

# BIFE

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE FARMACO ECONOMICA

## IL RUOLO DEI VACCINI A VETTORE VIRALE CON PIATTAFORMA Ad26 NELL'AMBITO DELLE STRATEGIE VACCINALI: evidenze scientifiche e opinione degli esperti



**DIREZIONE, REDAZIONE  
E AMMINISTRAZIONE**

Via Fabio Filzi 29 – 20124 Milano

**DIRETTORE RESPONSABILE**

Sergio Liberatore

**DIRETTORE SCIENTIFICO**

Duccio Urbinati

**REDAZIONE**

Carlotta Del Monaco

**HANNO COLLABORATO  
A QUESTO NUMERO**

Pierpaolo Bricchi

Isabella Cecchini

Anna Panza

Simonetta Papa

**COPYRIGHT**

IQVIA Solutions Italy

Via Fabio Filzi 29

20124 Milano

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta con qualsiasi mezzo o in qualsiasi forma senza il consenso del detentore del copyright. Ogni richiesta dovrà essere indirizzata all'editore.

Registrazione del tribunale di Milano N° 180 del 09.06.2017

**EDITORE**

IQVIA Solutions Italy

Via Fabio Filzi 29

20124 Milano

L'editore declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze o omissioni in cui potesse essere incorso involontariamente.

## PARTECIPANTI

Prof. Stefano Vella – Docente di Salute Globale Università Cattolica - Roma.

Prof. Walter Ricciardi – Professore Ordinario di Igiene presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma).  
Consigliere Scientifico del Ministro della Salute per le relazioni con le istituzioni sanitarie internazionali.

Direttore Scientifico ICS Istituti Clinici Scientifici Salvatore Maugeri.  
Presidente del Mission Board for Cancer, Commissione Europea.  
Presidente del Comitato Scientifico della Human Technopole Foundation.  
Past President della World Federation of Public Health Associations (WFPHA) (2020-2022).

Dr Silvestro Scotti – Segretario Generale Nazionale FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale).

Prof.ssa Entela Xoxi – Senior Scientific Advisor & Ricercatore ALTEMS, Università Cattolica Sacro Cuore di Roma.

Prof. Francesco Blasi – Professor of Respiratory Medicine  
Department of Pathophysiology and Transplantation,  
Università degli Studi di Milano  
Member of Board of Directors, Università degli Studi di Milano.  
Head Internal Medicine Department, Respiratory Unit and Adult Cystic Fibrosis Center  
Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Prof. Gianmaria Rossolini – Professore Ordinario di Microbiologia e Microbiologia Clinica Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica - Università di Firenze.

Direttore SOD Microbiologia e Virologia Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze.

Prof. Francesco Scaglione Director of the SC Clinical Pathology, GOM Niguarda, Italy.

Head of Clinical Pharmacology and Toxicology Unit -GOM Niguarda, Italy.



# SOMMARIO

1. IL VACCINO A VETTORE VIRALE	6
<b>a.</b> Vaccini a vettore virale, vaccini proteici e vaccini a mRNA: meccanismo d'azione, livello di protezione, sicurezza e tollerabilità	
<b>b.</b> Ambito di utilizzo dei vaccini a vettore virale	
<hr/>	
2. LA PIATTAFORMA Ad26	12
<b>a.</b> Il valore dell'utilizzo della piattaforma Ad26 per i vaccini a vettore virale	
<b>b.</b> Vaccini a vettore virale con piattaforma Ad26 nell'ambito di campagne vaccinali ad ampia scala: l'opinione degli esperti	
<hr/>	
3. IL VACCINO A VETTORE VIRALE Ad26.ZEBOV	15
<b>a.</b> Il vaccino Ad26.ZEBOV nella strategia vaccinale anti-Ebola	
<b>b.</b> Il valore di Ad26.ZEBOV nella strategia di <i>boost</i> a due anni	
<b>c.</b> Il confronto con il vaccino rVSV-ZEBOV: l'opinione degli esperti	
<b>d.</b> Prospettive sull'utilizzo del vaccino Ad26.ZEBOV nell'ambito di una campagna vaccinale nelle zone a rischio di <i>outbreak</i> : l'opinione degli esperti	
<hr/>	
4. IL VACCINO A VETTORE VIRALE Ad26.COVS	21
<b>a.</b> Efficacia clinica del vaccino Ad26.COVS	
<b>b.</b> Il ruolo del vaccino Ad26.COVS nella campagna vaccinale anti COVID-19	
<b>c.</b> Il ruolo del vaccino Ad26.COVS nella strategia di <i>boost</i> eterologo e in un'eventuale prossima strategia di <i>boost</i> : l'opinione degli esperti	
<hr/>	
5. CONCLUSIONI	26
<hr/>	
6. ABBREVIAZIONI	28
<hr/>	
7. BIBLIOGRAFIA	29
<hr/>	

# 1. IL VACCINO A VETTORE VIRALE

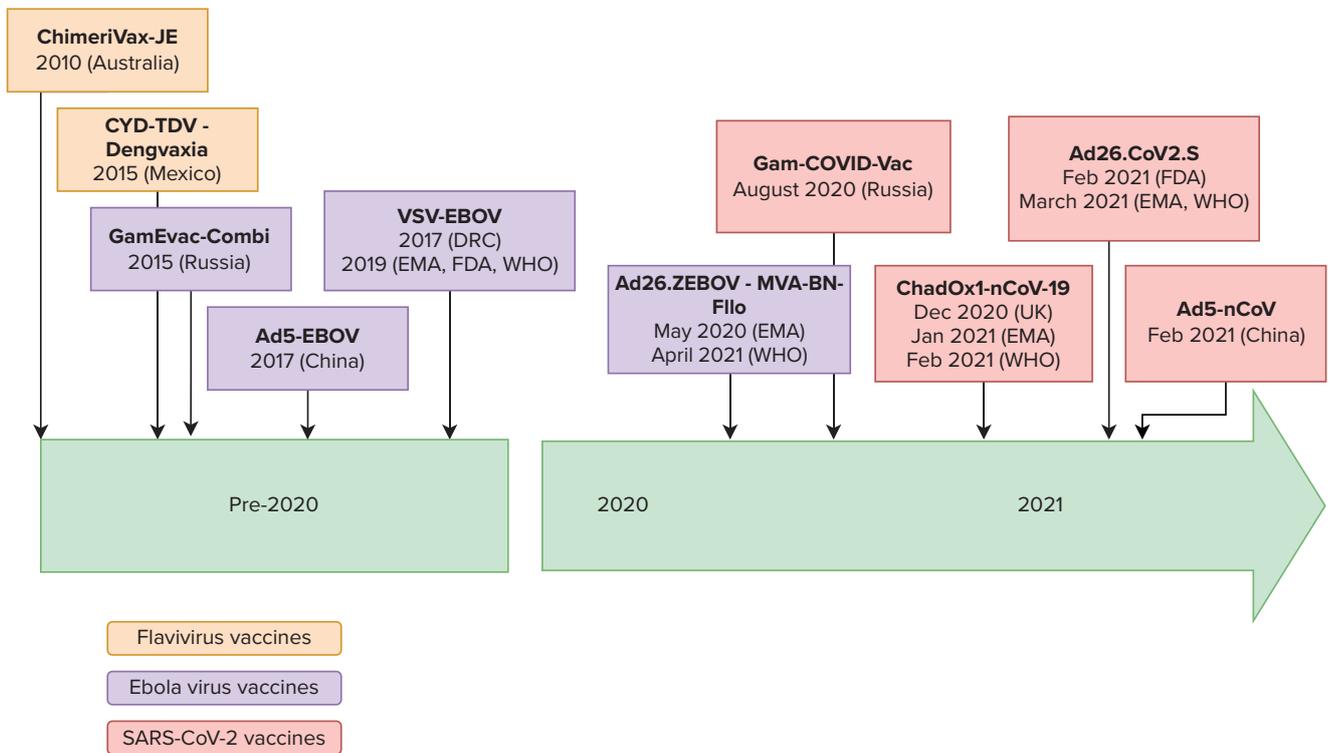
## Figura 1

Cronologia di approvazione per l'uso sull'uomo dei vaccini a vettore virale (VTV). Prima del 2020, solo un VTV (VSV-EBOV) era autorizzato per l'uso sull'uomo dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Dal 2020, altri cinque VTV (tutti su base adenovirale) sono stati autorizzati per uso umano, di cui tre (Ad26, ZEBOV, ChadOx1-nCoV-19, Ad26.CoV2.S) dall'OMS.

Un vaccino a vettore virale (VTV) è costituito da un virus (reso incompetente per la replicazione) geneticamente modificato per portare all'interno della cellula un frammento di acido nucleico capace di esprimere una sequenza codificante un antigene proteico di un diverso agente patogeno. Dopo somministrazione del VTV, il vettore è eliminato dall'organismo e il sistema immunitario del soggetto ricevente si attiva contro l'antigene proteico producendo degli anticorpi che lo proteggeranno dall'infezione, qualora il soggetto entrasse a contatto con l'agente patogeno [Bin Umair 2022].

La prima somministrazione di un VTV risale a circa quarant'anni fa, quando il gene codificante l'antigene di superficie del virus dell'epatite B fu inserito in un vettore virale e fu iniettato in modelli di primati non umani per studiarne l'attività [Smith 1983; Moss 1984]. Da allora, i VTV sono stati ampiamente utilizzati principalmente in medicina veterinaria [McCann 2022].

Prima del 2020, solo cinque VTV (contro flavivirus ed Ebola) erano stati testati nell'ambito di studi clinici e avevano ottenuto l'approvazione all'utilizzo sull'uomo (Figura 1) [McCann 2022]. Negli ultimi due anni, in seguito alla pandemia causata da SARS-CoV-2, l'utilizzo dei VTV è drasticamente aumentato, arrivando alla somministrazione di miliardi di dosi in tutto il mondo [McCann 2022]. Questo ha dato un'enorme spinta verso l'approfondimento dei meccanismi di immunogenicità e dei profili di sicurezza ed efficacia che caratterizzano i VTV.



