

Perché il vaccino Pfizer/BioNTech è sicuro (di G. Forni, A. Tagliabue)

Cosa è, come funziona, quali reazioni può provocare, su che basi è stato approvato il primo anti-Covid con il bollino Ue

Soci dell'Accademia dei Lincei

(di Guido Forni, socio linceo, e Aldo Tagliabue)

Nel giorno dell'approvazione del vaccino Pfizer BioNTech da parte dell'Ema che permetterà di iniziare la vaccinazione anche da noi, si diffonde rapidamente la notizia di un mutante del Covid-19 annunciata dal ministro della sanità inglese. Non è una mutazione nuova questa N501Y, come da tempo ne sono apparse altre. Per noi la parola mutante ricorda qualcosa di oscuro e pericoloso, volgendo il pensiero ai molti film di fantascienza-horror che abbiamo visto. Per i virus è il normale modo di adattarsi all'ospite che infettano. Ancora non abbiamo dati per prevedere se queste mutazioni avranno la capacità di infettare meglio e causare patologie gravi. Ricordiamo che la missione dei virus non è però quella di nuocere all'uomo, bensì quella di infettare sempre più persone per meglio riprodursi. Così rispettiamo l'isolamento e cerchiamo di non contagiare e non essere contagiati.

Un'importante informazione viene ora dagli scienziati che hanno sviluppato anticorpi monoclonali protettivi (come quelli somministrati a Donald Trump). Di essi si conosce la fine specificità, ovvero quali amminoacidi riconoscono nella spike del virus, e pertanto si può prevedere se continueranno a neutralizzare il virus. Diversamente il vaccino è in grado di indurre in noi anticorpi di specificità diversa e tipica di ogni individuo, quindi non sarà certo una singola mutazione a rendere inefficace la protezione che ci viene conferita. Teniamo a freno perciò l'emozione in attesa del nostro turno per essere vaccinati. Come si dice: Mutatis mutandis.

Il vaccino tra regola ed emozione

Il 21 dicembre 2020 è il giorno in cui il primo vaccino anti-COVID19 è stato approvato per tutti gli europei. Quale miglior tributo a Ludwig van Beethoven nel 250° anniversario della sua nascita che immaginare l'inno alla Gioia del finale della Nona Sinfonia cantato da tutta l'Europa, che, spaventata, incerta

ma piena di speranza, inizia una difficile la campagna di vaccinazione. Da una decina di giorni, in una Inghilterra che pensa ad una Brexit senza accordi, la gente comune ha ormai iniziato ad essere vaccinata con un vaccino americano-tedesco e prodotto in Belgio. Pochi giorni dopo anche gli Stati Uniti hanno iniziato a farlo, per non parlare della Cina e della Russia, paesi dove un numero elevato di persone è già stato vaccinato. Di fronte ad una realtà tanto attesa, ci si chiede: “ma saranno sicuri?” e “su che base questi vaccini vengono approvati?”.

La vaccinazione

Con molta probabilità, è l'atto medico più sicuro, meno costoso e più efficace. Ma l'accumularsi di emotività ha sempre più demonizzato la vaccinazione, facendo sì che ormai nessuno possa più sentirsi tranquillo. Lasciando perdere le trame complottistiche o le esagerazioni no-vax, che precludono la stessa possibilità di un dialogo razionale, è assai comune che le persone su questo argomento siano “esitanti” a causa dell'accumularsi di oscure incertezze e paure di tipo diverso. Certamente, come ogni atto umano, la vaccinazione ha una sua pericolosità, che è improprio negare; ed è anche vero che la vaccinazione crea disagi immediati più che evidenti. Ma mettere in prospettiva il rischio, cioè paragonare la rischiosità degli atti abituali della nostra vita con quella della vaccinazione può rivelare sorprese inaspettate. L'approvazione dei vaccini, di qualsiasi vaccino, da parte delle autorità regolatorie deriva da un esame accurato di una vasta documentazione capace di dimostrare convincentemente che il benefico che deriva dal vaccino supera di molto i rischi connessi con la vaccinazione.

Vaccini anti-Covid19, su che basi si decide l'approvazione?

La decisione di approvare un vaccino durante l'imperversare di una pandemia che uccide e crea disperazione dipende da molte variabili, come per esempio da una valutazione più pragmatica del rischio-benefico, dalle regole dettate dalle precedenti esperienze e dal contesto politico, più o meno democratico, di una nazione o unione di più nazioni.

