



CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2020-2021

LA VACCINO-VIGILANZA E LA SUA IMPORTANZA DURANTE IL COVID-19

Vaccinovigilance and its importance during COVID-19

Valentina Simone

Janssen Cilag S.A. - Janssen COVID-19 Vaccine Medical Contact Center

Keywords

Immunization
AEFI
COVID-19
Effectiveness
Viral vector Vaccine

Abstract

Pharmacovigilance is the set of activities aimed at identifying, evaluating, understanding, and preventing adverse effects or any other problem related to the use of medicines, in order to ensure a favourable benefit/risk ratio for the population. In this context, the Vaccine-surveillance deals with the collection, evaluation, analysis, and communication of adverse events that may arise after immunization (AEFI, Adverse Event Following Immunization) and which therefore allow to constantly monitor efficacy and tolerability to guarantee the safe use of drugs and vaccines and ensure that the benefit/risk ratio remains favourable over time. The main activity of Vaccinovigilance is represented by the spontaneous reporting of adverse events after vaccination monitoring the safety of vaccines even after their approval and placing on the market.

Introduzione

La sicurezza e l'efficacia di un farmaco sono definite durante le fasi di sperimentazione pre-marketing, ma esse, a causa delle loro intrinseche caratteristiche, non permettono di valutare in modo completo il rapporto beneficio/rischio di un farmaco nelle reali condizioni di utilizzo.

La Farmacovigilanza è l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. In tale ambito, la Vaccinovigilanza [1] si occupa della raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che possono insorgere dopo l'immunizzazione (AEFI, *Adverse Event Following Immunization*) e che, quindi, permettono di controllare costantemente efficacia e tollerabilità per garantire l'uso sicuro di farmaci e vaccini e di accertare che il rapporto beneficio/rischio si mantenga favorevole nel corso del tempo.

L'attività principale della vaccinovigilanza è rappresentata dalla segnalazione spontanea degli eventi avversi dopo vaccinazione, che rappresenta un metodo semplice, economico ed efficace per la ridefinizione del profilo terapeutico di un vaccino. La vaccinovigilanza rappresenta dunque uno strumento per monitorare la sicurezza dei vaccini anche dopo la loro approvazione e immissione in commercio.

Corrispondenza: Valentina Simone. Janssen Cilag S.A. - Janssen COVID-19 Vaccine Medical Contact Center. E-mail: vale.si1992@gmail.com

Cos'è un vaccino

Il vaccino è un farmaco che stimola il sistema immunitario a produrre anticorpi, deputati a combattere i microrganismi causa di malattia. In pratica, quando ci vacciniamo, il nostro corpo reagisce come se stesse affrontando un'infezione, senza tuttavia averla contratta. La vaccinazione lo rende cioè capace di riconoscere, attraverso lo sviluppo della memoria immunologica, l'agente estraneo contro cui il vaccino è diretto e di innescare una risposta immune molto più velocemente di quanto avverrebbe in risposta a un'infezione naturale in una persona che non abbia precedentemente contratto la malattia.

Possiamo distinguere i seguenti tipi di vaccini:

- 1) vaccini inattivati: sono costituiti da virus o da batteri uccisi con mezzi chimici (acetone, betapropiolattone, fenolo) o fisici (calore e raggi UV);
- 2) vaccini vivi attenuati: costituiti da virus o da batteri che mantengono la capacità di moltiplicarsi nell'organismo del paziente vaccinato, stimolando le sue difese immunitarie, ma sono incapaci di provocare manifestazioni cliniche;
- 3) vaccini con frazioni di microrganismi: costituiti da virus frammentati, ma senza purificazione degli antigeni protettivi, che sono meno reattogeni e sufficientemente immunogeni;
- 4) vaccini ad antigeni purificati: la loro produzione richiede raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali;
- 5) vaccini ad anatossine: utilizzati per combattere patologie sostenute da germi produttori di tossine (es. Tetano, Difterite) e prodotti utilizzando molecole provenienti dall'agente infettivo, non in grado di provocare la malattia ma sufficienti ad attivare le difese immunitarie dell'organismo;
- 6) vaccini proteici ricombinanti: prodotti mediante la tecnologia del DNA ricombinante che prevede l'inserimento di materiale genetico codificante l'antigene (una proteina o parte di essa) in microrganismi che produrranno l'antigene, poi raccolto e purificato;
- 7) microrganismi "chimerici": costituiti da virus e batteri attenuati manipolati geneticamente inserendo nel loro DNA i geni che codificano la produzione degli antigeni protettivi propri di altri patogeni.

Come funzionano i vaccini

Una volta somministrati, i vaccini simulano il primo contatto con l'agente infettivo evocando una risposta immunologica (immunità umorale e cellulare) simile a quella causata dall'infezione naturale, senza però causare la malattia e le sue complicanze. Il principio alla base di questo meccanismo è la memoria immunologica: la capacità del sistema immunitario di ricordare quali microrganismi estranei hanno attaccato il nostro organismo in passato e di rispondere velocemente.

I vaccini possono essere somministrati singolarmente o in combinazione. Il vaccino combinato è costituito dall'utilizzo, nella stessa preparazione, di più vaccini e sfrutta le capacità del sistema immunitario di riconoscere e reagire contemporaneamente a più antigeni.