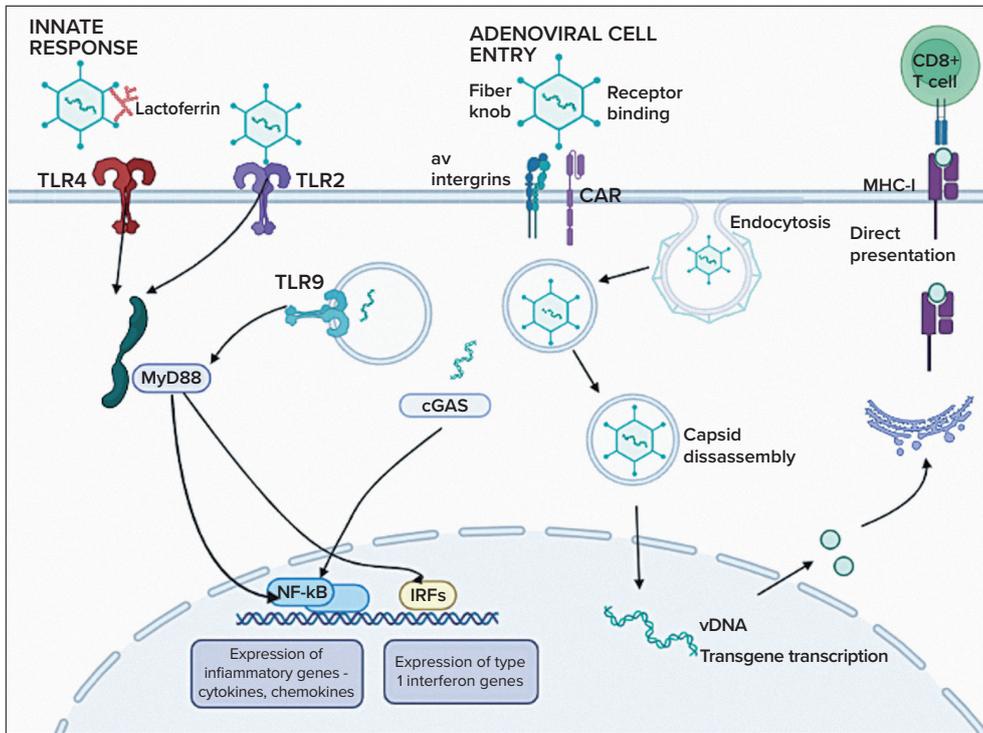
Current Opinion in Immunology

## a. Vaccini a vettore virale, vaccini proteici e vaccini a mRNA: meccanismo d'azione, livello di protezione, sicurezza e tollerabilità

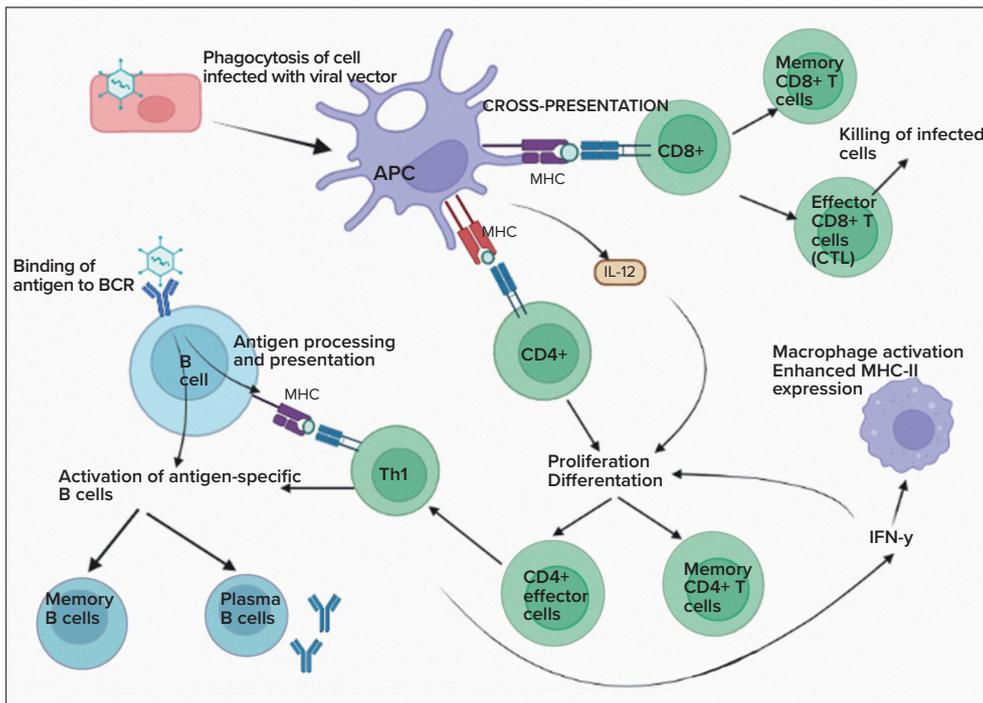
La somministrazione dei VVV è in grado di indurre l'attivazione dell'immunità innata, senza bisogno di un adiuvante [Mahony 2021]. Questa risposta è fondamentale per stimolare la successiva risposta immunitaria di tipo adattativo (Figura 2a). A valle dei meccanismi di attivazione dell'immunità innata, i VVV inducono una risposta di tipo pro-infiammatorio, che comprende la produzione di citochine e chemochine, a cui segue la risposta immunitaria umorale e cellulare. Questi meccanismi di attivazione non causano danni all'ospite [McCann 2022]. Allo stesso tempo, è stato osservato che l'eccessiva induzione di interferone (IFN) di tipo I da parte dei VVV può essere associata ad una ridotta espressione del transgene, con conseguente riduzione della produzione di anticorpi e della risposta cellulare [Hensley 2007; Quinn 2015].

La risposta dell'immunità adattativa si sviluppa in seguito alla fagocitosi delle cellule infettate dal vettore virale da parte delle cellule che presentano l'antigene. Attraverso le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), queste cellule attivano i linfociti T, stimolando la proliferazione e differenziazione in cellule T CD4+ e CD8+.

I linfociti B possono essere attivati - e diventare cellule B di memoria o plasmacellule - attraverso meccanismi dipendenti o non dalle cellule T (legame dell'antigene al recettore delle cellule B, BCR) (Figura 2b) [McCann 2022]. Recenti lavori hanno confermato l'induzione di una forte risposta immunitaria mediata dalle cellule T CD4+ e CD8+ in seguito alla somministrazione di VVV contro agenti patogeni come SARS-CoV-2 (copertura fino a 8 mesi), Ebola (copertura fino a un anno) e RSV (Virus Respiratorio Sinciziale, copertura fino a un anno) [Barouch 2021; Winslow 2017; Jordan 2021].



A) Current Opinion in Immunology



B) Current Opinion in Immunology

Figura 2

Induzione della risposta immunitaria innata e risposta immunitaria adattativa ai VVV. **A)** Il vettore virale si lega alla cellula ospite mediante il capsido. In particolare, i toll-like receptor (TLR) 2 e 4, recettori cellulari di superficie, attivano i meccanismi di ingresso del vettore virale nella cellula. Il TLR 9, localizzato a livello endosomiale, rileva la presenza del genoma virale. Il legame della lattoferrina, un peptide di difesa dell'ospite, ai vettori virali, sembra mediare l'attivazione dell'immunità innata mediata da TLR4. Le proteine adattatrici intracellulari, come MyD88 e c-GAS, sono fondamentali per la trasduzione del segnale dei TLR e l'induzione delle risposte antigene-specifiche delle cellule T tramite attivazione dei fattori di trascrizione NF-κB. **B)** In seguito alla fagocitosi di cellule infette, l'antigene viene presentato tramite le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) alle cellule T, stimolando la proliferazione e la differenziazione delle cellule CD4+ e CD8+ T. Le cellule B di memoria e le plasma cellule vengono attivate tramite meccanismi dipendenti e indipendenti da cellule T.

Una potenziale immunità pre-esistente contro il vettore virale è in grado di ridurre l'immunogenicità e il conseguente effetto protettivo dei VVV [Barouch 2004]. Diversi studi hanno infatti dimostrato che la presenza di anticorpi neutralizzanti il vettore virale è inversamente correlata con la risposta immunologica al vettore vaccinale. Per aggirare il problema dell'immunità pre-esistente, negli ultimi anni sono stati sviluppati adenovirus alternativi, derivati da rari sierotipi umani (ad esempio, adenovirus 26) o da primati non-umani o adenovirus chimerici (che esprimono cioè delle modifiche alla proteina del capsido) [Sadoff 2021; Excler e Kim 2019]. Anche l'utilizzo di regimi di dosaggio più elevati possono essere utilizzati per superare l'immunità pre-esistente, ma

è stato osservato che la somministrazione di dosi più elevate di vaccino può causare un aumento delle reazioni avverse, a fronte di un beneficio limitato nell'immunogenicità [Zhu 2020].

I VVV sono caratterizzati da una elevata rapidità di produzione, sono geneticamente stabili, facilmente conservabili, relativamente poco costosi e possono essere somministrati tramite aerosol, per via orale, intradermica e intramuscolare [Kremer 2020]. I VVV tendono a indurre una risposta immunitaria robusta dalla prima somministrazione e presentano un buon profilo di sicurezza. Gli eventi avversi più comuni includono febbre, diarrea, neutropenia transitoria e linfopenia, affaticamento, dispnea, mal di testa, iperglicemia a digiuno [Kremer 2020]. Grazie a queste caratteristiche, i VVV occupano un posto di rilievo nell'ambito degli studi di progettazione e sviluppo di nuovi vaccini da parte delle aziende farmaceutiche [Custers 2021].

Oltre ai VVV, sono disponibili altre classi di vaccini. Tra queste, ci sono i vaccini proteici e i vaccini a mRNA.

I vaccini proteici sono tradizionalmente i vaccini più usati. Sono progettati sulla base di un singolo epitopo o di più epitopi altamente immunogenici. Pertanto, il loro utilizzo può essere vantaggioso grazie all'induzione di una risposta immunitaria basata su anticorpi neutralizzanti e per la loro sicurezza durante la somministrazione, che può avvenire anche nei soggetti immunodepressi [Ghaffari-Nazari 2015; Kyriakidis 2021]. D'altra parte, durante lo sviluppo di un vaccino proteico, è fondamentale l'individuazione di epitopi immunodominanti al fine di ottenere un'adeguata risposta immunitaria [Malonis 2020]. Una strategia comune consiste nell'utilizzare anticorpi naturali come modello per la progettazione del vaccino, partendo dal presupposto che se un particolare epitopo ha suscitato una risposta linfocitaria durante il decorso naturale della malattia, allora è sufficientemente immunogenico da consentire l'induzione di risposte simili dopo la somministrazione di un vaccino [Burton 2012].

La risposta immunitaria mediata dai vaccini proteici può risultare più debole rispetto a quella attivata dai VVV [Malonis 2020]. Per migliorare l'efficacia del vaccino, in particolare riguardo la protezione a lungo termine, sono necessari degli adiuvanti per ottimizzare il processo di presentazione dell'antigene. Inoltre, risulta fondamentale preservare l'integrità dell'antigene durante la conservazione del vaccino, al fine di garantirne il funzionamento [Kyriakidis 2021].