- La Cina è stata la prima a somministrare i suoi quattro vaccini più avanzati ad ampie fasce della popolazione, quali in particolare militari, personale sanitario, persone a rischio. A queste persone, nell'ordine di 500.000 o un milione di unità, sono stati somministrati vaccini che nei test sugli animali e negli studi clinici di Fase 1 e Fase 2, limitati a qualche centinaia di persone,

erano risultati non pericolosi e capaci di indurre un'immunità protettiva. Gli stessi vaccini sono oggi anche in vendita a prezzi che variano da circa 30 a 60 euro per dose, anche se gli studi clinici di Fase 3 per valutarne la sicurezza e l'efficacia su un ampio gruppo di persone (20-60.000) sono ancora in corso. Il ragionamento sotteso a questo comportamento è che comunque è assai improbabile che questi vaccini siano dannosi, mentre è probabile che, qualunque sia la loro reale efficacia protettiva, possano ridurre l'incidenza e la gravità della malattia. Prima arriva il vaccino, più vite vengono salvate.

I vaccini cinesi:

1. Sono stati offerti a molti paesi amici, sulla base di una nuova "diplomazia del vaccino": il Marocco, l'Egitto, la Turchia e l'Indonesia stanno iniziando la campagna di vaccinazione con uno dei quattro vaccini cinesi ottenuti a condizioni favorevoli.
 2. Sono stati approvati dagli Emirati Arabi Uniti, sulla base di una valutazione intermedia dei risultati degli studi di Fase 3 che indica un'efficacia del 86% (i dati non sono ancora resi pubblici).
 3. Sono stati promessi all'Organizzazione Mondiale della Sanità per essere distribuiti, insieme ad altri vaccini, nei paesi più poveri del mondo;
 4. Possono essere acquistati. Su internet ci sono offerte illegali di vaccini cinesi; che forse, oltre che illegali sono anche fraudolente, in quanto gli acquirenti non possono avere certezza che si tratti di uno di questi vaccini o, invece, di un qualcosa che non è neanche un vaccino.
 5. Non si sa se per qualcuno di questi vaccini verrà chiesta l'approvazione da parte dell'autorità regolatoria europea;
- La Russia ha in fase avanzata di studio il vaccino Sputnik V, un raffinato vaccino che veicola l'mRNA della proteina Spike tramite due adenovirus umani, l'Ad5 e l'AD26, somministrati prima l'uno e poi l'altro, in sequenza. Anche questo vaccino, se pure con modalità diverse da quelli cinesi, è stato somministrato a larghe fasce della popolazione e offerto a paesi amici prima che la sua efficacia e la sua eventuale pericolosità siano stati pienamente valutati dagli studi di Fase 3, attualmente ancora in corso.

Anche in questo caso è stata attivata la "diplomazia del vaccino". L'Ungheria, paese dell'Unione Europea, sta valutando il vaccino Sputnik V di cui non si sa verrà chiesta l'approvazione da parte dell'autorità regolatoria europea.