La via di somministrazione dei vaccini è scelta in base al tipo di vaccino in modo da ottimizzare la risposta immunologica. Essa può essere: orale, intradermica, sottocutanea, intramuscolare e parenterale. Inoltre, ci sono vaccinazioni che consistono nella somministrazione di un'unica dose e altre che prevedono la somministrazione di più dosi (richiamo).

Nonostante la vaccinazione sia per definizione un intervento preventivo, che quindi va fatto prima dell'esposizione all'agente infettivo, in alcuni casi può essere utilizzata anche a esposizione avvenuta e prende il nome di "profilassi post-esposizione".

Sviluppo e commercializzazione dei vaccini

La produzione di un nuovo vaccino segue le stesse fasi di sviluppo di un potenziale farmaco e richiede tempi anche molto lunghi (sino a 10 anni, **Figura 1**).

S'inizia con l'allestimento dei preparati vaccinali, diversi a seconda che contengano il microrganismo in una forma attenuata o completamente inattivata, o che ne contengano solo alcune componenti.

Una volta ottenuto, il preparato passa alla fase di sperimentazione preclinica, in cui se ne osserva il comportamento e il livello di tossicità. In laboratori altamente specializzati sono eseguiti studi in vitro e in vivo per identificare quale componente del microrganismo sarà in grado di stimolare in maniera ottimale il sistema immunitario. In questa fase si valutano anche tolleranza, risposta immunitaria ed efficacia protettiva del vaccino da sviluppare.

Terminata la sperimentazione preclinica, si passa a quella clinica. Regolata sia a livello comunitario che nazionale [2], si suddivide in quattro fasi: le prime tre (che coinvolgono un numero crescente di volontari) si svolgono prima della messa in commercio del vaccino, mentre la quarta è rappresentata dagli studi post-commercializzazione e coinvolge milioni di persone.

Negli studi di fase 1 il vaccino è testato su un numero limitato di persone (alcune decine) per valutarne la tollerabilità, intesa come la frequenza e la gravità degli effetti avversi del vaccino.

Durante gli studi di fase 2, che possono coinvolgere anche centinaia di persone, il potenziale vaccino è somministrato a dosi diverse e se ne studiano gli effetti, sia in termini di tossicità sia d'immunogenicità, vale a dire la capacità del vaccino di indurre una risposta immunitaria valida.

Negli studi di fase 3, viene fatta una prova di efficacia del vaccino su larga scala, in genere alcune migliaia di volontari soggetti di solito arruolati in più centri di ricerca.

Dopo aver verificato che tutti i risultati dei test siano in linea con gli standard richiesti, il produttore procede alla preparazione di un dossier da inviare alle autorità competenti (l'Agenzia italiana del farmaco - AIFA e la *European medicines agency* - EMA) per richiederne la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione, che può avvenire solo dopo il nulla osta ufficiale delle autorità.

A questo punto si entra negli studi di fase 4 che consistono nel monitoraggio di sicurezza ed effetti secondari del vaccino negli anni e su una popolazione in costante aumento.

I controlli sui vaccini

La qualità dei vaccini a uso umano è un fattore molto importante da considerare perché sono farmaci che sono utilizzati in una popolazione sana a scopo profilattico e per i quali il rapporto beneficio/rischio si basa anche su complesse valutazioni di natura epidemiologica.

Dopo la fase di sviluppo farmaceutico, i vaccini sono analizzati per numerosi parametri di qualità che devono confermare che il prodotto sia adeguato all'impiego; segue poi l'effettuazione degli studi pre-clinici, utilizzando sistemi sperimentali convalidati che