La storia dei vaccini a mRNA inizia intorno agli anni '90 con la produzione della prima molecola di mRNA sintetico [Malone 1989]. Qualche anno dopo questo traguardo, la biologa ungherese Katalin Karikò e l'immunologo Drew Weissman svilupparono un vaccino a mRNA per l'HIV (virus dell'immunodeficienza umana) [Dolgin 2021]. Tuttavia, la molecola di mRNA fu considerata troppo instabile e, di conseguenza, la ricerca e lo sviluppo di vaccini a mRNA sono stati ritenuti troppo costosi fino alla fine degli anni 2000, quando nacquero le aziende BioNTech (2012) e Moderna (2010) [Jain 2021]. Queste aziende presero in considerazione la piattaforma a mRNA per lo sviluppo di vaccini contro agenti patogeni infettivi, soprattutto dopo i tanti fallimenti dei vaccini convenzionali (vedi gli esempi di HIV-1 e virus dell'herpes simplex). Con l'avvio di questa fase fu subito chiaro quanto i vaccini a mRNA soddisfacessero alcuni importanti requisiti come la sicurezza, versatilità, veloce disegno, progettazione e produzione, anche su larga scala.

La ricerca sui vaccini a mRNA ha raggiunto il suo picco quattro anni fa. Nel 2018 erano già stati pubblicati decine di rapporti preclinici e clinici che dimostravano l'efficacia di queste piattaforme per diversi patogeni infettivi. Mentre la maggior parte dei primi lavori sui vaccini a mRNA era concentrata su applicazioni contro il cancro, successivamente la comunità scientifica si è spostata verso le infezioni, per cui è stata dimostrata la potenzialità e versatilità dell'mRNA [Jain 2021]. I vaccini a mRNA agiscono tramite veicolazione di frammenti di mRNA nelle cellule, le quali vengono indotte a produrre antigeni di organismi patogeni, che poi stimolano una risposta immunitaria adattativa [Pardi 2018]. L'mRNA costituente il vaccino è generalmente contenuto all'interno di nanoparticelle lipidiche, consentendo un rapido assorbimento ed espressione da parte delle cellule dell'ospite. I vaccini a mRNA presentano una forte attività immunostimolante, che può essere mediata dall'attivazione di recettori presenti sulla superficie cellulare, endosomiali e citosolici. Questa attività immunitaria può anche svolgere una funzione adiuvante e indurre l'attivazione delle cellule T e B [Pardi 2018]. I vaccini a mRNA, per loro natura, non presentano il rischio di ridotta attività a causa dell'immunità preesistente e possono essere considerati altamente sicuri [Pardi 2018]; presentano inoltre un elevato profilo di tollerabilità e possono essere usati per somministrazioni ripetute. A questi aspetti si può aggiungere l'elevato potenziale di produzione, con alte rese di trascrizione *in vitro* e l'elevata flessibilità a livello strutturale, che consente un rapido adattamento del vaccino in caso di varianti negli organismi patogeni [Kauffman 2016]. Con l'avvento della pandemia causata da SARS-CoV2, Moderna ha velocemente creato un prototipo di vaccino nei giorni in cui la sequenza del genoma del virus è stata pubblicata online. L'azienda ha poi collaborato con il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) degli Stati Uniti per condurre studi preclinici sui topi e avviare studi clinici sull'uomo, in meno di dieci settimane. BioNTech, nel marzo 2020, ha stretto una *partnership* con l'azienda farmaceutica Pfizer, e i *trial* si sono poi mossi a un ritmo record, passando dai primi test sugli esseri umani all'autorizzazione in emergenza in meno di otto mesi. Queste tempistiche sono state possibili grazie al bagaglio scientifico e tecnologico acquisito negli anni e alla elevata disponibilità di soggetti per la sperimentazione; inoltre, bisogna considerare che nel contesto della pandemia c'è stata un'eccezionale disponibilità di risorse economiche.

Con riferimento ai dati raccolti durante la campagna vaccinale contro l'infezione da SARS-CoV-2, nell'ambito degli studi comparativi di valutazione della risposta immunitaria al vaccino, i VVV e i vaccini a mRNA hanno mostrato l'induzione di risposte comparabili [Zhang 2022; Van Gils 2022].

## **b. Ambito di utilizzo dei vaccini a vettore virale**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stilato una lista di agenti virali responsabili dei principali rischi per la salute pubblica, a causa del loro potenziale di causare epidemie e pandemie [WHO - Prioritizing Diseases for Research]. Questi includono i coronavirus responsabili della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), i coronavirus responsabili della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV), i virus responsabili della febbre emorragica di Crimea-Congo, il virus Ebola, il virus Marburg, il virus responsabile della febbre di Lassa, il virus Nipah, il virus Hendra, il virus responsabile della febbre della Rift Valley, il virus Zika [Hofmeyer 2022]. Questi virus risul-

tano particolarmente problematici a causa della loro capacità di diffondersi rapidamente e causare malattie associate ad elevata morbosità e mortalità. La diagnostica e la sorveglianza nei confronti di queste malattie svolgeranno sicuramente un ruolo fondamentale nel bloccare precocemente il diffondersi di epidemie; tuttavia, i vaccini possono svolgere un ruolo chiave nel ridurre il carico di malattia nel contesto dei possibili focolai. Mentre c'è una comprensibile spinta a sviluppare "piattaforme" vaccinali flessibili in termini di adattamento alla richiesta legata all'evoluzione epidemica (ad esempio, in grado di adattarsi rapidamente all'instaurarsi di varianti negli organismi patogeni), in presenza di virus più "stabili", come i virus Ebola e Lassa, i VVV rappresentano probabilmente la soluzione più adeguata [Hofmeyer 2022].

Le epidemie di Ebola sono state storicamente sporadiche e imprevedibili in termini di dimensioni e posizione geografica [Jacob 2020] (*Figura 3*). Di conseguenza, il VVV contro l'Ebola è stato utilizzato principalmente in risposta ai focolai, vaccinando le persone a rischio di esposizione [Inungu 2019; Henao-Restrepo 2017]. Questa modalità è stata possibile grazie alla capacità dei VVV di fornire una risposta efficace e duratura in termini di protezione [Henao-Restrepo 2017].

Per il virus responsabile della febbre di Lassa, studi sull'uomo e sui modelli animali hanno mostrato che la risposta immunitaria cellulare gioca un ruolo dominante durante la risoluzione dell'infezione. Su questa base, lo sviluppo del vaccino per il virus Lassa ha incluso un *focus* sulla generazione di una potente risposta delle cellule T CD8+ [Purushotham 2017]. Poiché i VVV sono generalmente basati su virus vivi attenuati in grado di suscitare una robusta risposta cellulare, questi rappresentano uno strumento importante per l'azione protettiva contro i virus che richiedono questo tipo di risposta immunitaria, al fine di ottenere un livello ottimale di protezione.

In ultima analisi, l'elevato profilo di sicurezza e tollerabilità, insieme alla copertura di lunga durata e alla relativa facilità di gestione, dovrebbero favorire la scelta del VVV come prima opzione nell'ambito di una campagna vaccinale, in particolare in presenza di virus geneticamente "stabili" [Hofmeyer 2022].

## 2. LA PIATTAFORMA Ad26

Gli adenovirus resi incompetenti per la replicazione sono potenti induttori della risposta immunitaria cellulo-mediata e sono quindi molto utili come vettori vaccinali, in particolare per la somministrazione di vaccini anti-lentivirus e filovirus [Geisbert 2011]. Gli adenovirus possono essere classificati in sette sottogruppi (A-G), ognuno con più sierotipi [Tatsis 2004]. La maggior parte degli studi iniziali sui VVV è stata condotta utilizzando il sierotipo 5 (Ad5) grazie alla sua significativa capacità di stimolare risposte anticorpali e CD8+ [Catanzaro 2006; Cheng 2007]. Tuttavia, l'immunità pre-esistente all'Ad5 negli esseri umani può limitare l'efficacia di questo approccio. Come menzionato in precedenza, per risolvere questo problema, nel tempo sono stati sviluppati vettori alternativi. Questi includono vettori adenovirali derivati da rari sierotipi umani e vettori derivati da altri animali, come gli scimpanzé. Il sierotipo 26 (Ad26), appartenente al sottogruppo D, è stato selezionato grazie alla sua capacità di aggirare l'immunità pre-esistente ad Ad5 [Geisbert 2011; Custers 2021]. Sebbene la siero-prevalenza di Ad26 possa essere significativa in alcune popolazioni, i titoli anticorpali relativi agli anticorpi neutralizzanti Ad26 sono risultati marcatamente inferiori ai titoli anticorpali neutralizzanti rilevati per Ad5 [Abbikín 2007; Mast 2010].

### **a. Il valore dell'utilizzo della piattaforma Ad26 per i vaccini a vettore virale**

Il VVV basato su Ad26 consente di ottenere risposte immunitarie umorali e cellulari forti e durevoli (risposte delle cellule T CD8+ e CD4+) [Custers 2021]. I programmi clinici sviluppati con VVV basati su piattaforma Ad26 hanno fornito una grande quantità di dati a supporto dell'immunogenicità e dell'elevato profilo di sicurezza di questa piattaforma [Custers 2021]. In particolare, il database *AdVac* nella versione 4.0 (aggiornamento del 14 maggio 2019) contiene i dati di 3.912 partecipanti a 23 studi clinici che prevedono l'utilizzo dei VVV su piattaforma Ad26. Gli eventi avversi registrati nel database dopo la somministrazione di vaccini sono di entità lieve o moderata, con insorgenza 1-2 giorni dopo la vaccinazione e risoluzione entro 1-3 giorni [Custers 2021]. Nel complesso, le percentuali di partecipanti che hanno segnalato eventi avversi diversi da quelli espressamente richiesti, nonché eventi avversi gravi, risultano comparabili con il gruppo placebo. Come si osserva con la maggior parte

dei vaccini, gli episodi febbrili sono stati più frequenti dopo la somministrazione del vaccino, rispetto al placebo, e si sono verificati più frequentemente nei bambini piccoli. La maggior parte degli episodi febbrili sono stati di gravità lieve o moderata. Casi di piressia grave sono stati osservati con frequenza simile dopo la somministrazione del vaccino o del placebo [Custers 2021].

