

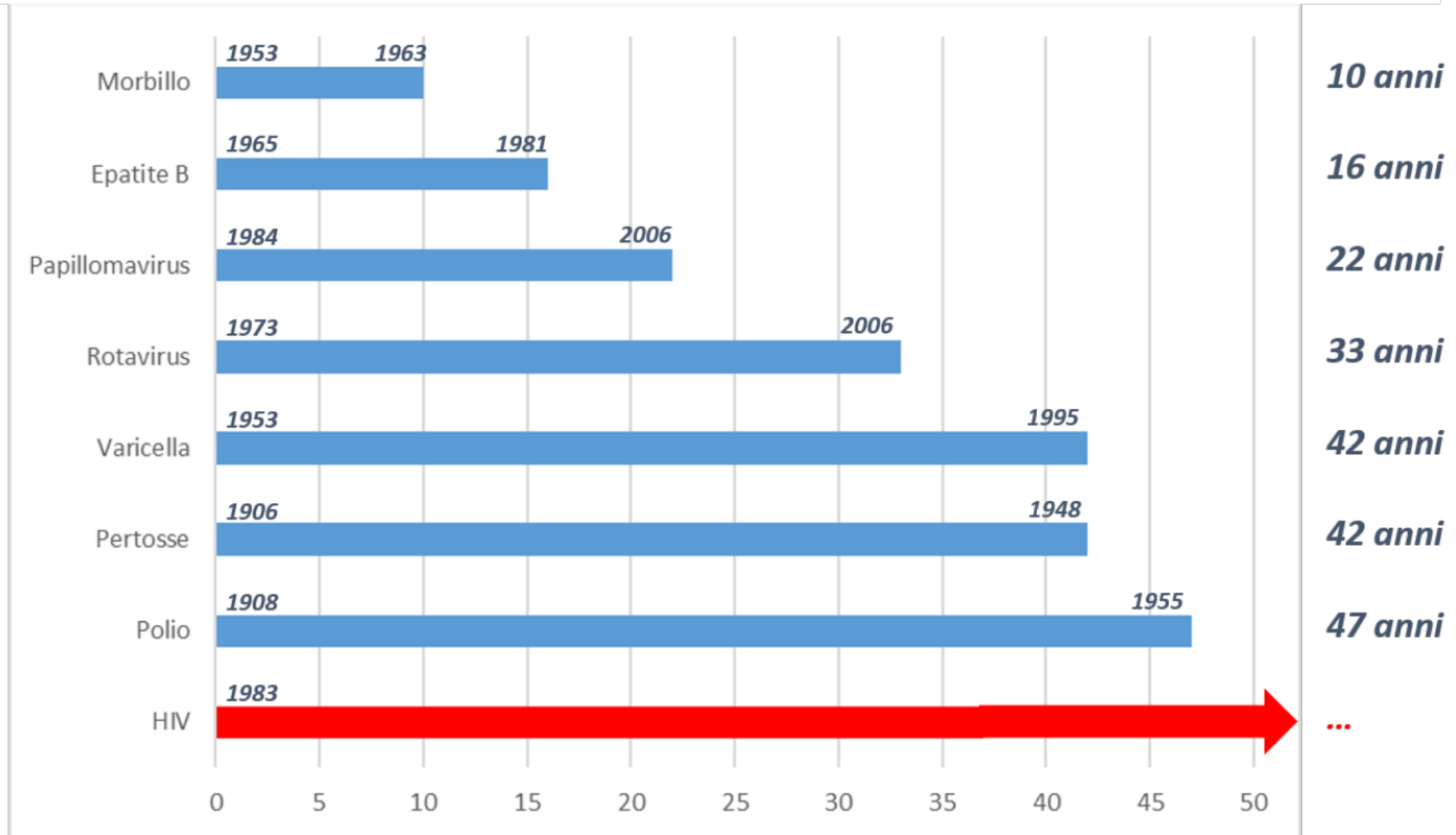
VACCINI ANTI-COVID-19



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Claudio Mastroianni
Ordinario di Malattie Infettive
Direttore UOC Malattie Infettive
AOU Policlinico Umberto I

Tempo necessario per sviluppare un vaccino



SARS-CoV-2

10 GENNAIO 2020:
ISOLAMENTO E
SEQUENZIAMENTO
SARS-CoV-2

2020



10 DICEMBRE 2020:
VACCINO EFFICACE
AL 95% (New
England Journal of
Medicine)

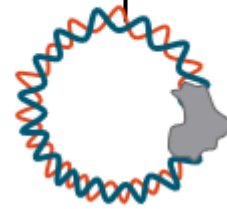
Vaccini anti-COVID: Piattaforme utilizzate

