



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani IRCCS
Gruppo di Lavoro Sperimentazioni Vaccini e Terapie Innovative

Parere tecnico-scientifico sul vaccino Sputnik V

Cosa è il vaccino Sputnik V

Sputnik V è un vaccino contro COVID-19 sviluppato dal Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, e registrato l'11 agosto 2020 dal Ministero della Salute russo come Gam-COVID-Vac.

Sputnik V è sviluppato su una piattaforma tecnologica basata su un vettore adenovirale umano eterologo. In pratica, il piano di vaccinazione prevede la somministrazione di due dosi sequenziali a 21 giorni di distanza (dette *prime* e *boost*) che sono stata sviluppate con 2 vettori adenovirali differenti. Per la dose di *prime* viene utilizzato un adenovirus 26 (AdV-26) mentre per la dose di *boost* viene usato un adenovirus 5 (AdV-5).

E' noto che entrambi i vettori non sono competenti dal punto di vista della replicazione (*replicazione difettivi*) e che entrambi contengono le informazioni genetiche che codificano per l'intera proteina Spike (S), pur non essendo disponibili informazioni circa la sequenza genetica utilizzata. Il meccanismo di funzionamento è quello tipico di altri vaccini vettoriali, e cioè di indurre la produzione di proteina S nelle cellule dell'ospite con il fine di stimolare una risposta immunitaria sia di tipo umorale che di tipo cellulare.

Il vaccino può essere prodotto in formulazione congelata (la temperatura di conservazione è -18 °C o 0 °F) e ed in formulazione liofilizzata ("Gam-COVID-Vac-Lyo", la temperatura di conservazione è 2-8 °C o 36-46 °F). La prima formulazione è stata sviluppata per l'uso su larga scala, è più economica e più facile da produrre. La produzione di una formulazione liofilizzata richiede molto più tempo e risorse, anche se è più conveniente per la conservazione e il trasporto. Gam-COVID-Vac-Lyo è stato sviluppato specialmente per la consegna del vaccino in regioni difficili da raggiungere della Russia. Il capo dell'Istituto di Ricerca Gamaleya Alexander Ginzburg stima che ci vorranno 9-12 mesi per vaccinare la maggior parte della popolazione russa.

Metodi e risultati della sperimentazione

Il 2 febbraio 2021, un'analisi intermedia della sperimentazione è stata pubblicata su The Lancet, indicando un'efficacia del 91,6% senza effetti collaterali seri.

Disegno dello studio e partecipanti

Si tratta di uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo di fase 3 per valutare l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino combinato Gam-COVID-Vac contro COVID-19 negli adulti (Studio clinico di efficacia fase 3). Lo studio è stato effettuato in 25 ospedali e policlinici della sola città di Mosca. Solo i siti accreditati dal Ministero della Salute della Federazione

Russa per lo svolgimento della ricerca clinica sono stati approvati per la partecipazione. Il protocollo dello studio è stato rivisto e approvato dalle autorità russe che includono il Dipartimento di regolamentazione statale per i farmaci (Ministero della Salute della Federazione Russa; numero di approvazione 450 dal 25 agosto 2020), il Comitato etico indipendente della città di Mosca e i Comitati etici locali indipendenti dei siti clinici.

Lo studio ha utilizzato strategie di reclutamento che includevano l'uso della piattaforma online del governo di Mosca e dei suoi call center, la sensibilizzazione della comunità ed interventi di reclutamento condotti direttamente all'interno degli ospedali. Lo studio ha arruolato solo coloro che hanno espresso il consenso alla sperimentazione (firma del consenso informato) e superato lo screening clinico per la valutazione dei criteri di eleggibilità.

La procedura vaccinale ha previsto la somministrazione intramuscolare del *prime* e del *boost* a 21 giorni di distanza nel gruppo attivo e di due somministrazioni di placebo nel gruppo di controllo. Il rapporto tra braccio di intervento e braccio di controllo è stato di 3:1. Il placebo è stato prodotto con la soluzione tampone del vaccino priva di adenovirus ricombinanti.

Popolazione di studio

I criteri di eleggibilità erano:

- età di 18 anni o più;
- risultati negativi dei test HIV, epatite B e C, e sifilide
- test negativi degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgM e IgG e test PCR SARS-CoV-2 negativo;
- nessuna storia di COVID-19; nessun contatto con soggetti con COVID-19 nei 14 giorni precedenti;
- consenso all'uso di metodi contraccettivi efficaci; test di gravidanza negativo sulle urine (per le donne in età fertile);
- negatività ai test per alcool e stupefacenti;
- nessuna storia di reazioni avverse a vaccini;
- non storia recente di sindrome associata a infezione respiratoria acuta nei 14 giorni precedenti l'arruolamento.