Nell'uomo, l'Ad26 può essere contratto in forma asintomatica o può causare sintomi di lieve entità. A seconda della zona geografica, è stato stimato che tra il 10 e il 90% della popolazione possiede anticorpi neutralizzanti Ad26 [Custers 2021; Ersching 2010; Chen 2010]. Nonostante questo, i dati raccolti ad oggi in oltre 6.000 soggetti vaccinati non hanno mostrato un impatto evidente dell'immunità pre-esistente specifica di Ad26 sulle risposte umorali o cellulari specifiche del vaccino. La presenza al basale di titoli anticorpali relativi ad anticorpi neutralizzanti Ad26, o la presenza di risposte delle cellule T mirate all'Ad26 non sono stati associati a una diminuzione delle risposte immunitarie contro l'antigene del vaccino [Custers 2021]. La risposta immunitaria indotta dai VVV a base di Ad26 può essere ulteriormente aumentata e prolungata nel tempo associando una seconda vaccinazione, diretta contro gli stessi antigeni, ma su diversa piattaforma. Ad esempio, è stato osservato che la risposta immunitaria al vaccino contro Ebola, sviluppato su piattaforma Ad26 Ad26. ZEBOV, può essere potenziata in termini di risposta umorale e cellulare associando un'altra vaccinazione basata su un differente vettore virale (Modified Vaccinia Ankara, MVA) (questo tema è ulteriormente approfondito nel paragrafo 3.a) [EMA 2020].

I VVV con piattaforma Ad26 possono essere prodotti su larga scala utilizzando linee cellulari di mammifero, fornendo quindi un sistema di produzione efficace e ad alto rendimento. Questi vaccini hanno inoltre profili di termostabilità favorevoli, compatibili con le catene di approvvigionamento.

## **b. Vaccini a vettore virale con piattaforma Ad26 nell'ambito di campagne vaccinali ad ampia scala: l'opinione degli esperti**

La malaria e la sindrome da immunodeficienza acquisita (HIV) sono due patologie per le quali l'utilizzo dei VVV con piattaforma Ad26 risulta essere promettente e di grande interesse, vista la loro rilevanza clinica [Rauch 2018]. Espandere ulteriormente il programma clinico in questi ambiti è quindi ritenuto un aspetto molto rilevante.

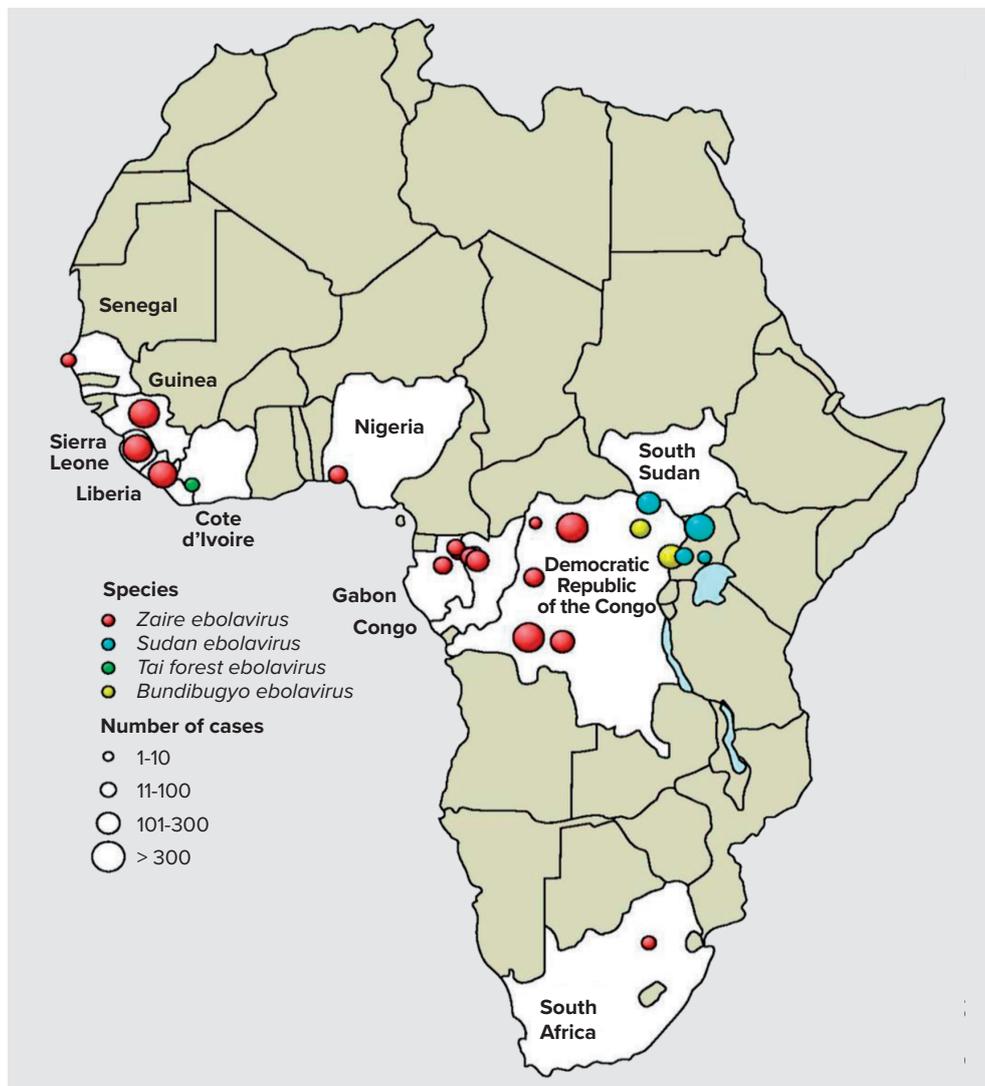
L'utilizzo dei VVV con piattaforma Ad26 è in corso di valutazione anche per il RSV. Il RSV può causare una grave malattia del tratto respiratorio inferiore nei bambini e negli anziani. Al momento, non esiste un vaccino approvato contro questa infezione [Saeland 2022]. La derivazione di una proteina di fusione (F) stabilizzata nella conformazione di pre-fusione (preF) ha dimostrato un'immunogenicità superiore nei modelli preclinici rispetto alla proteina F *wild type*, anche quando espressa da un vettore virale su base Ad26 [Saeland 2022]. Due studi clinici per la valutazione del vaccino Ad26.RSV.FA2 (in combinazione con il vaccino Ad35.RSV.FA2; FA2: proteina di fusione appartenente al ceppo RSV A2) e due studi clinici per la valutazione del vaccino Ad26.RSV.preF si sono conclusi di recente (NCT02440035, NCT02561871, NCT03339713, NCT03334695) [Custers 2021]. Secondo i dati ad ora disponibili, il vaccino Ad26.RSV.preF ha mostrato una buona efficacia nel ridurre il tasso di infezione e di malattia grave, dopo stimolazione con la proteina

RSV-A, rispetto al placebo [Sadoff 2021], suggerendo la validità della piattaforma Ad26 per lo sviluppo di un VVV contro RSV. È importante sottolineare come nella comunità scientifica la percezione della rilevanza clinica del RSV sia ancora molto ridotta, benchè, soprattutto nella popolazione anziana e con multiple co-morbilità, questo sia un problema di grande rilievo [Balasubramani 2022; Sharp 2022]. I dati in letteratura sono sporadici e su piccola scala, quindi non impattanti in particolare per quanto riguarda il contesto italiano [Pellegrinelli 2020], e riguardano soprattutto la popolazione pediatrica. Per quanto, quindi, l'utilizzo di VVV sarebbe molto utile al fine di agire in un'ottica di prevenzione, servirebbe, in prima istanza, diffondere la consapevolezza circa la rilevanza di questa patologia nell'adulto al fine di poter creare i presupposti del successo di una campagna vaccinale.

### 3. IL VACCINO A VETTORE VIRALE Ad26.ZEBOV

La malattia da virus Ebola, in passato nota come febbre emorragica da virus Ebola, è una malattia grave e spesso fatale per l'uomo. I primi focolai di Ebola si sono verificati nel 1976 in Sudan e Zaire. Da allora, ne sono seguiti più di 20, il più grande dei quali (2014-2016) si è evoluto in un'epidemia in Africa occidentale, causando la morte di oltre 11.000 persone [WHO; [publichealthintelligence.org](http://publichealthintelligence.org)] (*Figura 3*). Sebbene la vaccinazione rappresenti il mezzo più efficace per prevenire le epidemie, non esisteva un vaccino autorizzato per Ebola all'inizio dell'ultima epidemia. L'importanza di questo evento, unita alle devastanti conseguenze sia a livello umano che sanitario, hanno accelerato la messa a punto di vaccini efficaci contro la diffusione di questo virus.

Lo sviluppo dei primi vaccini anti-Ebola è iniziato nel 1980 e ha attraversato diverse fasi di sviluppo tecnologico, passando dalla formulazione di vaccini inattivati a quella di vaccini geneticamente modificati. Durante gli oltre trent'anni di studio in questo campo, sono stati identificati alcuni requisiti essenziali che il vaccino "ideale" anti-Ebola dovrebbe avere, alla luce delle caratteristiche della malattia e delle zone geografiche di maggior diffusione. Queste caratteristiche includono l'induzione di una risposta immunitaria sia cellulare che umorale, un numero di somministrazioni il più limitato possibile e l'induzione di un'immunità a lungo termine [Dolzhikova 2017]. L'uso di VVV fornisce tutte le condizioni indicate, per questa ragione l'OMS ha indicato come via più promettente nello sviluppo di un efficace vaccino anti-Ebola l'utilizzo di tale piattaforma [Dolzhikova 2017]. La maggior parte dei VVV sviluppati per Ebola si basa sull'uso di vettori ricombinanti che esprimono l'antigene GP, una glicoproteina di superficie del virus [Tomori 2021]. Tra questi, uno dei più promettenti è il vaccino Ad26.ZEBOV, un vaccino monovalente a vettore adenovirale incompetente alla replicazione che codifica la glicoproteina GP della variante Ebola Mayinga. Ad26.ZEBOV ha ottenuto l'approvazione nel 2020 dall' Agenzia Europea del Farmaco (CHMP-EMA) per l'immunizzazione attiva di individui di età pari o superiore a 1 anno a rischio di infezione da virus Ebola [Ad26.ZEBOV-GP SmPC].