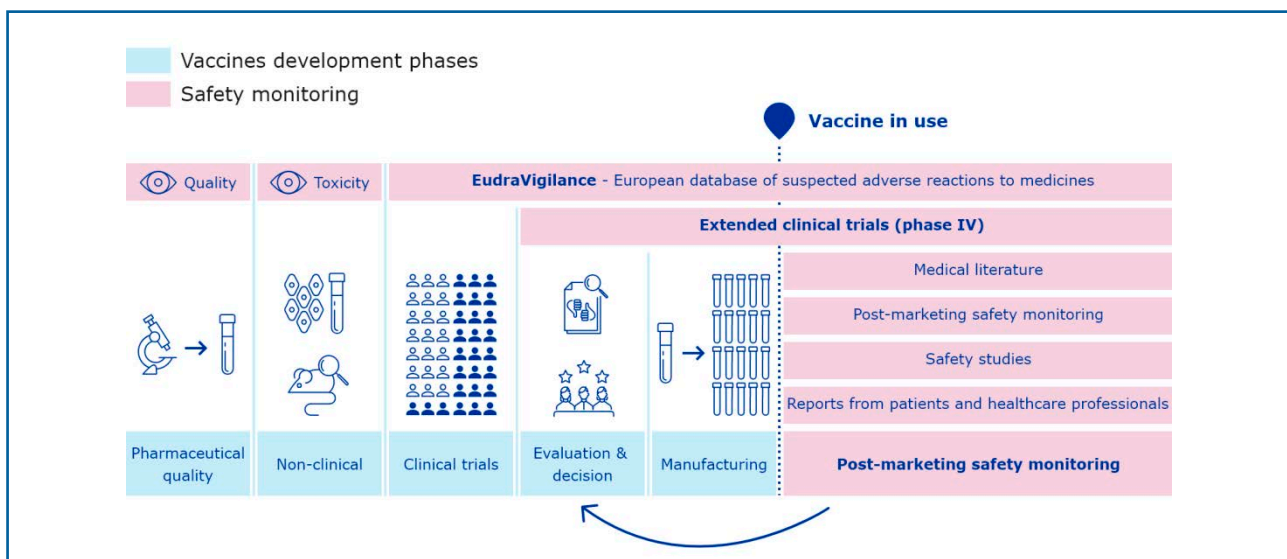


Figura 1 Come viene studiata la sicurezza del vaccino.

consentono di valutare la sicurezza e, per quanto la conoscenza scientifica lo consenta, l'eventuale presenza di rischi per la salute associati alla loro somministrazione. Infatti, solo in seguito alla valutazione da parte dell'autorità regolatoria della documentazione fornita dalla ditta sugli studi di sicurezza pre-clinica (modelli in vitro e in vivo), il vaccino viene avviato alla sperimentazione clinica, al fine di confermarne ulteriormente la sicurezza e valutarne l'efficacia nell'uomo con studi controllati progressivamente più ampi (studi di sperimentazione clinica di Fase I, II e III). Il vaccino, al termine di questa lunga serie di sperimentazioni/valutazioni, viene sottoposto a una procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, in cui l'Autorità di controllo nazionale o europea, secondo il tipo di vaccino, esprime un giudizio di accettabilità o meno del prodotto, sulla base dei dati di qualità e sicurezza/efficacia pre-clinica e clinica forniti dall'azienda. Da sottolineare che l'approccio descritto è condotto secondo regole e procedure ben definite a livello internazionale e nazionale [1, 2]. Al termine di questo lungo processo, il vaccino può essere autorizzato o meno al suo utilizzo nella popolazione identificata nell'ambito dello studio clinico. Nel caso venga autorizzato, ogni lotto prima di essere commercializzato in Italia e in molti paesi europei è sottoposto per legge a controllo di stato da parte di uno degli *Official Medicine Control Laboratory* del Network Europeo, secondo regole e procedure condivise e consolidate [1-3].

In seguito alla fase di registrazione, si avviano le attività di farmacovigilanza, che valuta tutte le possibili associazioni tra il trattamento e i potenziali effetti avversi, consente di acquisire informazioni più ampie su tutta la popolazione trattata e sulla presenza di reazioni (previste/prevedibili o meno) a seguito della somministrazione. Pertanto, le segnalazioni di eventi avversi emersi negli studi clinici e adeguatamente considerati nella fase autorizzativa (poi riportati nel foglietto illustrativo) sono integrate dalle eventuali segnalazioni di farmacovigilanza che provengono dall'uso sul campo dei vaccini stessi in una popolazione molto più ampia e caratterizzata da possibili variabili individuali. In questa fase vengono quindi evidenziate eventuali reazioni avverse così rare da essere evidenziabili solo dopo che milioni d'individui siano stati trattati.

La vaccinovigilanza

La vaccinovigilanza ha vari obiettivi:

- 1) la sorveglianza post-marketing dei vaccini;
- 2) l'identificazione degli eventi avversi nuovi e il monitoraggio delle reazioni avverse note;
- 3) l'identificazione dei fattori di rischio o di eventuali condizioni concomitanti o preesistenti che possono favorire l'insorgenza delle reazioni avverse;
- 4) l'identificazione di particolari lotti responsabili di reazioni avverse;
- 5) la raccolta e la messa a diffusione di informazioni sull'efficacia e la tollerabilità dei vaccini nel tempo;
- 6) la valutazione della relazione causale tra vaccino ed evento avverso.

Il sistema di sorveglianza per le reazioni avverse associate alle vaccinazioni ha lo scopo principale di garantire la massima sicurezza delle strategie vaccinali. Il sistema di sorveglianza degli eventi avversi da vaccino fa capo ai medici vaccinatori, ai quali è affidato il compito di segnalare all'Azienda Sanitaria competente per territorio qualsiasi evento sospetto.

Segnalare è sempre importante, poiché le segnalazioni contribuiscono a fornire potenziali segnali precoci di allarme, non rilevati durante le fasi di sperimentazione pre-commercializzazione, che hanno bisogno di altri approfondimenti, mediante studi specifici, per essere smentiti o confermati e quantificati in termini di rischio.

È utile ricordare che:

- una segnalazione completa di tutti i dati disponibili (qualità della segnalazione) consente la valutazione del nesso di causalità tra la reazione avversa e il vaccino sospetto;
- tali valutazioni possono essere fatte solo a livello dei Centri delle autorità regolatorie nazionali e internazionali, con specifiche metodologie farmacoepidemiologiche, e per questo è indispensabile avere il maggior numero di segnalazioni;
- è quindi importante segnalare sempre una sospetta reazione avversa insorta dopo vaccinazione.