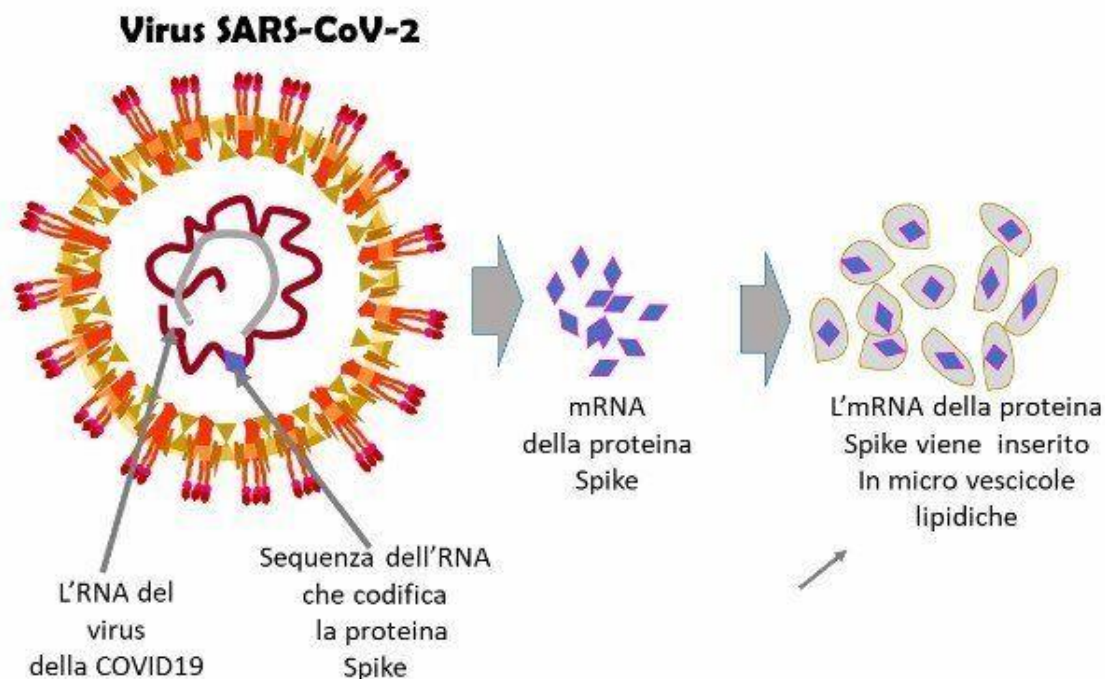
Valutazione, su che basi?

Perché un vaccino sia approvato dall'autorità regolatoria europea, l'EMA (European Medicines Agency) e dalla statunitense FDA (Food and Drug Administration) nel contesto dell'attuale emergenza dell'epidemia, i dati degli studi di Fase 1, 2 e 3 devono documentare:

1. L'efficacia del vaccino, cioè documentare che i vantaggi che possono derivare dalla sua somministrazione superino i rischi noti e potenziali;
2. La sicurezza del vaccino, cioè l'intensità delle reazioni che seguono immediatamente alla vaccinazione e gli eventi avversi gravi che hanno fatto seguito alla vaccinazione nei due mesi successivi alla somministrazione, se non in periodi successivi.

Una volta ottenuta un'autorizzazione temporanea, giustificata dall'emergenza costituita dalla pandemia, viene attivato un piano di osservazione prolungato nel tempo (lo studio clinico di Fase 4) per valutare nei mesi e negli anni che seguono all'introduzione del vaccino, i possibili eventi avversi gravi, ricoveri e decessi tra le persone a cui è stato somministrato il vaccino. Sulla base di questi nuovi dati diventerà possibile determinare più accuratamente il rapporto rischio-benefico e decidere se prolungare o togliere l'autorizzazione al vaccino.

A questo scopo, a intervalli regolari l'azienda produttrice dovrà inviare alle autorità regolatorie tutti i documenti che permettono di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio associato al vaccino e di confermarne il profilo di sicurezza. La vigilanza delle autorità regolatorie viene anche effettuata tramite la raccolta delle segnalazioni spontanee degli eventi avversi che seguono la vaccinazione, inviate dai medici, dagli operatori sanitari e dai pazienti. Dalla raccolta e dall'analisi di queste segnalazioni possono emergere indicazioni che meritino ulteriori approfondimenti al fine di smentire oppure confermare il nesso di causalità tra l'evento avverso segnalato e la vaccinazione. Per stabilire l'esistenza di questo nesso di causalità vengono presi in considerazione una serie di elementi, quali l'intervallo tra la vaccinazione e l'insorgenza della reazione, la presenza di fattori predisponenti o concomitanti, la presenza di altri trattamenti potenzialmente responsabili dell'evento avverso e la plausibilità biologica.