**Figura 3**

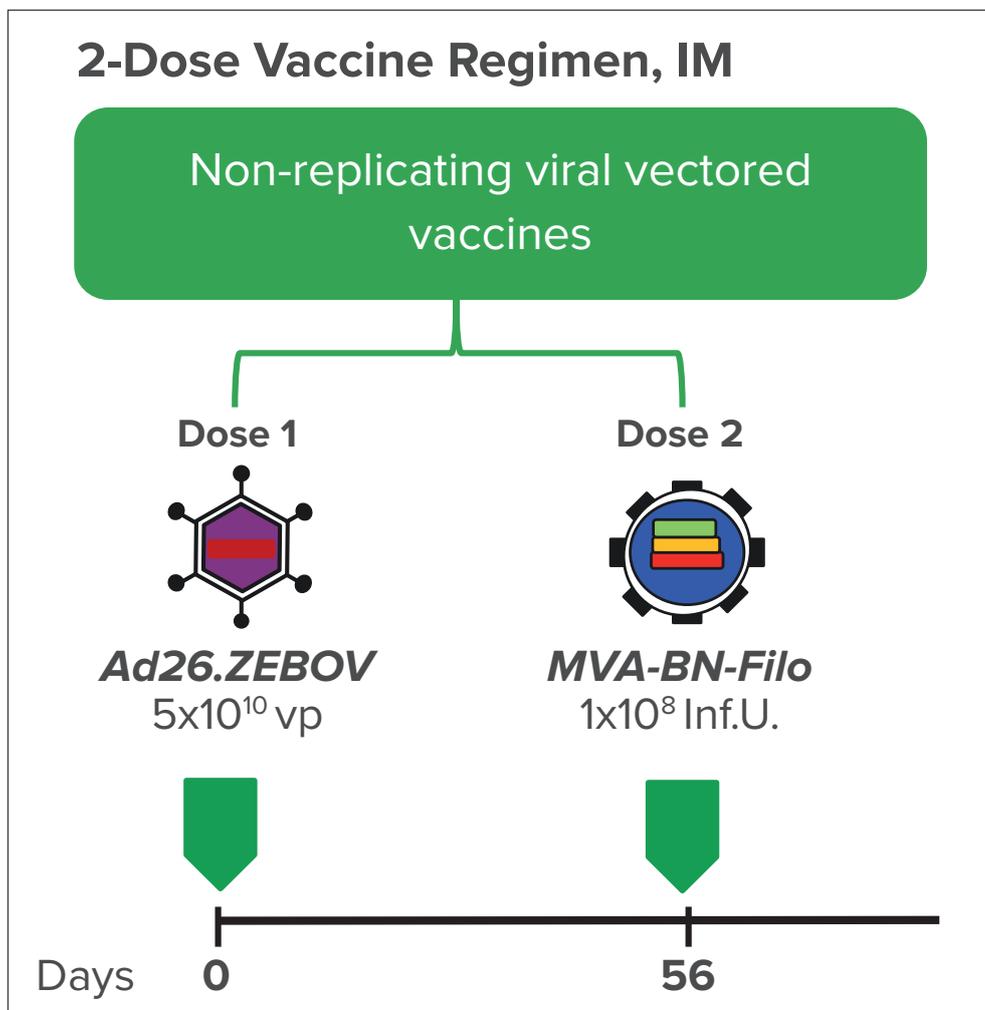
Dislocazione geografica dei focolai di Ebola che si sono verificati dal 1976 ad oggi, rappresentati in relazione alle specie di Ebola virus coinvolte e al numero di casi registrati.

## a. Il vaccino Ad26.ZEBOV nella strategia vaccinale anti-Ebola

Uno dei principali problemi riscontrati durante lo sviluppo dei vaccini anti-Ebola è la riduzione della risposta immunitaria pochi mesi dopo l'immunizzazione, osservata nei modelli preclinici [Stanley 2014]. Questo problema può essere risolto utilizzando uno schema di vaccinazione eterologa. Per questo motivo, attualmente, il protocollo vaccinale anti-Ebola approvato da EMA prevede la somministrazione di una dose di Ad26.ZEBOV, progettato per fornire un'immunità specifica contro il virus Ebola dello Zaire, per gli individui di età pari o superiore a un anno e, a distanza di circa 8 settimane, la somministrazione di una dose di vaccino MVA-BN-Filo (*modified vaccinia Ankara - Bavarian Nordic*), codificante la glicoproteina GP di Ebola delle varianti del Sudan, Marburg e Tai Forest [EMA 2020] (Figura 4). In caso di rischio imminente di esposizione a Ebola, è possibile eseguire la somministrazione di una dose *booster* con il vaccino Ad26.ZEBOV a partire dai 4 mesi successivi alla vaccinazione. Le più comuni reazioni avverse a questo protocollo vaccinale includono reazioni al sito di iniezione, artralgia, mialgia, mal di testa, febbre e affaticamento. È importante specificare che questo schema vaccinale è stato autorizzato in circostanze eccezionali e non risulta appropriato nei casi in cui risulti necessaria una protezione immediata, come nel caso di una pandemia. Questo schema vaccinale non risulta ancora approvato negli Stati Uniti.

Figura 4

Regime vaccinale anti-Ebola attualmente in uso. La somministrazione di una dose di vaccino Ad26.ZEBOV è seguita, a distanza di circa 8 settimane, dalla somministrazione di una dose di vaccino MVA-BN-Filo.



D'altra parte, la conduzione di studi randomizzati e controllati per la caratterizzazione dell'attività del vaccino anti-Ebola sarebbe fattibile solo nell'evenienza di grandi epidemie, con grandi sfide logistiche. Quando la dimostrazione dell'efficacia di un farmaco può non essere tecnicamente o eticamente fattibile, le linee guida FDA ed EMA stabiliscono che può essere utilizzato un marcatore immunologico correlato alla protezione in un modello animale adeguato (*immunobridging*), per dimostrare la probabilità di beneficio clinico sull'uomo e come base per l'approvazione regolatoria [FDA; EMA 2006]. Questa possibilità è stata sfruttata nel caso specifico della messa a punto del protocollo vaccinale contro Ebola. Nel caso di Ebola, i primati non umani (NHP) sono il modello animale più rilevante, che presenta i principali segni distintivi della febbre causata da Ebola, come le anomalie della coagulazione e i danni al fegato e ai reni [St Claire 2017]. La concentrazione di anticorpi diretti contro la glicoproteina di superficie GP, misurata dopo la somministrazione di un regime vaccinale eterologo a due dosi con Ad26.ZEBOV e MVA-BN-Filo, è stata identificata come marcatore immunologico in quanto forte predittore di sopravvivenza dopo l'infezione con il virus Ebola nelle scimmie cynomolgus (*Macaca fascicularis*) [Rozendal 2020].

Nell'ambito degli studi sui NHP, la massima efficacia protettiva (100%) è stata ottenuta con la somministrazione di Ad26.ZEBOV e MVA-BN-Filo con un intervallo di 8 settimane tra le dosi [Rozendal 2020]. Intervalli più brevi tra le due somministrazioni sono stati associati a una protezione parziale (l'immunizzazione con intervalli di 6 o 4 settimane ha portato alla protezione di 4/5

NHP e 4/7 NHP, rispettivamente). Il regime con un intervallo di 8 settimane tra le dosi, che ha conferito piena protezione, è stato inoltre associato ai più alti livelli di anticorpi diretti contro la glicoproteina di superficie GP. Sulla base di questi dati, è stato dedotto l'effetto protettivo sull'uomo del regime vaccinale Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo con somministrazioni distanziate di 8 settimane [Roosendal 2020].

Il passo successivo è stato quindi quello di misurare questo parametro immunologico sull'uomo, dopo la vaccinazione. La risposta immunitaria al regime di vaccinazione a 2 dosi somministrato in un intervallo di 8 settimane è stata valutata in 5 studi di fase II e III condotti in Europa, Africa e Stati Uniti (EBL2001, EBL2002, EBL3001, EBL3002, EBL3003) [Pollard 2021; Anywaine 2022; Bockstal 2021; Ishola 2022; Barry 2021]. In tutti gli studi, dal 98% al 100% dei partecipanti ha sviluppato una risposta anticorpale verso la proteina GP, definita come un aumento di oltre 2,5 volte della concentrazione di anticorpi rispetto al valore basale. L'intervallo tra le dosi in questi studi è stato di 8 settimane +/- 3 giorni. Mentre l'immunogenicità dei regimi vaccinali con un intervallo più lungo tra le dosi (fino a 69 settimane) era simile, i regimi vaccinali con un intervallo di 4 settimane sono risultati meno immunogenici. La risposta immunitaria al regime di vaccinazione a 2 dosi è stata valutata anche nella popolazione pediatrica (soggetti da 1 a 17 anni di età) in due studi condotti in Africa [Anywaine 2022; Afolabi 2022]. Nei due studi, dal 98% al 100% dei partecipanti ha sviluppato una risposta anticorpale. Negli stessi studi, le risposte immunitarie sono state superiori a quelle osservate negli adulti. In uno studio successivo, è stata osservata la presenza di anticorpi specifici contro la glicoproteina GP un anno dopo la vaccinazione eterologa. Questa osservazione, tuttavia, non consente di stabilire nessuna correlazione con la protezione dalla malattia [Winslow 2017].

La Tabella 1 presenta una sintesi dei principali eventi avversi riportati dopo la somministrazione dei vaccini Ad26.ZEBOV e MVA-BN-Filo nella popolazione adulta e in quella pediatrica. In generale, per entrambi i vaccini, il profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica è stato simile a quello osservato nella popolazione adulta.

**Tabella 1**

Sintesi delle principali reazioni avverse riportate dopo la somministrazione dei vaccini Ad26.ZEBOV e MVA-BN-Filo nella popolazione adulta e in quella pediatrica.

Reazioni avverse più comuni	Vaccino Ad26.ZEBOV	Vaccino MVA-BN-Filo
Popolazione Adulta	Dolore (47%), calore (24%) e gonfiore (11%) nel sito di iniezione. Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state affaticamento (46%), cefalea (45%), mialgia (36%), artralgia (24%) e brividi (23%). La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata entro 7 giorni dalla vaccinazione ed è stata di gravità da lieve a moderata e di breve durata (23 giorni).	Dolore (45%), calore (20%) e gonfiore (10%) nel sito di iniezione. Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state affaticamento (30%), mialgia (26%) e artralgia (16%). La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata entro 7 giorni dalla vaccinazione ed è stata di gravità da lieve a moderata e di breve durata (23 giorni).
Popolazione pediatrica (1-17 anni)	Dolore (24%) nel sito di iniezione. Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state affaticamento (19%), diminuzione dell'attività (16%), diminuzione dell'appetito (14%) e irritabilità (14%). La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata entro 7 giorni dalla vaccinazione, di gravità da lieve a moderata e di breve durata (14 giorni). La piressia è stata riportata più frequentemente nei bambini di età compresa tra 1 e 3 anni (11%) e tra 4 e 11 anni (12%) rispetto agli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (4%) e agli adulti (7%). La frequenza della piressia nei bambini più piccoli è stata simile a quella osservata nel gruppo di controllo attivo che riceveva un vaccino pediatrico autorizzato.	Dolore (21%) nel sito di iniezione. La reazione avversa sistemica più comune è stata l'affaticamento (11%). La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata entro 7 giorni dalla vaccinazione, di gravità da lieve a moderata e di breve durata (13 giorni). La piressia è stata riportata più frequentemente nei bambini di età compresa tra 1 e 3 anni (8%) e tra 4 e 11 anni (4%) rispetto agli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (2%) e agli adulti (4%). La frequenza della piressia nei bambini più piccoli è stata inferiore a quella osservata nel gruppo di controllo placebo.

