

# Sicurezza ed efficacia dell'mRNA BNT162b2 vaccino contro il COVID-19 (Pfizer/BioNTech)

Sintesi dell'articolo di: Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Gruber, W. C. (2020). "Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine". *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615

**Marina Palombi**, Coordinatrice infermieristica UTI CCH, AOU Policlinico Umberto I 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 contro il COVID-19 mRNA BNT162b2, conosciuto comunemente come vaccino Pfizer/BioNTech, è il primo vaccino arrivato in Italia dopo aver ricevuto l'autorizzazione dall'EMA (*European Medicines Agency*) e dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) il 22 dicembre 2020 per la somministrazione in persone di età pari o superiore a 16 anni.

Come il vaccino Moderna, è a base di mRNA inserito all'interno di una microscopica struttura lipidica chiamata nanoparticella.

Quando è somministrato il vaccino, l'mRNA contenuto nelle nanoparticelle entra nelle cellule e viene usato dai ribosomi che leggono le istruzioni genetiche in esso contenute e avviano la sintesi delle proteine *spike*. Queste vengono visualizzate sul-

la superficie della cellula e identificate dal sistema immunitario come estranee, stimolandolo a produrre anticorpi specifici e ad attivare le cellule T, preparando il sistema immunitario a rispondere a qualsiasi futura esposizione al virus SARS-CoV-2, legandosi alle proteine *spike* e impedendo l'ingresso del virus nelle cellule.

Il vaccino BNT162b2 si conserva sei mesi a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Una volta estratto dal congelatore e prima del suo uso, il vaccino può essere conservato fino a 5 giorni a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, e fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Esso deve essere ricostituito con soluzione fisiologica prima dell'uso e, una volta ricostituito, va usato entro 6 ore, conservato tra 2 e 30°C.

Polack et al. (2020) hanno pubblicato i risultati del *trial* clinico il 10 dicembre 2020 sul *New England Journal of Medicine*, e una sintesi dell'articolo è riportata di seguito.

## OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo studio è stato condotto con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza del Vaccino mRNA BNT162b2.

La valutazione dell'*endpoint* sull'efficacia del vaccino ha incluso l'esordio di infezione sintomatica dopo 7 giorni dalla seconda dose, in soggetti senza evidente precedente infezione SARS-CoV-2 (*endpoint* primario), confermata in laboratorio, e casi di COVID-19 con sintomatologia grave (*endpoint* secondario).

L'*endpoint* primario relativo alla sicurezza è stato effettuato con

una scala Likert unidimensionale di percezione ("lieve/moderata/grave").

L'analisi di efficacia e di sicurezza del vaccino ha incluso anche tutti i partecipanti che avevano ricevuto almeno una dose di BNT162b2 o placebo.

### METODI

Lo studio clinico di fase 2/3 è stato di tipo prospettico randomizzato e controllato.

È stata utilizzata la randomizzazione con assegnazione causale dei partecipanti in un rapporto 1:1 ai due gruppi: un gruppo che doveva ricevere 30 µg di BNT162b2 (0,3 ml) per dose (sperimentale) e l'altro il placebo costituito da soluzione salina (controllo).

I partecipanti dovevano essere di età pari o superiore ai 16 anni. Sono stati esclusi dalla sperimentazione i soggetti con storia clinica di COVID-19, in trattamento con immunoglobuline/immunosoppressori, o patologia del sistema immunitario.

Lo studio è stato a doppio cieco, cioè i partecipanti ignoravano a quale gruppo fossero stati assegnati, come pure gli operatori che erogavano il trattamento.

Per ogni partecipante sono state previste due dosi di inoculazione di BNT162b2 o placebo a distanza di 21 giorni, con un'osservazione per 30 minuti da parte del personale esecutore dopo l'iniezione. Tutti i partecipanti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti, con le stesse modalità, a controllo per gli eventi avversi post trattamento (locali e/o sistemiche; dolore; arrossamento; gonfiore; sintomatologia da febbre, brividi, dolore muscolare, vomito, diarrea, mal di testa, fatica) e ricorso a farmaci antidolorifici o antipiretici durante i 7 giorni dopo il ricevimento di ciascuna dose di vaccino o placebo.

Sono stati registrati eventi avversi non previsti dal progetto di ricerca avvenuti a distanza di un mese e sei mesi per quelli gravi, e sono stati inclusi nel Rapporto

dello studio i dati di eventi avversi risultanti a 14 settimane dalla seconda dose.

Il monitoraggio sulla sicurezza al trattamento continuerà per 2 anni per coloro che sono stati sottoposti alla seconda dose di vaccino. L'analisi statistica riguardante la sicurezza del trattamento ha incluso tutti i partecipanti che hanno ricevuto almeno una dose di BNT162b2 o placebo con un *follow-up* a due mesi.