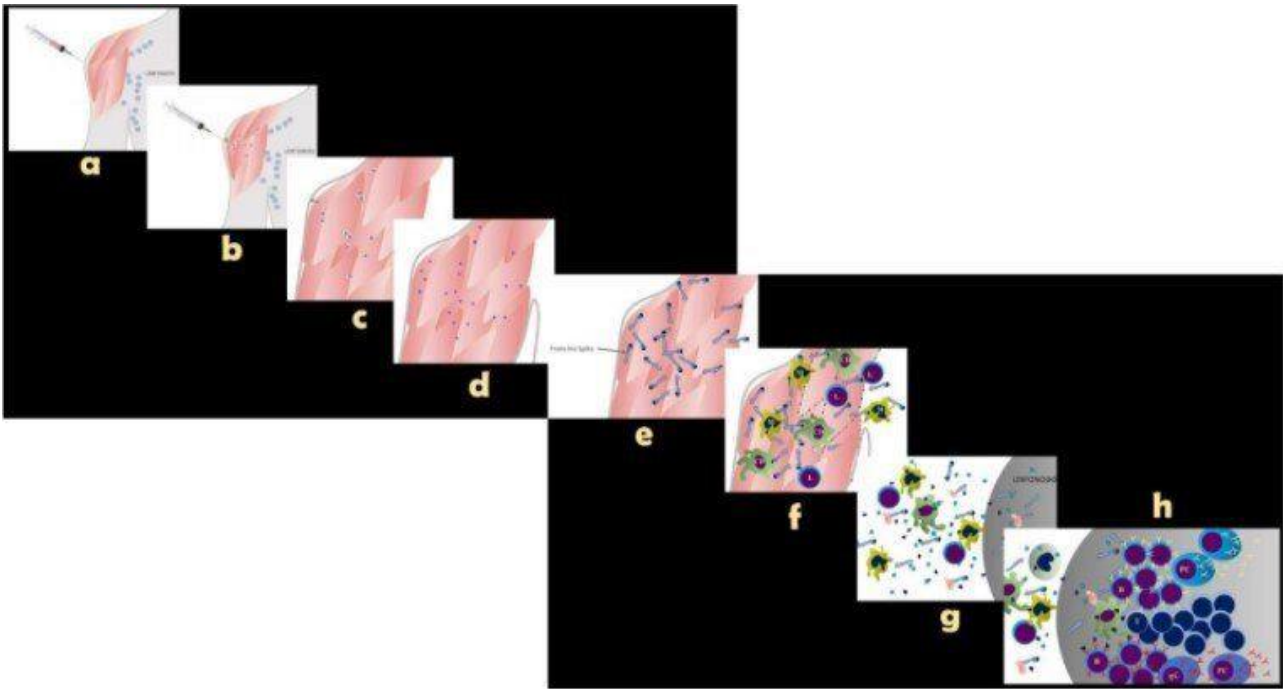


Virus Sars-Cov-2

BNT162b2, che cosa è?

Il vaccino BNT162b2 della Pfizer-BioNTech è il primo vaccino che ha chiuso la fase intermedia di un vasto studio di Fase 3 ed ha richiesto l'autorizzazione per essere utilizzato in vari paesi del mondo. Questo vaccino si presenta come una sostanza biancastra, sterile e senza conservanti, fornita congelata tra -60 e -80°C , che contiene l'mRNA, che codifica una proteina Spike leggermente modificata, inserito all'interno di nano vescicole lipidiche.

La fiala contenente cinque dosi del vaccino deve essere scongelata, diluita con soluzione fisiologica, conservata in fresco per essere utilizzata entro sei ore dallo scongelamento. Questo tipo di confezione, probabilmente giustificato dalla necessità di produrre milioni di dosi di vaccino, non semplifica la campagna di vaccinazione. Ogni cinque dosi, gli operatori dovranno scongelare la confezione, diluire il vaccino con la giusta quantità di soluzione fisiologica e, rispettando la scadenza, infilare cinque volte un ago con siringa per aspirare la giusta dose da inoculare. Certamente non la cosa più agevole! Le due dosi del vaccino dovranno essere somministrate per via intramuscolare a distanza di tre settimane.



Vaccino, come funziona

BNT162b2, come funziona?