## **b. Il valore di Ad26.ZEBOV nella strategia di boost a due anni**

La risposta immunitaria a una vaccinazione *booster* con Ad26.ZEBOV somministrata uno o due anni dopo il regime di vaccinazione primaria è stata valutata in due studi clinici (EBL2002; EBL3001) [Anywaine 2022; Ishola 2022]. La dose *booster* ha portato alla rapida attivazione di una risposta immunitaria, con un aumento da 40 a 56 volte delle concentrazioni di anticorpi entro 7 giorni. L'entità della risposta è stata simile indipendentemente dal tempo trascorso dalla vaccinazione primaria (1 o 2 anni). Questa osservazione dimostra che il regime vaccinale Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo è in grado di indurre una risposta immunitaria umorale, che potenzialmente può essere innescata dall'infezione contratta in modo spontaneo, e rappresenta un dato significativo in relazione alle considerazioni future sulla distribuzione di questo vaccino [Ishola 2022]. La vaccinazione profilattica con il regime vaccinale Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo potrebbe infatti essere presa in considerazione per una strategia a medio-lungo termine. Inoltre, come misura precauzionale, una vaccinazione di richiamo con Ad26.ZEBOV potrebbe essere considerata in previsione di un'imminente esposizione al virus Ebola [Ishola 2022].

## **c. Il confronto con il vaccino rVSV-ZEBOV: l'opinione degli esperti**

Attualmente, le due opzioni vaccinali più promettenti contro Ebola sono il vaccino Ad26.ZEBOV e il vaccino rVSV-ZEBOV [Tomori 2021]. rVSV-ZEBOV è un vaccino proteico ricombinante vivo attenuato, basato sul virus della stomatite vescicolare, che esprime il gene GP del virus Ebola dello Zaire (Kikwit 1995 strain). Il vaccino viene somministrato mediante una singola dose intramuscolare. Le reazioni avverse comuni includono reazioni al sito di iniezione, artralgia, mialgia, eruzione cutanea, mal di testa, febbre e affaticamento. Lo studio clinico STRIVE (*Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola*), uno studio combinato di fase II e III finalizzato alla valutazione della sicurezza e dell'efficacia di rVSV-ZEBOV, non ha rilevato casi di Ebola nei 7.998 partecipanti vaccinati [Conteh 2018]. In Guinea è stato condotto un altro studio in cui i contatti di un caso sospetto di Ebola sono stati vaccinati con rVSV-ZEBOV. I pazienti nel braccio di trattamento hanno ricevuto il vaccino immediatamente, mentre la vaccinazione è stata ritardata di 21 giorni nel braccio di controllo. Lo studio ha rilevato un'elevata efficacia di rVSV-ZEBOV. Nessun paziente nel braccio di trattamento immediato ha sviluppato un'infezione da Ebola 10 giorni o più dopo la randomizzazione; tuttavia, si sono verificati casi in pazienti non vaccinati nel gruppo di confronto [Henao-Restrepo 2017]. Il vaccino rVSV-EBOV è stato il primo ad essere approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel dicembre 2019 per la prevenzione dell'Ebola negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni. Successivamente, nel 2021, rVSV-ZEBOV ha ottenuto l'autorizzazione dall'EMA all'immissione in commercio, e una prequalificazione dall'OMS. Il vaccino agisce contro il virus dello Zaire, che ha causato le più grandi epidemie di Ebola fino ad oggi [CDC]. Essendo un vaccino vivo attenuato, il suo utilizzo presenta alcune limitazioni nei soggetti immunocompromessi. D'altro canto, rVSV-EBOV è un vaccino in grado di dare protezione anche dopo l'esposizione al virus, ed è questa una caratteristica importante che può superare gli svantaggi legato alla natura viva attenuata del vaccino.

#### **d. Prospettive sull'utilizzo del vaccino Ad26.ZEBOV nell'ambito di una campagna vaccinale nelle zone a rischio di *outbreak*: il parere degli esperti**

Un vaccino contro Ebola in grado di fornire una risposta immunitaria duratura nel tempo è di fondamentale importanza, sia durante le epidemie che al di fuori dei contesti di emergenza. Questo concetto è valido in particolare per le popolazioni più a rischio, come gli operatori sanitari e gli operatori umanitari, gli individui residenti in aree dove la malattia è endemica e i contatti stretti dei sopravvissuti all'Ebola, considerata l'evidenza di una prolungata dispersione del virus dai fluidi corporei con potenziale di trasmissione [Deen 2015].

Le aree geografiche in cui Ebola è presente sono note e ben definite. Di conseguenza, la campagna vaccinale dovrebbe concentrarsi in queste zone. In questo contesto, è necessario attuare una campagna vaccinale che tenga conto delle esigenze e dei limiti specifici e particolari che queste zone geografiche impongono, in quanto generalmente localizzate in paesi in via di sviluppo. Il vaccino Ad26.ZEBOV, nell'ambito del regime vaccinale a due dosi, rappresenta una promettente opzione alla luce dei dati di efficacia clinica ad ora raccolti sulla popolazione adulta e pediatrica.

## 4. IL VACCINO A VETTORE VIRALE Ad26.COVS

Il VVV Ad26.COVS è un vaccino monovalente composto da un vettore ricombinante su base Ad26 umano incompetente per la replicazione, che codifica per la sequenza completa della glicoproteina spike (S) di SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata. Durante le fasi di sviluppo del vaccino Ad26.COVS, sono stati valutati più transgeni codificanti diverse forme di S al fine di selezionare la variante con caratteristiche ottimali di stabilizzazione, espressione, immunogenicità ed efficacia nei modelli preclinici [Bos 2020]. Dopo la somministrazione del vaccino, la glicoproteina S è espressa in maniera transitoria, stimolando sia la produzione di anticorpi anti-S neutralizzanti che di anticorpi funzionali specifici, così come risposte immunitarie cellulari dirette contro l'antigene S, che contribuiscono alla protezione contro l'infezione da SARS-CoV-2. In Italia, il vaccino Ad26.COVS è autorizzato nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni. A differenza degli altri vaccini approvati finora contro SARS-CoV-2, Ad26.COVS prevede come ciclo primario una singola somministrazione. Una dose di richiamo (seconda dose) può essere somministrata almeno 2 mesi dopo la vaccinazione primaria, in accordo con le linee guida EMA e istituzionali.

### a. Efficacia clinica del vaccino Ad26.COVS

La valutazione dell'efficacia clinica di Ad26.COVS è in corso di svolgimento nell'ambito di uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto negli Stati Uniti, in Sudafrica e in diversi paesi dell'America latina (data di inizio dello studio: settembre 2020; data stimata di chiusura dello studio: marzo 2023; studio ENSEMBLE, NCT04505722). Scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di una dose singola di vaccino per la prevenzione di coronavirus disease-19 (COVID-19) in adulti di età pari o superiore a 18 anni. Lo studio ha coinvolto ad oggi più di 44.000 persone, randomizzate in parallelo in rapporto 1:1 a ricevere un'iniezione intramuscolare di Ad26.COVS o di placebo. 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 (studio ENSEMBLE, NCT04505722). Nell'analisi dei dati dello studio (data di *cut-off*: 9 luglio 2021), è stato considerato un totale di 43.788 adulti che hanno ricevuto il vaccino Ad26.COVS o

placebo. I partecipanti sono stati seguiti per una mediana di 121 giorni (intervallo: 1-284 giorni) dopo la vaccinazione. Globalmente, il 19% dei partecipanti allo studio aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 42% presentava comorbidità [Sadoff 2022]. Quattordici giorni dopo la vaccinazione, nelle persone vaccinate sono stati osservati 484 casi di COVID-19 su 19.400 a fronte dei 1.067 casi sui 19.398 del gruppo di controllo. Pertanto, l'efficacia vaccinale è risultata pari al 56% (CI, intervallo di confidenza al 95%: 51-61%) nel prevenire la malattia COVID-19 sintomatica da moderata a grave/critica [Sadoff 2022]. Dopo 28 giorni dalla vaccinazione, l'efficacia osservata nel prevenire la malattia COVID-19 sintomatica da moderata a grave/critica è stata del 53% (CI al 95%: 47-58%; 433 casi su 19.113 tra le persone vaccinate, 883 casi su 18.924 nel gruppo placebo) [Sadoff 2022]. A 14 giorni dalla vaccinazione, si sono verificati 56 casi severi nel gruppo dei soggetti vaccinati e 205 casi nel gruppo di controllo (efficacia 73%, CI al 95% 64-81%, nel prevenire la malattia grave/critica), mentre dopo 28 giorni si sono verificati 46 casi nel gruppo vaccinato e 176 nel gruppo placebo (efficacia 75%, CI al 95%: 65-82%, nel prevenire la malattia grave/critica) [Sadoff 2022]. L'efficacia è stata pari al 76% (CI al 95% valutato 28 giorni dopo la vaccinazione: 54-88%) nel prevenire le forme di COVID-19 che richiedono intervento medico o ospedalizzazione e dell'83% (CI al 95% valutato 28 giorni dopo la vaccinazione: 40-97%) nel prevenire il decesso causato da COVID-19 [Sadoff 2022]. Complessivamente, l'efficacia del vaccino è stata simile nei diversi gruppi analizzati in base a età, presenza di comorbidità, sesso ed etnia [Sadoff 2022]. La protezione contro l'infezione da SARS-CoV-2 in seguito al vaccino con Ad26.COVS2 è stata osservata per un periodo pari o superiore a sei mesi [Sadoff 2022]. Ulteriori studi hanno evidenziato la durata delle risposte immunitarie umorali e cellulari fino a 8 mesi dopo la vaccinazione con Ad26.COVS2, con un aumento delle risposte anticorpali neutralizzanti dirette verso diverse varianti SARS-CoV-2 nel tempo, anche dopo una singola somministrazione [Liu 2022; Barouch 2021].

Nell'ambito degli studi clinici, la maggior parte delle reazioni avverse segnalate è stata di severità lieve o moderata e solitamente gli eventi si sono risolti entro pochi giorni dalla vaccinazione.

Nella maggior parte dei casi si è trattato di febbre, reazioni locali in sede di iniezione e stanchezza/astenia, seguiti da cefalea, mialgie e artralgie. Le reazioni avverse, che sono comunemente previste con la somministrazione di un vaccino, sono state generalmente meno frequenti e più lievi nei partecipanti con più di 65 anni [Sadoff 2022]. Rari effetti indesiderati (che si sono verificati in meno di 1 su 1.000 persone) sono stati l'ipersensibilità (allergia) e reazioni allergiche cutanee (orticaria). Le reazioni avverse gravi sono state molto rare [Sadoff 2022].

## **b. Il ruolo del vaccino Ad26.COVS2 nell'ambito della campagna vaccinale anti COVID-19**

Sulla base dei dati di sicurezza ed efficacia clinica, il Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC) di EMA ha ritenuto i benefici del vaccino Ad26.COVS2 superiori ai rischi e ha confermato l'autorizzazione per tutta la popolazione con età pari o superiore ai 18 anni [ema.europa.eu].