I criteri di esclusione erano:

- vaccinazioni nei 30 giorni precedenti l'arruolamento;
- uso di steroidi o immunoglobuline nel 30 giorni prima dell'arruolamento;

- immunosoppressione nei 3 mesi precedenti l'arruolamento;
- gravidanza o allattamento;
- sindrome coronarica acuta o ictus nell'anno precedente l'arruolamento;
- tubercolosi o infezioni sistemiche croniche;
- allergia o ipersensibilità al farmaco o ai componenti;
- neoplasie;
- donazione di sangue nei 2 mesi precedenti l'arruolamento;
- splenectomia;
- neutropenia, agranulocitosi, perdita di sangue significativa, anemia grave, o immunodeficienza nei 6 mesi precedenti l'arruolamento;
- AIDS ed altre malattie infettive croniche tra cui sifilide, o epatite B o C;
- anoressia o carenza di proteine;
- grandi tatuaggi nel sito di iniezione;
- storia di dipendenza da alcol o droghe;
- partecipazione a qualsiasi altro studio clinico;
- personale del centro studi o altri dipendenti direttamente coinvolti nello studio o le loro famiglie;
- qualsiasi altra condizione ritenuta problematica dal medico dello studio.

I partecipanti arruolati sono stati divisi in cinque fasce d'età (18-30 anni, 31-40 anni, 41-50 anni, 51-60 anni, e >60 anni) e sono stati assegnati a due gruppi di studio utilizzando un modello di randomizzazione stratificata, con un rapporto di 3:1, al gruppo vaccino o al gruppo placebo. Gli investigatori, i partecipanti e tutto il personale dello studio erano mascherati rispetto all'assegnazione del gruppo.

Esiti

L'esito primario (definizione dell'efficacia vaccinale) è stata la proporzione di partecipanti con COVID-19 (ovvero infezione sintomatica; malattia) confermato con PCR dal giorno 21 dopo aver ricevuto la prima dose.

Gli esiti secondari sono stati:

- la gravità della presentazione clinica dei COVID-19;
- livelli di anticorpi contro SARS-CoV-2 glicoproteina S (marcatore associato all'efficacia della vaccinazione);
- proporzione di partecipanti con anticorpi contro la proteina N della SARS-CoV-2 (marcatore associato all'infezione naturale);
- cambiamenti nei titoli anticorpali neutralizzanti di SARS-CoV-2 (aumento dei titoli; marcatore associato ai livelli di protezione);



- cambiamenti nell'immunità cellulare antigene-specifica (aumento della risposta immunitaria cellulo-mediata all'antigene);
- l'incidenza e la gravità degli eventi avversi.

Efficacia

Il report pubblicato descrive i risultati dell'analisi preliminare di efficacia e sicurezza eseguita su 21.977 partecipanti arruolati tra il 7 settembre e il 24 novembre 2020. Tra i partecipanti 5.476 sono stati assegnati al placebo e 16.501 al braccio attivo con vaccino. 74 partecipanti del gruppo vaccino e 41 del gruppo placebo sono stati esclusi dalle analisi per motivi differenti decisi dallo sperimentatore. Pertanto l'analisi preliminare ha incluso 16.427 partecipanti nel gruppo vaccino e 5.435 nel gruppo placebo, che hanno ricevuto almeno una dose e hanno continuato a partecipare allo studio. Inoltre 14.964 nel gruppo vaccino e 4.902 nel gruppo placebo avevano già ricevuto due dosi al momento dell'analisi.

Il tempo medio in studio dei partecipanti stato di 48 giorni (IQR 39-58). I gruppi di studio erano ben bilanciati per sesso, età e comorbidità e rischio di esposizione a COVID-19.

Da 21 giorni dopo la prima dose di vaccino (che coincide con il giorno della seconda dose), 16 casi di COVID-19 sono stati rilevati nel gruppo dei vaccinati (di 14.964 partecipanti; 0,1%) e 62 casi sono stati rilevati nel gruppo del placebo (di 4.902 partecipanti; 1,3%); l'efficacia stimata del vaccino è stata del 91,6% (95% CI 85,6-95,2). Va sottolineato che non ci sono stati casi di malattia moderata o grave (con necessità di ricovero) nel gruppo dei vaccinati mentre i casi di COVID-19 moderata o grave nel gruppo placebo sono stati 20. Dall'analisi primaria sono stati esclusi 97 casi confermati di COVID-19 (63 nel gruppo del vaccino e 34 nel gruppo del placebo) in quanto hanno avuto esordio di malattia meno di 21 giorni dopo la dose 1. Includendo tutti i casi l'efficacia stimata del vaccino contro COVID-19 è stata del 73,1% (95% CI 63,7-80,1). In particolare, nel gruppo del vaccino, la maggior parte dei casi di COVID-19 si è verificata prima della dose 2. I tassi di insorgenza della malattia erano simili per il vaccino e il gruppo placebo fino a circa 16-18 giorni dopo la dose 1, dopo di che, il numero di casi nel gruppo del vaccino è aumentato molto più lentamente che nel gruppo placebo.