La vaccinovigilanza in Italia e in Europa

L'attuale legislazione europea di farmacovigilanza, oltre che su leggi e regolamenti, è basata su una serie di norme definite *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) [1, 2, 4]. Vista la peculiarità dei vaccini, è stata elaborata anche una specifica GVP per i vaccini, che focalizza l'attenzione sulle modalità di realizzazione di un'efficace attività di vaccino-vigilanza.

Dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, ciascun lotto di vaccino è soggetto alle stesse regole di farmacovigilanza degli altri medicinali e il monitoraggio di sicurezza viene effettuato principalmente attraverso:

- la vaccinovigilanza attiva e passiva;
- i rapporti periodici di sicurezza previsti dalle GVP, che le aziende produttrici di vaccini devono elaborare nel corso della "vita" del prodotto tra cui:
 - il documento *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* che, realizzato con intervalli da 1 a 5 anni secondo il tipo di vaccino, racchiude la presentazione e la discussione dei dati concernenti la sicurezza (reazioni avverse, segnali e rischi) e include la valutazione del beneficio basata sui dati di *efficacy* ed *effectiveness*,
 - il documento *Risk Management Plan* (RMP), che illustra e valuta l'insieme delle attività di farmacovigilanza e interventi (*risk management system*) adottati dall'azienda, atte a identificare, caratterizzare, prevenire e minimizzare i rischi relativi al prodotto,
 - i *post-authorization safety studies* (PASS), ovvero gli studi interventistici o non-interventistici condotti dalle aziende, che hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza o valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio (*risk management measures*).

Le segnalazioni spontanee di AEFI (da medici, operatori sanitari e pazienti) vengono raccolte nel database della Rete nazionale di farmacovigilanza (RNF). La segnalazione può essere effettuata online (attraverso la piattaforma informatica denominata Vigifar-maco [4-8] dell'Agenzia nazionale del farmaco, AIFA) o inviando il modulo cartaceo debitamente compilato via posta (o fax o e-mail) al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore. Queste sono definite attività di sorveglianza passiva.

L'AIFA valuta ciascun caso e provvede a inoltrare le segnalazioni di quelli gravi al database europeo di Eudravigilance (che raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci autorizzati nello Spazio economico europeo). Le attività di farmacovigilanza sono inoltre potenziate attraverso il collegamento con Vigibase, il database dell'OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci, che raccoglie le segnalazioni che provengono attualmente da 125 Paesi di tutto il mondo.

La RNF garantisce non solo la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee, ma anche la rapida diffusione delle informazioni diramate dall'AIFA sulla sicurezza dei vaccini, attraverso un network che coinvolge AIFA, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano, Unità sanitarie locali, ospedali, istituti di ricerca e cura a carattere scientifico e industrie farmaceutiche.

La disponibilità di tutti questi dati permette di evidenziare rapidamente problematiche specifiche che meritano ulteriori approfondimenti e aumenta le dimensioni delle popolazioni studiate, consentendo di valutare anche AEFI molto rari che non possono essere adeguatamente studiati usando i dati derivanti da un'area geografica limitata o da un campione selezionato.

Per quanto riguarda la vaccinovigilanza attiva, si tratta di progetti che permettono la raccolta di sospette AEFI, incoraggiando e facilitando le segnalazioni da parte degli operatori sanitari in situazioni specifiche (per esempio, per nuovi vaccini o per periodi limitati di tempo).

Nella maggior parte dei Paesi europei, la segnalazione di AEFI è governata da leggi o altre norme, spesso integrate da linee guida o altre raccomandazioni ufficiali [9]. L'autorità responsabile è l'agenzia regolatoria dei farmaci in tutti i Paesi, tranne in Austria, Svizzera e Lussemburgo. In Finlandia e nei Paesi Bassi le autorità regolatorie hanno delegato la gestione pratica del sistema di segnalazione ad altre organizzazioni (rispettivamente, *National Public Health Institute* [KTL] e Fondazione olandese per la farma-

covigilanza [LAREB] per gli adulti e l'Istituto Nazionale di Sanità Pubblica e dell'Ambiente [RIVM] per i bambini).

Tutti gli stati membri dell'Unione Europea fanno riferimento all'EMA. Tutti gli stati eccetto Germania, Italia e Svizzera collaborano inoltre con l'*Uppsala Monitoring Centre* in Svezia, che gestisce il database delle reazioni avverse ai farmaci per il Programma per il monitoraggio internazionale dei farmaci dell'OMS.

Pandemia COVID-19 e vaccini sviluppati

Alla fine di dicembre 2019, il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 aveva iniziato a circolare in Cina, in particolare a Wuhan. La data ufficiale in cui inizia la storia del nuovo coronavirus è il 31 dicembre, quando le autorità sanitarie locali comunicarono questi casi insoliti di polmoniti. All'inizio di gennaio 2020 la città aveva riscontrato decine di casi e centinaia di persone erano sotto osservazione.

Il 9 gennaio le autorità cinesi dichiararono ai media locali che il patogeno responsabile era un nuovo ceppo di coronavirus, della stessa famiglia dei coronavirus responsabili della SARS e della MERS e anche di banali raffreddori, ma diverso da tutti questi. L'OMS divulgò la notizia il 10 gennaio.