Nell'ambito della campagna vaccinale anti COVID-19, una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da emorragia, è stata osservata molto raramente in seguito alla vaccinazione con Ad26.COVS2

[Aifa.gov]. Ciò include casi severi di trombosi venosa in sedi insolite, come trombosi del seno venoso cerebrale e trombosi venosa splancnica, nonché trombosi arteriosa associata a trombocitopenia, con possibile esito fatale. Questi casi si sono verificati nelle prime tre settimane successive alla vaccinazione, principalmente in donne di età inferiore a 60 anni. Questa condizione clinica è stata segnalata molto raramente: secondo EMA, quindi, i benefici complessivi del vaccino nella prevenzione del COVID-19, nella riduzione di ricoveri e decessi associati, continuano a superare i rischi degli effetti indesiderati.

Con la circolare del 21 aprile 2021, il Ministero della Salute ha raccomandato che il vaccino Ad26.COVS fosse *preferenzialmente* somministrato a persone di età pari o superiore a 60 anni, a causa del rischio elevato di malattia grave e letale che comporta la necessità di una protezione prioritaria [salute.gov - 1]. In una seguente circolare, datata 18 giugno 2021, il Ministero ha inoltre previsto la possibilità che si determinino alcune situazioni in cui risulti vantaggiosa una singola somministrazione e nelle quali, in assenza di altre opzioni, il vaccino Ad26.COVS andrebbe preferenzialmente utilizzato, previo parere del Comitato Etico territorialmente competente, in soggetti di età inferiore a 60 anni [salute.gov - 2]. Per esempio, è il caso di campagne vaccinali specifiche per popolazioni non stanziali e/o caratterizzate da elevata mobilità lavorativa e, più in generale, per i cosiddetti gruppi di popolazione difficili da raggiungere. In queste circostanze, considerate le criticità relative alla logistica e alle tempistiche della somministrazione di un ciclo vaccinale a due dosi, il rapporto rischi/benefici della somministrazione del vaccino Ad26.COVS in soggetti al di sotto dei 60 anni potrebbe risultare favorevole [epicentro.iss.it].

### **c. Il ruolo del vaccino Ad26.COVS nella strategia di boost eterologa e nell'ambito di un'eventuale prossima strategia di boosting: l'opinione degli esperti**

Attualmente sono in corso numerosi studi clinici mirati alla valutazione di diverse combinazioni e schemi vaccinali per definire la miglior strategia di potenziamento (*boosting*) della copertura vaccinale contro l'infezione da SARS-CoV-2 (COV-Boost study, Munro 2021; Mix & Match study, Atmar 2021; COV2008 study). I dati suggeriscono che il potenziamento della copertura vaccinale è maggiore se vengono combinati tra loro vaccini di diversa natura (*booster* eterologo) e che nella definizione delle diverse combinazioni sono utilizzabili tutti i vaccini COVID-19 attualmente approvati, poiché con tutte le combinazioni è stato osservato un aumento marcato delle risposte anticorpali e cellulo-mediate negli individui vaccinati da 4 a 6 mesi prima, indipendentemente dall'età [Munro 2021; Liu 2021; Lv 2022]. La sequenza di vaccinazione influisce in ogni caso sul livello degli anticorpi. La combinazione eterologa VVV/vaccino a mRNA è generalmente più immunogenica rispetto alla sequenza opposta (dose *booster* con VVV), tuttavia questa evidenza è da verificare in modo più approfondito [EMA Europa]. Resta inoltre da indagare quale sia la durata della risposta immunitaria in seguito al *booster*. A questo scopo, sarà molto utile implementare studi di *follow-up*.

Nell'ambito dello studio di fase I/II Mix & Match, la strategia di *boosting* eterologo con Ad26.COVS ha mostrato un aumento più marcato nelle risposte immunitarie umorali (incremento di 41 volte vs 17 volte con lo schema omo-

logo) e cellulari (incremento di 5.5 volte nella percentuale di cellule T CD8+ specifiche vs incremento di 1.4 volte con lo schema omologo) verso la variante SARS-CoV-2 Omicron dopo 4 settimane, negli individui vaccinati almeno 6 mesi prima con vaccino BNT162b2 (vaccino a mRNA), rispetto allo schema di *boosting* omologo [Atmar 2021]. Bisogna specificare che, soprattutto dal punto di vista della sicurezza, il ridotto numero di partecipanti (50 soggetti per gruppo sperimentale) e il ridotto periodo di *follow-up* rappresentano dei limiti dello studio.

Nonostante questo, le evidenze a disposizione suggerirebbero quindi che il *boosting* eterologo effettuato utilizzando un VVV sia in grado di dare una risposta potenziata, ma anche in questo caso la pianificazione di studi *ad hoc* e i dati di *follow-up* saranno fondamentali per una completa ed esaustiva valutazione di questa strategia.

L'analisi dei dati a disposizione relativamente all'efficacia e sicurezza delle diverse opzioni vaccinali attualmente disponibili sarà fondamentale in previsione di un'eventuale prossima strategia di *boosting*. È utile specificare che l'autorizzazione iniziale di tutti i vaccini utilizzati durante la campagna vaccinale si è basata su analisi *ad interim* degli studi clinici di fase 3 in corso, con un *follow-up* mediano di 2 mesi. In questi studi, l'efficacia iniziale complessiva nella prevenzione dell'infezione sintomatica è risultata pari a circa il 95% per i vaccini a mRNA, al 74% per il vaccino su base adenovirale ChAdOx1e (AZD1222) e al 67% per il vaccino Ad26.COVS [Polack 2020; Baden 2021; Sadoff 2021; Falsey 2021]. I dati hanno indicato inoltre una riduzione della protezione del vaccino contro le forme gravi della malattia nei 6 mesi successivi alla vaccinazione, indipendentemente dalla tipologia [OMS, dichiarazione provvisoria sulle dosi booster]. I profili di sicurezza dei diversi vaccini si sono dimostrati sovrapponibili [Polack 2020; Baden 2021; Sadoff 2021; Falsey 2021].

Partendo da questi presupposti, i dati a disposizione potrebbero in ogni caso supportare l'utilizzo del vaccino Ad26.COVS come prima opzione nell'ambito delle prossime campagne vaccinali, grazie alla durata della risposta immunitaria relativa alla prima somministrazione (fino a 8 mesi), che può essere utile ad "aggirare" il problema della scarsa aderenza alle dosi vaccinali di richiamo e a raggiungere una maggior copertura vaccinale soprattutto in quei paesi dove la copertura vaccinale con ciclo primario è bassa [Barouch 2021; salute.gov – 2].

In linea teorica, nell'ottica di una gestione meno complessa della pandemia, a questo fattore si aggiunge la maggior facilità di gestione dei VVV, che non richiede la disponibilità di una catena del freddo per le fasi di trasporto e conservazione. Inoltre, per loro natura, i VVV sono associati ad una relativa rapidità di produzione.

Nella realtà della pratica clinica attuale, tuttavia, il vaccino Ad26.COVS dovrà recuperare un importante *gap* comunicativo e gestionale al fine di tornare ad essere considerato come una opzione equivalente ai vaccini a mRNA. Ad esempio, relativamente al vaccino Ad26.COVS, l'iniziale indicazione alla mono-somministrazione ha destato molte perplessità tra i "non addetti ai lavori", dovuta soprattutto alla confusione generata da una errata comunicazione in una situazione di emergenza. La scelta della mono-somministrazione però si era basata su studi preliminari, che hanno mostrato come una singola dose di vaccino fosse sufficiente a garantire una copertura duratura nel tempo. Que-

sto aspetto, che rappresenta un grande vantaggio a livello di applicabilità del vaccino su larga scala, sembrerebbe avere avuto paradossalmente un effetto penalizzante durante la campagna vaccinale. Inoltre, una non adeguata comunicazione mediatica legata in particolare ai dati di sicurezza relativi all'altra opzione vaccinale anti-COVID-19 su base adenovirale (AZD1222, vaccino su base adenovirale ChAdOx1) ha generato confusione nella popolazione, portando all'assimilazione dei due vaccini e quindi all'assunzione di equivalenza in termini di reazioni ed eventi avversi. Un lavoro mirato di produzione e condivisione di nuovi dati risulterà quindi fondamentale per caratterizzare ed evidenziare le differenze fra i profili di sicurezza del vaccino Ad26.COV2.S e AZD1222, soprattutto circa le problematiche trombotiche e le piastrinopenie, ed evitare che i due prodotti continuino erroneamente a venire assimilati l'uno all'altro.

In ultima analisi, la produzione di nuovi dati, soprattutto relativi al *follow-up* degli studi esistenti, sarà utile per la diffusione di informazioni basate sulle evidenze scientifiche e per chiarire le differenze tra le diverse classi di vaccini. Tuttavia, il lavoro di sviluppo clinico e di produzione di dati scientifici non sarà probabilmente sufficiente. Sarà, infatti, fondamentale eseguire un accurato lavoro di comunicazione su più livelli (istituzionale, classe medica e opinione pubblica) riguardo il livello di sicurezza e tollerabilità al fine di ricontestualizzare il ruolo dei VVV all'interno dell'attuale panorama vaccinale [Cascini 2022; Cadeddu 2021]. In questa fase, la classe medica nella sua interezza, e soprattutto il medico di medicina generale, deve essere considerata una parte attiva nell'attività di corretta informazione in merito alle opzioni vaccinali disponibili [decreto 12 marzo 2021; piano vaccinale anti-COVID-19]. Inoltre, con particolare riferimento al vaccino Ad26.COV2.S, sarà utile sottolineare il lavoro di ricerca e caratterizzazione della piattaforma Ad26 condotto fino ad oggi durante la messa a punto del vaccino anti-Ebola Ad26.ZEBOV. Proprio tale lavoro, di fatto, ha consentito in tempi decisamente rapidi di rendere disponibile Ad26.COV2.S in un momento storico di grande emergenza. È importante, inoltre, che la diffusione di questi studi sia ulteriormente utilizzata come testimonianza atta ad evidenziare la solidità a livello clinico della piattaforma Ad26.

## 5. CONCLUSIONI

Grazie alla loro versatilità, i vettori virali rappresentano uno strumento prezioso e alternativo per lo sviluppo dei vaccini. Inoltre, il progresso nelle conoscenze in ambito biotecnologico a cui si è assistito negli ultimi anni ha consentito di ottimizzare ulteriormente il loro sviluppo, al fine di ottenere una risposta immunitaria efficace e duratura.