Gli sperimentatori non hanno riportato ancora nessun risultato relativo alle analisi di siero-conversione per anticorpi diretti contro la proteina di nucleocapside che sono potenzialmente associati ad infezioni naturali.



Sicurezza

L'analisi degli eventi avversi gravi ha incluso tutti coloro che hanno ricevuto anche una sola dose (21.862 partecipanti) fino al 24 novembre 2020. 70 episodi di eventi avversi gravi, considerati dallo sperimentatore non correlati a COVID-19, sono stati registrati in 68 partecipanti: in 45 (0.3%) di 16.427 partecipanti del gruppo vaccino e 23 (0.4%) di 5.435 partecipanti del gruppo placebo. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato associato alla vaccinazione. L'analisi dell'associazione tra vaccino ed eventi avversi è stata confermata da un comitato nazionale indipendente di monitoraggio dei dati. Lo sperimentatore inoltre ha comunicato che i dati completi sugli eventi avversi, che non sono ancora stati elaborati, saranno forniti in una pubblicazione successiva.

Durante lo studio sono stati registrati quattro decessi: 3 su 16.427 partecipanti nel gruppo del vaccino e 1 su 5.435 partecipanti nel gruppo del placebo. Nessuno dei decessi segnalati è stata riconosciuto come legato al vaccino. Nel gruppo vaccino, un decesso è stato associato a frattura di una vertebra toracica e gli altri due sono stati associati a COVID-19 (un soggetto con gravi comorbidity cardiovascolari che ha sviluppato i sintomi il giorno 4 dopo la prima dose e un paziente con comorbidity endocrinologiche che ha sviluppato i sintomi il giorno 5 dopo la prima dose). Gli sperimentatori sostengono che sulla base del periodo di incubazione della malattia, entrambi i partecipanti sono stati considerati già infetti prima di essere inclusi nello studio, nonostante avessero un test PCR negativo. Nel gruppo placebo, la morte è stata associata a ictus emorragico.

Immunogenicità

L'analisi dell'immunogenicità ha incluso differenti subset di campioni.

L'analisi della risposta immunitaria umorale è stata condotta su 456 partecipanti (342 del gruppo vaccino e 114 del gruppo placebo) ed ha dimostrato che a 42 giorni dalla vaccinazione il 98% dei soggetti vaccinati aveva sviluppato IgG specifiche per il dominio RBD della proteina S di SARS-CoV-2. Nel gruppo placebo, le IgG specifiche per il dominio RBD sono state rilevate solo in 17 (15%) di 114 campioni analizzati. La valutazione degli anticorpi neutralizzanti è stata condotta su un campione di 100 partecipanti (72 del gruppo vaccino e 28 del gruppo placebo) a 42 giorni dopo la prima vaccinazione. Questo esame ha largamente confermato la buona qualità della risposta indotta dal vaccino dimostrando che oltre il 95% dei soggetti vaccinati presentava anticorpi neutralizzanti.



La risposta immunitaria cellulare è stata misurata su un campione di 58 partecipanti (44 del gruppo vaccino e 14 del gruppo placebo) il giorno della prima vaccinazione, e successivamente a 28 giorni, mediante quantificazione della secrezione di IFN- γ

da parte dei monociti circolanti dopo stimolazione con proteina S. L'analisi ha confermato i risultati del precedente studio di fase 1 ed ha dimostrato che Sputnik V è capace di indurre cellule immunitarie secernenti IFN- γ specifiche contro la proteina S di SARS-CoV-2.

Nel complesso le analisi hanno dimostrato che la somministrazione di Sputnik V è seguita da un'ottima risposta immunitaria sia umorale che cellulare

Percorso di approvazione ed utilizzo al di fuori di studi clinici

Attualmente il vaccino è autorizzato in emergenza e con modalità che variano a seconda delle leggi locali nei seguenti paesi: Russia, Algeria, Argentina, Armenia, Autorità Palestinese, Bielorussia, Bolivia, Emirati Arabi Uniti, Guinea, Iran, Kazakistan, Libano, Messico, Myanmar, Nicaragua, Pakistan, Paraguay, Repubblica Serba di Bosnia, Serbia, Tunisia, Turkmenistan, Ungheria, Venezuela.