- *Vaccini genetici*

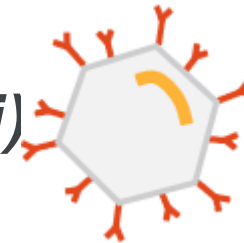
RNA (+ LNPs)



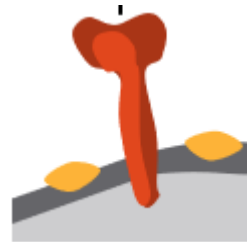
DNA



- *Vaccini a vettori virali (replicativi e non replicativi)*



- *Vaccini proteici*



- *Vaccini con virus attenuato o inattivato*



Vaccini con inoculo antigene pre-formato

▪ Vaccini con virus vivo inattivato o attenuato

- Sinopharm (vaccino cinese, efficacia circa 79%), approvato in Ungheria il 29 gennaio
- Valneva (Francia): vaccino inattivato adiuvantato
- CoronaVac: fase 1/2 in soggetti adulti over 60 (Lancet 3 febbraio 2021)

▪ Vaccini a base proteica

- NVX-CoV2373 (Novavax- Biotech USA):
 - utilizza subcomponenti proteiche della proteina spike
 - efficace 86% contro variante inglese, ma perdita di efficacia variante sudafricana (60%) e nei soggetti HIV+.
 - Iniziata «rolling review» EMA
- Sanofi/GSK: scarsa efficacia negli over 50, nuova sperimentazione con nuova formulazione (forse fine 2021)

Vaccini a vettori virali (replicativi e non-replicativi)

- **Al momento tutti i vaccini vettoriali in corso sono sviluppati su adenovirus difettivi per la replicazione e contenenti il gene per la produzione della proteina Spike**
- **Utilizzano virus modificati per trasportare nelle cellule porzioni di DNA di SARS-COV-2**
 - **ChAdOx1 (Oxford-AstraZeneca)**
 - **Ad26COVS1 (Johnson & Johnson)**
 - **Ad26Ad25 (Sputnik V)**
 - **Ad5-nCoV (CanSino, cinese)**
 - **GRAd-COV2 (Reithera)**

Vaccini genetici (m-RNA)

- **Vaccini a RNA messaggero contenuto in liponanoparticelle (mRNA-LNP)**
 - **Comirnaty (Pfizer)**
 - **mRNA 1273 Moderna**
 - **CVNC0V6 Curevac (Bayer)**
 - Veicolano mRNA che viene introdotto nel citoplasma delle cellule dei soggetti da vaccinare ed immediatamente espresso come antigene.
 - Sono molto meno stabili dei vaccini sviluppati su vettore adenovirale e devono essere conservati a basse (o bassissime temperature)
 - L'mRNA del vaccino non resta nell'organismo ma si degrada poco dopo la vaccinazione.

Pfizer Comirnaty - Analisi di efficacia del vaccino

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N ^a = 18.198 casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 18.325 casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Efficacia del vaccino % (IC al 95%) ^f
Tutti i soggetti ^e	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥65 anni	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

MODERNA - Analisi di efficacia del vaccino – casi di COVID-19 confermati indipendentemente dalla severità a partire da 14 giorni dopo la somministrazione della 2a dose –

Gruppo di età (anni)	COVID-19 Vaccine Moderna			Placebo			% di efficacia del vaccino (IC al 95%)*
	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persona	Soggetti N	Casi di COVID-19 n	Tasso di incidenza di COVID-19 per 1.000 anni-persona	
Tutti (≥18)	14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3-96,8)**
da 18 a <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6-97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4, 95,2)
da ≥65 a <75	2.953	4	5,586	2.864	22	31,744	82,4% (48,9, 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NV, 100)

ASTRA ZENECA

- Efficacia del vaccino sulla base dei risultati dello studio COV002 (condotto nel Regno Unito) e dello studio COV003 (condotto in Brasile).
- Negli studi clinici il vaccino ha dimostrato di essere efficace al 60% circa.
- Due dosi standard con la seconda dose somministrata dalle 4 alle 12 settimane dopo la prima.
- La maggior parte dei partecipanti agli studi in questione aveva tra i 18 e i 55 anni di età. Non sono disponibili dati sufficienti relativi a partecipanti più anziani (oltre i 55 anni di età) per stabilire il grado o meno di efficacia del vaccino in questa popolazione.