Schematicamente, la siringa viene caricata con le nano vescicole contenenti l'mRNA che codifica la proteina Spike, in modo che questa sospensione contenga in tutto 30 microgrammi di mRNA (a); la sospensione viene inoculata nel muscolo deltoide (b); qui le nano vescicole lipidiche si diffondono tra le cellule del muscolo (c) e, legandosi alle cellule muscolari, fanno penetrare l'mRNA dentro la cellula (d); una volta arrivato dentro la cellula muscolare, l'mRNA fa temporaneamente produrre la proteina Spike (e); la presenza delle nano vescicole lipidiche e l'anomala presenza della proteina Spike attivano una reazione infiammatoria con l'arrivo di varie cellule immunitarie (L, linfociti; M, macrofagi; CD, cellule dendritiche) (f); le cellule immunitarie, la proteina Spike prodotta dalle cellule muscolari, i suoi frammenti e frammenti delle cellule muscolari vengono drenate dai capillari linfatici nei linfonodi drenanti (g); arrivati all'interno del linfonodo, la proteina Spike ed i suo frammenti attivano i linfociti B, mentre i frammenti della proteina Spike sulla membrana delle cellule dendritiche e dei macrofagi attivano i linfociti T(h): si espandono i cloni dei linfociti attivati che reagiscono contro la proteina Spike: i linfociti B si trasformano in plasmacellule che produrranno gli anticorpi che legano la proteina Spike mentre i linfociti T, oltre ad aiutare la produzione degli anticorpi andranno in circolo a scovare ed eliminare le cellule infettate dal virus.

BNT162b2, su quali evidenze viene approvato?

La valutazione del vaccino della Pfizer-BioNTech BNT162b2 viene fatta valutando i dati di sicurezza ed efficacia che derivano da un ampio studio clinico di Fase 3 portato avanti negli Stati Uniti, Argentina, Brasile, Germania, Sudafrica e Turchia in cui sono stati coinvolti oltre quarantamila partecipanti di entrambi i sessi dai 16 ad oltre 75 anni: 21 823 di questi hanno ricevuto due dosi del vaccino e 21 828 hanno invece ricevuto due dosi di placebo. Lo studio è stato eseguito in doppio cieco (né il volontario né il personale sanitario sapeva se veniva somministrato il vaccino o il placebo) e la destinazione al gruppo dei vaccinati o quello del placebo avveniva a caso. Le agenzie regolatorie hanno a disposizione per le loro valutazioni sia i dati raccolti nello studio di Fase 3 sia i dati sulla risposta immunitaria indotta valutata nei precedenti studi di Fase 1 e Fase 2.

- **Efficacia.** La risposta immunitaria indotta dal vaccino BNT162b2, valutata negli studi di Fase 1 e Fase 2, è stata confrontata con la capacità del vaccino di proteggere dall'ammalarsi di COVID19. Nei partecipanti allo studio di Fase 3, sette giorni dopo la seconda vaccinazione, l'efficacia protettiva del vaccino è risultata essere del 95%: si sono osservati 8 casi di COVID19 nel gruppo delle persone vaccinate e 162 nel gruppo di controllo. Lo studio è ancora in corso e si chiuderà quando tutti i partecipanti che hanno iniziato ad essere vaccinati in tempi diversi, saranno stati valutati per due anni dall'inizio della prima vaccinazione.
- **Sicurezza.** La sicurezza del vaccino BNT162b2 viene valutata esaminando i disturbi di qualsiasi natura, definiti "eventi avversi", che si siano osservati in ognuna delle 43 651 persone che hanno partecipato allo studio di Fase 3, sia nelle persone che hanno partecipato ai precedenti studi di Fase 1 e 2. Vengono considerati sia gli eventi avversi che si verificano subito dopo le vaccinazioni, sia gli eventi avversi che abbiano avuto luogo nei mesi successivi. Al 14 Novembre 2020, data in cui è stata chiusa questa valutazione intermedia, più del 50% dei partecipanti allo studio di Fase 3 era stata tenuta in osservazione per almeno due mesi dalla seconda inoculazione del vaccino.

I dati raccolti da ciascuna di queste persone seguite individualmente mettono in evidenza che una reazione immediata al vaccino si verifica con più frequenza ed è più intensa rispetto ad altri vaccini: infatti è molto comune una reazione dolorosa dove si è stati vaccinati (in genere nel muscolo deltoide). Inoltre, nel giorno successivo alla vaccinazione la maggioranza delle persone

riporta un senso di affaticamento e mal di testa, mentre meno frequenti, ma non rari, sono brividi, dolori articolari e febbre. Reazioni più intense sono state osservate raramente e con più frequenza nelle persone giovani. Queste reazioni si risolvono comunque entro pochi giorni. Invece, la frequenza di altri eventi più gravi non era risultata significativamente differente rispetto al gruppo che aveva ricevuto il placebo. Il dettaglio dei dati raccolti è comunque disponibile nelle fonti citate qui sotto.