Il 12 gennaio il virus fu sequenziato e la Cina condivise la sequenza genetica. Questo ha rappresentato il primo passo importante, in termini di ricerca, anche per sviluppare e diffondere i test (i kit) diagnostici. Il 21 gennaio le autorità sanitarie locali e l'OMS annunciarono che il nuovo coronavirus, passato probabilmente dall'animale all'essere umano, si trasmetteva anche da uomo a uomo. Il ministero della Salute iniziò a raccomandare di non andare in Cina salvo stretta necessità.

Alla fine di gennaio, il rischio di diffusione passò da moderato ad alto e nella serata del 30 gennaio l'OMS dichiarò lo stato di emergenza sanitaria globale. L'11 febbraio si diede un nome alla nuova malattia causata dal coronavirus. Il nome, scelto dall'OMS, fu COVID-19. Il virus cambiò nome da 2019-nCoV a SARS-CoV-2 perché il patogeno era parente del coronavirus responsabile della SARS (che però era molto più letale anche se meno contagiosa). L'11 marzo l'OMS dichiarò lo stato di pandemia.

Da quando è stata pubblicata la sequenza genetica del virus SARS-CoV-2, scienziati, industrie e altre organizzazioni in tutto il mondo hanno collaborato per sviluppare il prima possibile vaccini sicuri ed efficaci contro il COVID-19.

Alcuni vaccini sono stati realizzati utilizzando la stessa tecnologia o "piattaforma" di vaccini attualmente in uso, altri sono realizzati utilizzando nuovi approcci. L'obiettivo di tutti questi vaccini è di produrre una risposta immunitaria al fine di neutralizzare il virus e impedire l'infezione delle cellule. Le principali tecnologie utilizzate sono state le seguenti:

- vaccini virali inattivati,
- vaccini vivi attenuati,
- vaccini proteici ricombinanti,
- vaccini a vettore virale,
- vaccini a DNA,
- vaccini a RNA.

Normalmente, lo sviluppo di un vaccino è un processo lungo, che va dai 7 ai 10 anni, durante i quali si susseguono i test di qualità, la sperimentazione preclinica e le fasi della sperimentazione clinica nell'uomo. In Europa, quando un'azienda farmaceutica ritiene di essere in grado di dimostrare qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto per una specifica indicazione terapeutica, sottopone all'EMA una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, e quando riceve l'approvazione e l'autorizzazione da parte della Commissione Europea, allora può iniziare a produrre su ampia scala.

Gli studi sui vaccini contro il COVID-19 sono iniziati nella primavera 2020 e in meno di un anno l'EMA ha raccomandato di concedere un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata al primo vaccino, Comirnaty di BioNTech/Pfizer; subito dopo l'ha concessa per il vaccino mRNA-1273 di Moderna, entrambi i vaccini basati sulla stessa tecnologia a RNA messaggero (mRNA).

Il processo di sviluppo ha subito un'accelerazione mai verificatasi in precedenza, ma senza escludere nessuna tappa del processo. L'EMA ha valutato i vaccini contro il COVID-19 in base alle stesse procedure utilizzate per autorizzare qualsiasi altro farmaco o vaccino.

Nel caso della cosiddetta *rolling review* o dell'autorizzazione condizionata, queste procedure sono state eseguite in tempi e con modalità molto più rapide (**Figura 2**); infatti, l'EMA ha offerto alle aziende orientamento e supporto per presentare la domanda di approvazione, e ha utilizzato procedure rapide di analisi, valutando i dati che via via si sono resi disponibili.

Al termine del processo di valutazione, l'EMA ha potuto quindi raccomandare un'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio, cioè un tipo di approvazione che si basa su dati meno completi rispetto a quelli richiesti per una "normale" procedura di approvazione e immissione in commercio, e che però, una volta concessa, le aziende sono obbligate a fornire entro determinate scadenze, ulteriori dati per confermare che i benefici continuano a superare gli eventuali rischi. Le autorità regolatorie fanno ricorso a questo strumento se il beneficio della disponibilità immediata di un farmaco supera chiaramente il rischio legato al fatto che non tutti i dati sono ancora disponibili.

Il terzo vaccino approvato è stato Vaxzevria dell'Università di Oxford e AstraZeneca, il quarto Ad26.COV2.S di Janssen (Johnson & Johnson) (**Figura 3**). Questi ultimi due sono vaccini a vettore virale [10, 11].

Figura 2 Tempistiche indicative per i vaccini COVID-19 (A) rispetto ai vaccini standard (B).