Dati comparativi di efficacia sull'esito primario

Si riportano nella Tabella di seguito i dati per alcuni vaccini che hanno avuto approvazione in emergenza.

ID	Tecnologia	Azienda	Efficacia stimata	Somministrazione	Conservazione
Convidecia	AdV-5 (umano non replicante)	Cansino	66%	1 dose i.m.	refrigerato (+4°C - +8°C)
AZD1222	Adenovirus scimpanzé	AstraZeneca	60% (seconda dose a 4-12 settimane) 82% (seconda dose a 12 settimane)	2 dosi i.m. a 12 settimane	refrigerato (+4°C - +8°C)
Comirnaty	mRNA	Pfizer	95%	2 dosi i.m. a 3 settimane	-70°C
mRNA-1273	mRNA	Moderna	94%	3 dosi i.m. a 4 settimane	-20°C
CoronaVac	virus inattivato	Sinopharm	50%	2 dosi i.m. a 2 settimane	refrigerato (+4°C - +8°C)
Ad26.COV2.S	AdV-26 (umano non replicante)	J&J	variabile per area (72%-57%)	1 dose i.m.	refrigerato (+4°C - +8°C)
Sputnik V	AdV-26 + AdV-5 (umano non replicante)	Gamaleya	92%	2 dosi i.m. a 3 settimane	congelato (-18 °C) liofilizzato (+4°C - +8°C)



Limitazione delle informazioni disponibili

Dall'analisi dei dati di letteratura e da altre fonti identificate emergono alcune limitazioni delle informazioni disponibili.

Nel materiale supplementare disponibile nei lavori pubblicati su The Lancet non è presente la descrizione della tecnologia utilizzata per lo sviluppo dei vettori virali né esistono informazioni sulla genetica relativa al DNA trasportato dal vettore.

Nei due lavori pubblicati non sono stati condivisi i protocolli di studio in dettaglio ma solo attraverso il richiamo alla sintesi pubblicata sul sito ClinicalTrial.gov.

Al momento tutti i dati di efficacia disponibili provengono da una singola sperimentazione, che per quanto consistente, è stata sviluppata in una sola città (Mosca), in un solo gruppo etnico e sotto il controllo di una sola autorità regolatoria. Non sono noti i dati su impatto delle varianti virali sull'efficacia del vaccino.

Non sono disponibili documenti di revisione dei dati sperimentali delle principali agenzie regolatorie quali EMA o FDA. Tuttavia risulta avviata la procedura di revisione dati e valutazione da parte dell'OMS.

Conclusioni

Il vaccino Sputnik V è caratterizzato da un approccio biotecnologico originale che utilizza due vettori adenovirali differenti tra la prima e la seconda dose di somministrazione.

I dati disponibili depongono per un ottimo profilo di sicurezza a breve termine.

I dati di immunogenicità sono comparabili a quelli dai vaccini genetici già autorizzati per l'uso clinico.

I dati di efficacia clinica sia in termini di protezione dalla malattia sintomatica (>90%) e dalla malattia grave (100%) sono paragonabili ai due vaccini più efficaci attualmente disponibili e si sono dimostrati omogenei in tutte le fasce di età.

In base a tali considerazioni si ritiene che il vaccino Sputnik V possa avere un ruolo importante nei programmi vaccinali contro SARS-CoV-2.



Bibliografia essenziale

WHO Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process (20 January 2021)

https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_20Jan2021_v2.pdf, consultato il 16 febbraio 2021

Logunov DY et al 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. Lancet. 2021 Feb 2:S0140-6736(21)00234-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

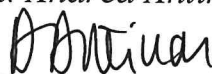
Logunov DY et al Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020 Sep 26;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.

EMA Clarification on Sputnik V vaccine in the EU approval process <https://www.ema.europa.eu/en/news/clarification-sputnik-v-vaccine-eu-approval-process> consultato il 16 febbraio 2021

Roma, 17.02.2021

**Gruppo di Lavoro Sperimentazioni
Vaccini e Terapie Innovative, INMI
Lazzaro Spallanzani IRCCS**

Dott. Andrea Antinori



Dott. Enrico Girardi



Dott. Simone Lanini



Dott. Emanuele Nicastrì



IL Direttore Sanitario INMI Lazzaro Spallanzani IRCCS

Dott. Francesco Vaia