Per gli eventi avversi locali sono state usati dati in percentuale e frequenza, e intervallo di confidenza (CI) al 95% di Clopper-Pearson; per gli eventi avversi sistemici o qualsiasi altro evento avverso successivo alla vaccinazione, gli autori si sono avvalsi della *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versione 23.1.

L'analisi statistica sull'efficacia è stata stimata per  $100 \times (1 - IRR)$ , ovvero sul rapporto dei casi di malattia da COVID-19 per 1000 persone/anni di *follow-up* nel gruppo di vaccino attivo rispetto al tasso di malattia nel gruppo placebo.

L'intervallo di confidenza al 95% e la probabilità di efficacia  $>30\%$  sono stati calcolati usando il modello Bayesiano beta-binomiale. A differenza della sperimentazione del vaccino AstraZeneca, non ci sono state deviazioni dal protocollo.

### RISULTATI

Dal 27 luglio al 14 novembre 2020, un totale di 44.820 persone di età superiore ai 16 anni sono state sottoposte a *screening* in 152 siti in sei diversi Paesi (Stati Uniti=130; Argentina=1; Brasile=2; Sudafrica=4; Germania=6; Turchia=9).

I dati relativi alla sicurezza presentati nell'articolo riguardano 37.707 soggetti che avevano



effettuato la seconda dose dell'iniezione da almeno due mesi: 18.860 nel gruppo sperimentale e 18.846 nel gruppo di controllo. I dati relativi all'efficacia si riferiscono, invece, a 36.523 soggetti che avevano ricevuto la seconda dose di vaccino da almeno 7 giorni, senza evidenza di infezione da COVID-19 precedente o in atto, 18.198 nel gruppo sperimentale e 18.325 nel gruppo di controllo. I due gruppi erano omogenei per sesso, razza, Paese, fascia di età, indice di massa corporea e presenza di patologie. L'età media era di 52 anni, e il 42,2% aveva una età superiore ai 55. Il vaccino ha dimostrato di prevenire con un'efficacia del 95% (95% CI 90,3-97,6%) i casi sintomatici di COVID-19, con conferma di laboratorio. Sono stati registrati, infatti, 170 casi di infezione dopo la seconda dose a distanza di 7 giorni in soggetti senza evidenza

di infezione (vaccino = 8; placebo = 162), mentre dei 10 casi gravi registrati dopo la prima dose, solo 1 era stato sottoposto alla vaccinazione.

Nella fase intermedia, tra la prima e seconda dose, sono stati registrati 121 casi sintomatici (vaccino = 39; placebo = 82), con un intervallo di efficacia del 52% che conferma una protezione già dopo 12 giorni dalla prima dose.

Il vaccino ha dimostrato simile efficacia nei sottogruppi basati su età, sesso, razza, etnia, indice di massa corporea e presenza di condizioni morbose preesistenti.

Le reazioni locali sono state più frequenti nei soggetti vaccinati, con una maggiore frequenza di dolore da "lieve" a "moderato" nella sede di inoculazione nei sette giorni successivi.

Le reazioni sistemiche sono state riportate più frequentemente nel gruppo dei vaccinati con età

16-55 rispetto agli over 55, più spesso dopo la seconda dose di vaccino.

I più comuni eventi sistemici riportati sono stati affaticamento e mal di testa, seguiti da febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), brividi e dolori muscolari dopo la seconda dose, maggiormente nei soggetti più giovani. Altro evento avverso registrato è la linfadenopatia.

Nessun caso di decesso è stato associato al vaccino o al placebo e nessun decesso è stato riscontrato per COVID-19.

### CONCLUSIONI

Il presente studio ha evidenziato che la somministrazione di due dosi del vaccino BNT162b2, basato su tecnologia RNA messaggero (30  $\mu\text{g}$  per dose), a distanza di 21 giorni, conferisce una protezione del 95% contro il COVID-19 in persone di età pari o superiore a 16 anni. La sicurezza è risultata simile a quello di altri vaccini anti-virali, e l'effetto indesiderato a livello locale più frequentemente registrato è stato il dolore da "lieve" a "moderato" nel sito di somministrazione, mentre a livello sistemico si è avuto stanchezza e mal di testa. Nessun caso di decesso è stato correlato al vaccino o al placebo e nessun decesso è stato riscontrato per COVID-19. Sebbene la durata della protezione non sia ancora certa (circa 9-12 mesi), lo studio permette di valutarne l'efficacia sulle forme clinicamente manifeste di COVID-19, ma occorre maggior tempo di osservazione per comprendere se i soggetti vaccinati possano infettare, in forma asintomatica, altre persone.

Ulteriori studi devono essere effettuati per valutarne l'efficacia e la sicurezza in soggetti immunodepressi, bambini sotto i 12 anni e donne in gravidanza.