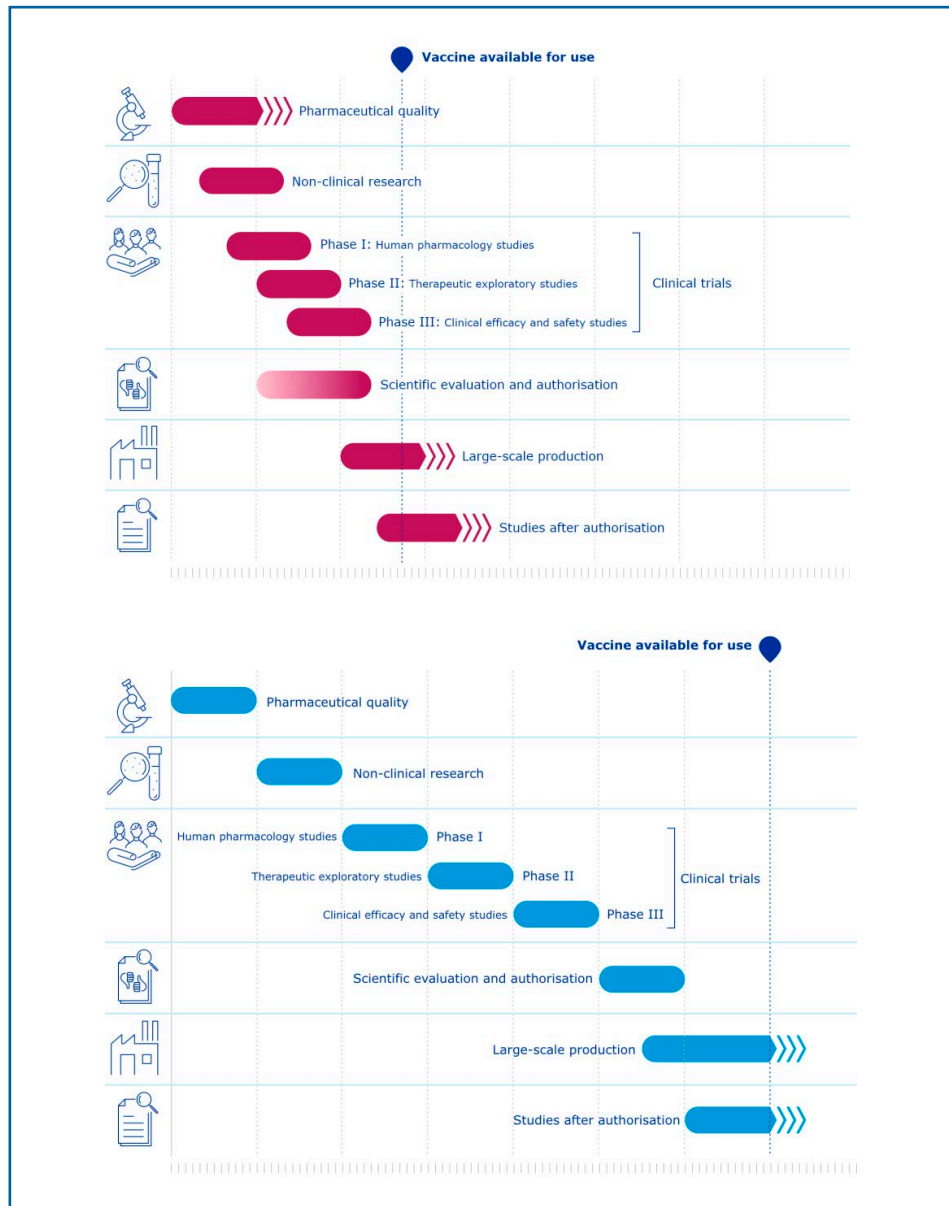


Figura 3 Come è stata studiata la sicurezza del vaccino J&J.



Focus sul vaccino di Janssen

Il vaccino COVID-19 Janssen è un vaccino a vettore virale utilizzato nelle persone di età pari o superiore a 18 anni. È composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, opportunamente modificato per contenere il gene che codifica per la sequenza completa della proteina spike (S) del virus SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata (vaccino Ad26.COV2.S). Il coronavirus si serve della proteina spike, presente sulla sua superficie esterna, per penetrare all'interno delle cellule umane.

L'adenovirus trasmette il gene SARS-CoV-2 nelle cellule della persona vaccinata. Le cellule possono quindi utilizzare il gene per produrre la proteina spike. Il sistema immunitario della persona riconoscerà la proteina spike come estranea e produrrà anticorpi e attiverà i linfociti T (globuli bianchi) per bersagliarla.

In seguito, se la persona entra in contatto con il virus SARS-CoV-2, il sistema immunitario riconoscerà la proteina spike sul virus e sarà pronto a difendere il corpo da essa. L'adenovirus nel vaccino non può riprodursi e non causa la malattia.

A differenza degli altri vaccini sviluppati, è somministrato come una singola iniezione, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio.

Efficacia clinica

Un trial clinico multicentrico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (studio Ensemble COV3001, tuttora in corso [12]), è stato promosso negli Stati Uniti, in Sudafrica e nei Paesi dell'America meridionale, per valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di una dose singola di COVID-19 Vaccine Janssen. Lo studio ha coinvolto 44.325 persone, randomizzate in parallelo in rapporto 1:1 per ricevere un'iniezione intramuscolare del vaccino COVID-19 Janssen o di placebo. In totale, 21.895 adulti hanno ricevuto il vaccino, mentre 21.888 adulti hanno ricevuto il placebo. I partecipanti sono stati seguiti per una media di 58 giorni dopo la vaccinazione. Sono state escluse dallo studio persone con disfunzioni del sistema immunitario conseguenti a patologie o sottoposte a terapie immunosoppressive nei precedenti 6 mesi, oltre alle donne in gravidanza. Non sono invece stati esclusi individui con infezione stabile da HIV sotto trattamento farmacologico. Lo studio ha mostrato un'efficacia del 66,9% (IC 95% 59,0-73,4) nel prevenire lo sviluppo della malattia COVID-19 da moderata a grave/critica negli adulti sopra 18 anni di età (inclusi i soggetti di età ≥ 60 anni) 14 giorni dopo la vaccinazione, e del 66,1% (55,0-74,8%) dopo 28 giorni dalla vaccinazione (**Tabella 1**). L'efficacia nel prevenire le sole forme più gravi sale fino al 76,7%

dopo 14 giorni dalla somministrazione e all'85,4% dopo 28 giorni (**Tabella 2**). L'efficacia del vaccino è risultata simile nei vari gruppi analizzati in base a età, presenza di comorbidità, sesso ed etnia.