- Nessuna delle persone che hanno partecipato allo studio era incinta (un motivo di esclusione dallo studio); ma a tempi diversi 12 donne nel gruppo delle persone vaccinate e 11 nel gruppo placebo sono rimaste incinte e fino ad ora non sono stati segnalati problemi, anche se, ovviamente, nessuna di queste ha ancora partorito.
- I dati raccolti suggeriscono che il rapporto rischio-benefico del vaccino BNT162b2 sia molto favorevole.
- L'Inghilterra è stata la prima nazione europea ad approvare il vaccino della Pfizer-BioNTech e ad iniziare la campagna di vaccinazione. La rapida approvazione da parte dell'autorità regolatoria inglese (la Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) si è basata sulla documentazione, considerata ampia ed accurata, preparato dalla Pfizer, probabilmente senza andare a ri-analizzare i dati bruti, cosa che avrebbe richiesto molto più tempo.

Questa approvazione veloce si è basata sul concetto che prima arriva il vaccino più vite e sofferenze saranno ridotte. Certamente quest'approvazione veloce è stata aiutata anche da valenze politiche, fornendo all'apparenza una prova tangibile di come, liberi dall'Unione Europea, si possa agire con maggiore rapidità. Una considerazione tuttavia errata perché, anche quando l'Inghilterra faceva parte dell'Unione Europea, la MHRA britannica aveva già una sua autonomia per quanto riguardava l'Inghilterra, anche se le sue valutazioni non valevano per l'intera Unione Europea.

- Negli Stati Uniti, il processo di valutazione dei dati della Pfizer è stato più lungo. Uno dei concetti, più volte ribadito dai vertici della FDA, è che ci sia un solo modo per fare queste valutazioni, cioè farle bene. L'FDA ha resistito coraggiosamente alle forti pressioni dell'amministrazione Trump, che aveva cercato di accelerare il processo togliendo la clausola, imposta dall'FDA, che almeno il 50% dei partecipanti allo studio di Fase 3 fossero seguiti per due mesi dopo la seconda vaccinazione. Questa clausola ha

portato all'approvazione del vaccino poco più di un mese dopo le elezioni presidenziali.

- All'inizio di dicembre 2020 l'ente regolatorio europeo, l'EMA ha ricevuto la domanda della Pfizer-BioNTech di un'autorizzazione per l'immissione in commercio regolamentata del vaccino BNT162b2. Il processo, attivato dall'EMA, prevede due valutazioni indipendenti dei dati forniti dalla ditta, basate sul riesame e sulla rielaborazione dei dati trasmessi. A queste valutazioni dell'EMA farà seguito l'approvazione da parte di ciascuno dei Paesi membri. È stato anche previsto come necessario un accordo con la ditta sulle responsabilità, nel caso di eventi avversi gravi.

La lentezza di questo accurato processo di valutazione è stata variamente contestata da alcuni Paesi membri che desideravano avere al più presto la disponibilità del vaccino. Infatti, in casi eccezionali come questa pandemia, le norme dell'Unione Europea consentono di procedere ad una valutazione d'urgenza. Tuttavia, l'EMA ha rifiutato di seguire questa procedura, considerandola non appropriata, proprio perché la validazione della sicurezza e dell'efficacia di un vaccino richiedono una valutazione molto approfondita. Adesso che il vaccino inizia ad essere disponibile, i nuovi impegnativi problemi sono costituiti dall'organizzazione pratica della campagna vaccinale e dalla risposta della popolazione all'invito a vaccinarsi. Non è improbabile che molte persone saranno spaventate dalle reazioni immediate che seguono la vaccinazione, rispetto alle quali le persone dovranno essere adeguatamente preparate. Saranno poi gli statistici e i demografi che, col passare del tempo, ci potranno dire quanto questo ed altri vaccini anti-COVID19 sono riusciti a controllare l'epidemia. Oppure saremo noi, che ancora vivi, finalmente potremo iniziare una vita più normale.

Fonti

Accademia Nazionale dei Lincei, I vaccini, 2018

Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 10, 2020

Polack FP et al, Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, New Eng J Medicine, 2020

Pressure mounts on EU drug regulator to approve Pfizer COVID-19 vaccine, Reuters 2020

A. Rambaut et al, Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations, Virological.org 2020

Articolo pubblicato il 21 dicembre 2020 su

<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>