizzato-controllato, stratificato, in doppio cieco.

Ciò significa che aveva già superato la fase 1 e 2 di sperimentazione, ha previsto la randomizzazione per l'assegnazione al gruppo sperimentale e quello di controllo, e i soggetti che hanno ricevuto il vaccino e i ricercatori non sapevano a quale gruppo fossero stati assegnati (sperimentale o controllo): i soggetti sono stati stratificati per specifiche caratteristiche, quali età e rischio di complicanze.

Le persone ad alto rischio di infezione da SARS-CoV-2 o sue complicanze sono state assegnate in modo casuale, con un rapporto 1:1, per ricevere due iniezioni intramuscolari di mRNA-1273 o placebo (soluzione salina) a 28 giorni di distanza l'uno dall'altra. La randomizzazione è stata eseguita attraverso un *software* centralizzato; 15.210 soggetti hanno ricevuto il vaccino (100 µg per dose) e altrettanti il placebo.

I partecipanti sono stati valutati nei gruppi di trattamento ai quali erano stati assegnati.

L'analisi sulla sicurezza del vaccino includeva un monitoraggio degli eventi avversi a 7 giorni di distanza dopo ogni somministrazione, a 28 giorni per reazioni avverse indesiderate e dal primo giorno a 759 giorni in caso di eventi avversi gravi con intervento del medico.

L'efficacia del vaccino è stata valutata attraverso l'analisi statistica dei sottogruppi di popolazione: se il numero dei partecipanti ad un sottogruppo era troppo piccolo, lo stesso veniva combinato con altri sottogruppi per consentirne la valutazione.

RISULTATI

Lo studio è stato condotto su 30.420 volontari in condizioni cliniche stabili, coinvolgendo 99 centri negli USA.

Il gruppo che ha ricevuto il vaccino e il gruppo che ha ricevuto il placebo avevano caratteristiche demografiche simili: il 47,4% era di sesso femminile e il 52,6% di sesso maschile, con un'età media di 51,4 anni. Nello specifico: oltre la metà (58,6%) dei partecipanti aveva un'età compresa tra 18 e i 64 anni, il 24,8% aveva 65 anni o più, e il 16,7% un'età inferiore a 65 anni, ma con comorbidità che aumentavano il rischio di malattia

da COVID-19 grave, quali: malattie polmonari croniche degenerative (4,9%), patologie cardiache (4,9%), obesità severa (6,7%), diabete (9,5%), patologie a carico del fegato e HIV.

Nella maggior parte dei casi, i partecipanti erano di razza bianca (79,2%), il 10,2% afroamericani, e il 20,5% latino-americani, in linea con il quadro demografico americano.

Più del 96% ha ricevuto la somministrazione della seconda dose di vaccino (153 soggetti non hanno dato il consenso alla seconda dose e 114 sono risultati positivi al COVID-19 tra la prima e la seconda dose). All'inizio dello studio, il 2,3% dei partecipanti nel gruppo che ha ricevuto il vaccino, e il 2,2% nel gruppo che ha ricevuto il placebo, erano positivi al COVID-19: questo è stato motivo di esclusione dal *trial*.

Per quanto riguarda l'obiettivo primario, è emerso che, nel gruppo dei soggetti sottoposti al vaccino, sono stati registrati 11 casi di COVID-19 (3,3 per 1000 persone-anni, 95% CI 1,7-6,0) con esordio ad almeno 14 giorni di distanza dalla seconda dose, contro i 185 (56,5 per 1000 persone-anno, 95% CI 48,7-65,3) nel gruppo di controllo: il vaccino, quindi, ha dimostrato un'efficacia del 94,1% (95% CI 89,3-96,8%; $p < 0,001$) nel prevenire l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 rispetto al placebo.

L'efficacia si è dimostrata simile anche per l'obiettivo secondario: tutti i casi gravi di COVID-19 verificatisi tra i partecipanti allo studio (30 in totale, con 1 decesso) si sono registrati nel gruppo di controllo, risultati che confermano la capacità del vaccino di prevenire la forma severa della malattia provocata dal SARS-CoV-2.

Gli eventi indesiderati nel sito di



iniezione sono stati più frequenti nel gruppo sperimentale (vaccino) rispetto al gruppo di controllo (placebo), rispettivamente: l'84,2% vs. 19,8% alla prima dose e dell'88,6%, vs. 18,8% alla seconda dose.

Le reazioni sistemiche sono state più frequenti nel gruppo dei vaccinati (prima dose nel 54,9% dei soggetti; seconda dose nel 79,4%) e nei partecipanti più giovani (18-65 anni), rispetto ai partecipanti con età \geq 65 anni.

Le reazioni nel sito di inoculazione sono state più comuni nei partecipanti tra i 18-64 anni, rispetto ai partecipanti over 65.

La frequenza degli eventi avversi più severi era comparabile tra il

gruppo di controllo (1,3%) e quello che ha ricevuto il vaccino (1,5%). Gli effetti collaterali sono stati: dolore nel sito di iniezione, arrossamento e gonfiore nel sito di iniezione, linfadenopatia locale, affaticamento, mal di testa, mialgia, artralgia, brividi, nausea/vomito, febbre.

In meno dello 0,5% dei casi, in entrambi i gruppi, gli eventi avversi sono stati tali da impedire la somministrazione della seconda dose. Non si sono registrati casi di patologie respiratorie associate al vaccino.

CONCLUSIONI

Il vaccino mRNA-1273 (Moderna) ha mostrato un'efficacia del

94,1% nel prevenire la malattia da COVID-19, inclusa la malattia grave.

A parte le reazioni locali e sistemiche, non sono emersi problemi in termini di sicurezza del vaccino.

Tuttavia, il presente studio non ha valutato l'efficacia della somministrazione di una singola dose del vaccino, anche se analisi preliminari sembrano suggerire che un certo grado di protezione possa esserci anche dopo la prima somministrazione. Sono necessari *follow ups* a due anni e dati sufficienti per la valutazione dei casi asintomatici, nonché ulteriori studi per valutare l'efficacia in soggetti con età inferiore ai 18 anni e donne in gravidanza.