La protezione con il vaccino Janssen inizia quindi circa 14 giorni dopo la vaccinazione, ma al momento non è noto per quanto tempo continui. Le persone vaccinate negli studi clinici continueranno ad essere seguite per due anni per raccogliere maggiori informazioni.

Tabella 1 Analisi dell'efficacia del vaccino contro il COVID-19 negli adulti sieronegativi da SARS-CoV-2 - popolazione di analisi dell'efficacia primaria.

Sottogruppo	Vaccino COVID-19 Janssen N=19630		Placebo N=19691		% Efficacia Vaccino (95% CI)
	Casi COVID-19 (n)	Anni-persona	Casi COVID-19 (n)	Anni-persona	
14 giorni post-vaccinazione					
Tutti i soggetti	116	3116,57	348	3096,12	66,9 (59,03; 73,40)
Da 18 a 64 anni	107	2530,27	297	2511,23	64,2 (55,26; 71,61)
65 anni e oltre	9	586,31	51	584,89	82,4 (63,90; 92,38)
75 anni e oltre	0	107,37	8	99,15	100 (45,90; 100,00)
28 giorni post-vaccinazione					
Tutti i soggetti	66	3102,00	193	3070,65	66,1 (55,01; 74,80)
Da 18 a 64 anni	60	2518,73	170	2490,11	65,1 (52,91; 74,45)
65 anni e oltre	6	583,27	23	580,54	74,0 (34,40; 91,35)
75 anni e oltre	0	106,42	3	98,06	–

Tabella 2 Analisi dell'efficacia del vaccino contro il COVID-19 grave negli adulti sieronegativi da SARS-CoV-2 - popolazione di analisi dell'efficacia primaria.

Sottogruppo	Vaccino COVID-19 Janssen N=19630		Placebo N=19691		% Efficacia Vaccino (95% CI)
	Casi COVID-19 (n)	Anni-persona	Casi COVID-19 (n)	Anni-persona	
14 giorni post-vaccinazione					
COVID-19 grave	14	3125,05	60	3122,03	76,7 (54,56; 89,09)
28 giorni post-vaccinazione					
COVID-19 grave	5	3106,15	34	3082,58	85,4 (52,15; 96,90)

Sicurezza

Anche i dati di sicurezza si basano sullo studio Ensemble. Nell'analisi sono stati presi in considerazione 21.895 soggetti adulti che hanno ricevuto il vaccino, con un'età media di 51 anni (range 18-100). La durata media del follow-up è stata di 58 giorni dalla vaccinazione. Il vaccino ha mostrato un buon profilo di sicurezza e reatogenicità. La maggior parte delle reazioni avverse si è manifestata a distanza di 1-2 giorni dalla vaccinazione, sono state di grado lieve-moderato e di breve durata (1-2 giorni). La reazione avversa più comunemente riportata a livello locale è stata il dolore nel sito d'iniezione (48,6%), mentre a livello sistemico sono state riportate più frequentemente mal di testa (38,9%), stanchezza (38,2%), dolori muscolari (33,2%) e nausea (14,2%). Il 9% dei partecipanti ha riportato febbre alta (oltre i 38°C). Frequenza e intensità delle reazioni al vaccino sono state generalmente più basse nei partecipanti con oltre 65 anni di età.

Gli effetti indesiderati più comuni sono dolore al sito d'iniezione, mal di testa, stanchezza, dolore muscolare e nausea, che hanno colpito più di 1 persona su 10. Tosse, dolore articolare, febbre, brividi, arrossamento e gonfiore al sito d'iniezione si sono verificati in meno di 1 persona su 10. Starnuti, tremori, mal di gola, eruzioni cutanee, sudorazione, debolezza muscolare, dolore alle braccia e alle gambe, mal di schiena, debolezza e sensazione generale di malessere si sono verificate in meno di 1 persona su 100. Effetti indesiderati rari (che si sono verificati in meno di 1 persona su 1.000) sono stati ipersensibilità (allergia) ed eruzione cutanea pruriginosa. La trombosi (for-

mazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni) in combinazione con la trombocitopenia (bassi livelli di piastrine nel sangue) si è verificata in meno di 1 persona su 10.000.

Con il vaccino Janssen COVID-19 si è verificato un numero molto limitato di casi di sindrome da perdita capillare (perdita di liquidi da piccoli vasi sanguigni, che causa gonfiore dei tessuti e calo della pressione sanguigna). Il vaccino non deve essere somministrato a persone che hanno precedentemente avuto la sindrome da perdita capillare.