Johnson & Johnson

- **Efficacia del vaccino dopo 28 giorni monosomministrazione:**
 - **72% USA**
 - **66% America Latina**
 - **57% Sud Africa**

Safety and efficacy of Russian COVID-19 vaccine

SPUTNIK V

ARTICLE

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

The Lancet

02 Feb, 2021

- **Due diversi vettori virali per la prima (rAd26) e seconda dose (rAd5)**
- **Efficace al 91,6 % contro le forme sintomatiche moderate/gravi di Covid**
- **Ancora non evidenza sulle infezioni asintomatiche o prevenzione trasmissione**
- **Efficaci anche negli over 60**

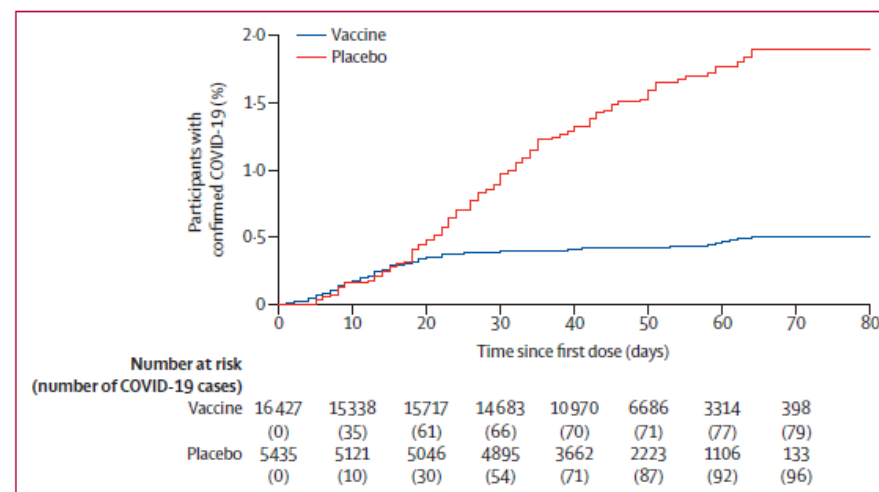


Figure 2: Kaplan-Meier cumulative incidence curves for the first symptomatic, PCR-positive COVID-19 after dose 1, in participants who received at least one dose of vaccine or placebo

Considerazioni cliniche sull'uso di Vaccini mRNA:

Intercambiabilità con altri vaccini

- Non ci sono ancora dati sulla intercambiabilità tra diversi vaccini

- Chi si sottopone alla vaccinazione alla prima dose con il vaccino COVID-19 mRNA (Comirnaty o Moderna), continuerà a utilizzare il medesimo vaccino anche per la seconda dose.

Efficacia e Durata della protezione

- L'efficacia della protezione (comparsa di anticorpi neutralizzanti) è stata dimostrata dopo le seconde dosi
- Protezione contro l'infezione sintomatica
- E' probabile, ma ancora non dimostrato, che abbiano un impatto sulla trasmissione
- La durata della protezione non è ancora definita con certezza perché il periodo di osservazione è stato necessariamente di pochi mesi, ma le conoscenze sugli altri tipi di coronavirus indicano che la protezione dovrebbe essere di almeno 9-12 mesi.

COSA NON SAPPIAMO?

- IL VACCINO IMPEDIRA' LA TRASMISSIONE DEL VIRUS?
- PER QUANTO DURERA' LA PROTEZIONE?
- NON CONOSCIAMO SICUREZZA ED EFFICACIA IN:
 - Bambini sotto i 16 anni
 - Donne gravide o in allattamento
 - Immunocompromessi
 - Efficacia contro varianti

Strategie e opzioni vaccinali

- **Vaccino «preventivo»:** Prevenzione della trasmissione interindividuale
- **Vaccino «mitigatore»:** Mitigare gli effetti clinici dell'infezione da SARS-CoV-2.
- I due disegni vaccinali hanno implicazioni logistiche ed economiche diverse, essendo la seconda opzione più semplice da percorrere. La numerosità del campione di studio di fase 3 per un vaccino “mitigatore” è 10 volte inferiore rispetto a quella necessaria per un vaccino “preventivo”.

Strategie e opzioni vaccinali

- La definizione della strategia vaccinale dovrebbe procedere per step, iniziando chiaramente dalle popolazioni più fragili e nel frattempo acquisire dati sull'efficacia preventiva dei vaccini (attraverso l'osservazione delle coorti di monitoraggio post-marketing) oltre che informazioni virologiche sulle specie circolanti per area geografica del Paese.
- Pertanto, accanto alla definizione della possibile strategia vaccinale di urgenza, è assolutamente necessario organizzare e potenziare ora una rete di laboratori che devono essere dotati di personale dedicato al monitoraggio virologico utile a comprendere le dinamiche della variazione virologica ed il loro impatto sulla dinamica di trasmissione virale.