Nonostante gli effetti avversi elencati, questo vaccino offre un buon livello di protezione contro il COVID-19, fondamentale durante l'attuale pandemia. Lo studio ha dimostrato che il vaccino ha un'efficacia di circa il 67%. La maggior parte degli effetti avversi è di gravità da lieve a moderata e dura solo pochi giorni.

Il bilancio beneficio/rischio del vaccino COVID-19 Janssen si conferma positivo, poiché è sicuramente efficace nel ridurre il rischio di malattia grave, ospedalizzazione e morte connesso al COVID-19. Essendo però sotto un'"autorizzazione all'immissione in commercio condizionata" è costantemente monitorato e si avranno ulteriori evidenze da altri studi clinici in atto, che l'azienda è tenuta a fornire. Questi studi e successivi forniranno informazioni sulla durata della protezione, sull'efficacia del vaccino contro le nuove varianti del virus, sulla protezione degli anziani, delle persone di etnie diverse o immunocompromesse, dei bambini e delle donne incinta, sulla prevenzione dei casi asintomatici, e sugli effetti e la tempistica di una seconda dose del vaccino. L'azienda eseguirà anche studi per fornire ulteriori garanzie sulla qualità farmaceutica a seguito dell'incremento della produzione. L'EMA esaminerà tutte le nuove informazioni che si renderanno disponibili.

Il punto di vista dell'AIFA

In Italia il vaccino COVID-19 Janssen è autorizzato per la prevenzione della malattia COVID-19 nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Sulla base delle evidenze e dell'esame da parte di EMA e AIFA di tutta la documentazione disponibile, però, tenuto conto del basso rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico a fronte dell'elevata mortalità da COVID-19 nelle fasce di età più avanzate, e delle analogie tra i vaccini Janssen e Vaxzevria - sia per quanto riguarda le piattaforme utilizzate (a vettore adenovirale), sia per la tipologia di eventi, in particolare relativamente al quadro clinico e all'età d'insorgenza - con la circolare del 21 aprile 2021, il ministero della Salute ha raccomandato le stesse condizioni di utilizzo del vaccino Vaxzevria. Pertanto, il vaccino Janssen deve essere preferenzialmente somministrato a persone di età superiore ai 60 anni, cioè a coloro che, avendo un rischio elevato di malattia grave e letale, hanno bisogno di essere protette in via prioritaria.

Conclusioni

L'immunizzazione è uno degli interventi di sanità pubblica più efficaci ed ampiamente utilizzati. Il beneficio della vaccinazione è stato dimostrato per i vaccini autorizzati, sia a livello individuale sia comunitario.

I vaccini pre e post-esposizione contro le malattie infettive sono una misura preventiva, solitamente somministrata a individui sani e in particolare ai bambini in età vulnerabile. Il singolo vaccinato potrebbe non vedere un reale beneficio immediato per la salute poiché normalmente il successo di un vaccino nel ridurre le malattie è evidente solo su larga scala, quando applicato ad una intera comunità.

Di conseguenza, qualsiasi problema di sicurezza derivante da un vaccino avrebbe un impatto su un numero significativo di soggetti. Pertanto, i problemi di sicurezza devono essere prontamente valutati, e infatti sono sempre più discussi nell'area pubblica, così com'è accaduto per alcuni vaccini per il COVID-19, che sfortunatamente ancora ora molte persone rifiutano di ricevere per paura, mancanza di fiducia, ma anche ignoranza. È per questo che le autorità competenti devono provvedere a mantenere viva la fiducia del pubblico nei programmi di vaccinazione valutando la sicurezza dei vaccini in modo tempestivo e adottando misure appropriate. Infatti, è proprio qui che la vaccinovigilanza gioca il suo ruolo fondamentale di supporto alla valutazione finale della sicurezza ed

è proprio durante questo periodo di COVID-19 che abbiamo potuto notare la grande importanza della vaccinovigilanza.

Per concludere, è quindi importantissimo segnalare qualsiasi evento avverso possa insorgere, per la propria sicurezza e per la sicurezza altrui, soprattutto nell'attuale periodo in cui il virus è ancora presente, matura e si trasforma continuando ad attaccare in diverse forme. Qualsiasi segnalazione non è da sottovalutare e può essere considerata come una forma di aiuto verso il prossimo.

Bibliografia

- [1] ISS. Cos'è un vaccino e Controlli sui vaccini.
- [2] Epicentro - ISS. Vaccini e Vaccinazioni.
- [3] Council of Europe - edqm. Batch Release for Human Biologicals: vaccines, blood and plasma derivatives.
- [4] AIFA. La vaccinovigilanza in Italia: ruolo e obiettivi.
- [5] WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, 2004.
- [6] EMA. Guideline on clinical evaluation of new vaccines, 2007.
- [7] EMA. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval, 2020.
- [8] EMA. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring.
- [9] Vaccinovigilance in Europe - need for timeliness, standardization and resources. Bulletin of the WHO, 2004.
- [10] EMA. Treatments and vaccines for COVID-19.
- [11] EMA. Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines, 2010.
- [12] EMA. COVID-19 Janssen Vaccine SmPC.