In Europa, la somministrazione nell'uomo dei VVV inizia con il vaccino anti-Ebola che rappresenta, attualmente, l'unica tipologia di vaccino approvato sia dall'EMA che dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per questa patologia [Ad26.ZEBOV-GP SmPC].

Un punto di svolta, e allo stesso tempo critico, nella storia del VVV è sicuramente rappresentato dalla pandemia di COVID-19. Nell'ambito di questa emergenza sanitaria, l'opinione pubblica italiana ha percepito e classificato i VVV come "vaccini di Serie B". Questo è avvenuto a causa delle enormi problematiche di comunicazione mediatica (soprattutto riguardanti gli aspetti della sicurezza), che hanno creato un alone negativo sull'intera classe di vaccini [Cascini 2021]. Il comparto regolatorio, e il momento di incertezza vissuto in una pandemia e verso una malattia ancora sconosciuta, hanno inoltre contribuito a rafforzare l'immagine negativa dei VVV, sia presso l'opinione pubblica che presso la comunità scientifica.

Tuttavia, è importante sottolineare che i dati relativi ai profili di efficacia e sicurezza dei vaccini anti-SARS-CoV-2 attualmente disponibili sembrano essere sovrapponibili [Polack 2020; Baden 2021; Sadoff 2021; Falsey 2021]. Pertanto, per quanto i vaccini a mRNA sembrano essere associati a una maggiore flessibilità durante la fase di produzione e, quindi, ad una maggior capacità di adattamento a eventuali varianti del virus, la buona efficacia dei VVV (intesa come percentuale di copertura dalla malattia) e la loro maneggevolezza sono dei vantaggi tutt'ora riconosciuti e che potrebbero essere considerati nell'ottica di una organizzazione non emergenziale di una futura campagna vaccinale anti SARS-CoV-2, o di altre campagne vaccinali. In quest'ottica, almeno teoricamente, si potrebbe valutare la possibilità di recuperare il valore del VVV nel contesto di un *booster* vaccinale eterologo. All'atto pratico, tale azione pone alcune sfide a diversi livelli. Al fine di un recupero di immagine, infatti, risulterà importante continuare a condurre studi comparativi fra i VVV e i vaccini a mRNA e incrementare la produzione di dati e analisi, con l'obiettivo di chiarire i dubbi relativi al confronto tra queste due classi di vaccini. L'attuale clima di

pregiudizio rispetto ai VVV e la fase della pandemia in cui viviamo oggi implicano, inoltre, la necessità di investire in modo importante sulla comunicazione a vari livelli (popolazione generale, classe medica, istituzioni). Queste azioni sono da affrontare con la consapevolezza che i VVV rappresentano una valida alternativa terapeutica che consentirebbe l'implementazione di una campagna vaccinale organizzativamente più facile.

Nel prossimo futuro, i VVV potranno trovare applicazione per diverse patologie (Ebola, RSV, sindrome da immunodeficienza acquisita - HIV, filovirus, Zika, malaria e HPV). Per queste patologie, infatti, i VVV con piattaforma Ad26 sono attualmente in fase di valutazione nell'ambito di diversi studi clinici in diverse popolazioni (adulti, anziani, bambini, neonati, donne in gravidanza, soggetti positivi per HIV) [Custers 2021]. In particolare, lo sviluppo di un vaccino anti-RSV risulta essere un ambito di grande potenzialità per i VVV. I dati relativi agli studi clinici ad ora conclusi hanno mostrato che il vaccino Ad26.RSV.preF ha una buona efficacia nel ridurre il tasso di infezione e di malattia grave rispetto al placebo [Sadoff 2021]. Ulteriori studi in questo contesto sono ancora in corso. I dati disponibili relativi allo studio CYPRESS (NCT03982199), in cui sono stati arruolati 5.800 soggetti di età pari o maggiore di 65 anni, hanno mostrato che la somministrazione del vaccino Ad26.RSV.preF, in concomitanza alla somministrazione della proteina RSV pre-F, si associa a una riduzione dell'insorgenza di patologie del tratto respiratorio, con un profilo di sicurezza paragonabile a quanto mostrato in precedenti studi [Sadoff 2021].

Questa esperienza può rappresentare un'ulteriore testimonianza del valore della piattaforma Ad26 nell'ambito della progettazione di nuovi vaccini e, in particolare, questi risultati supportano ulteriormente la validità della piattaforma Ad26 per lo sviluppo di un VVV contro RSV.

## 6. ABBREVIAZIONI

BCR: B-cell receptor, recettore delle cellule B

COVID-19: Coronavirus disease-19

EMA: european medicines agency, agenzia europea del farmaco

FDA: food and drug administration

HIV: human immunodeficiency virus, virus dell'immunodeficienza umana

HPV: human papilloma virus, virus del papilloma umano

IFN: interferone

MHC: major histocompatibility complex, complesso maggiore di istocompatibilità

NHP: non human primates, primati non umani

NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Disease

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

RSV: respiratory syncytial virus, virus respiratorio sinciziale

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus-2

TLR: toll-like receptor

VVV: vaccino a vettore virale

WHO: World Health Organization

## 7. BIBLIOGRAFIA

- Abbink P, Lemckert AAC, Ewald BA, Lynch DM, Denholtz M, Smits S, et al. Comparative seroprevalence and immunogenicity of six rare serotype recombinant adenovirus vaccine vectors from subgroups B and D. *J Virol*. 2007 May;81(9):4654–63.
- Ad26.ZEBOV-GP SmPC - Janssen Cilag International NV. Zabdeno (Ad26.ZEBOV-GP [recombinant]). Summary of Product Characteristics. July 2020  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zabdeno-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zabdeno-epar-product-information_en.pdf)
- Afolabi MO, Ishola D, Manno D, Keshinro B, Bockstal V, Rogers B, Owusu-Kyei K, Serry-Bangura A, Swaray I, Lowe B, Kowuor D, Baiden F, Mooney T, Smout E, Köhn B, Otieno GT, Jusu M, Foster J, Samai M, Deen GF, Larson H, Lees S, Goldstein N, Gallagher KE, Gaddah A, Heerwegh D, Callendret B, Luhn K, Robinson C, Greenwood B, Leyssen M, Douoguih M, Leigh B, Watson-Jones D; EBL3001 study group. Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):110-122. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00128-6. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34529962.
- Anywaine Z, Barry H, Anzala O, Mutua G, Sirima SB, Eholie S, Kibuuka H, Bétard C, Richert L, Lacabaratz C, McElrath MJ, De Rosa SC, Cohen KW, Shukarev G, Katwera M, Robinson C, Gaddah A, Heerwegh D, Bockstal V, Luhn K, Leyssen M, Thiébaud R, Douoguih M; EBL2002 Study group. Safety and immunogenicity of 2-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccination in children and adolescents in Africa: A randomised, placebo-controlled, multicentre Phase II clinical trial. *PLoS Med*. 2022 Jan 11;19(1):e1003865. doi: 10.1371/journal.pmed.1003865.
- Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Oct [cited 2022 Jun 8]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.10.10.21264827>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COVS.2 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):951–3.
- Barry H, Mutua G, Kibuuka H, Anywaine Z, Sirima SB, Meda N, Anzala O, Eholie S, Bétard C, Richert L, Lacabaratz C, McElrath MJ, De Rosa S, Cohen KW, Shukarev G, Robinson C, Gaddah A, Heerwegh D, Bockstal V, Luhn K, Leyssen M, Douoguih M, Thiébaud R; EBL2002 Study group. Safety and immunogenicity of 2-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccination in healthy and HIV-infected adults: A randomised, placebo-controlled Phase II clinical trial in Africa. *PLoS Med*. 2021 Oct 29;18(10):e1003813. doi: 10.1371/journal.pmed.1003813. PMID: 34714820; PMCID: PMC8555783.
- Balasubramani, G. K., Nowalk, M. P., Eng, H., & Zimmerman, R. K. (2022). Estimating the burden of adult hospitalized RSV infection using local and state data - methodology. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 18(1), 1958610.  
<https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1958610>
- Bin Umair M, Akusa FN, Kashif H, Seerat-E-Fatima null, Butt F, Azhar M, et al. Viruses as tools in gene therapy, vaccine development, and cancer treatment. *Arch Virol*. 2022 Jun;167(6):1387–404.
- Bockstal V, Gaddah A, Goldstein N, Shukarev G, Bart S, Luhn K, Robinson C, Anumendem D, Leyssen M, Douoguih M. Assessments of different batches and dose levels of a two-dose Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo vaccine regimen. *NPJ Vaccines*. 2021 Dec 20;6(1):157. doi: 10.1038/s41541-021-00402-8.
- Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkers MJG, Hardenberg G, Wegmann F, et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines*. 2020;5:91.
- Burton DR, Poignard P, Stanfield RL, Wilson IA. Broadly neutralizing antibodies present new prospects to counter highly antigenically diverse viruses. *Science*. 2012 Jul 13;337(6091):183-6. doi: 10.1126/science.
- Cadeddu C, Sapienza M, Castagna C, Regazzi L, Paladini A, Ricciardi W, Rosano A. Vaccine Hesitancy and Trust in the Scientific Community in Italy: Comparative Analysis from Two Recent Surveys. *Vaccines (Basel)*. 2021 Oct 19;9(10):1206. doi: 10.3390/vaccines9101206.
- Cascini F, Pantovic A, Al-Ajlouni Y, Failla G, Ricciardi W. Attitudes, acceptance and hesitancy among the general population worldwide to receive the COVID-19 vaccines and their contributing factors: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct;40:101113. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101113.

- Catanzaro AT, Koup RA, Roederer M, Bailer RT, Enama ME, Moodie Z, et al. Phase 1 safety and immunogenicity evaluation of a multiclade HIV-1 candidate vaccine delivered by a replication-defective recombinant adenovirus vector. *J Infect Dis*. 2006 Dec 15;194(12):1638–49.
- Cascini F, Pantovic A, Al-Ajlouni YA, Failla G, Puleo V, Melnyk A, Lontano A, Ricciardi W. Social media and attitudes towards a COVID-19 vaccination: A systematic review of the literature. *EClinicalMedicine*. 2022 Jun;48:101454. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101454.
- CDC - Centers for Diseases Control and Prevention: Viral Hemorrhagic Fevers (VHFs): Ebola (Ebola Virus Disease). National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. 2020. [www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/index.html](http://www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/index.html)
- Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol*. 2010 Feb;84(3):1289–301.
- Cheng C, Gall JGD, Kong W pui, Sheets RL, Gomez PL, King CR, et al. Mechanism of ad5 vaccine immunity and toxicity: fiber shaft targeting of dendritic cells. *PLoS Pathog*. 2007 Feb;3(2):e25.
- Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- Custers J, Kim D, Leyssen M, Gurwith M, Tomaka F, Robertson J, et al. Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine*. 2021 May 21;39(22):3081–101.
- Deen GF, Broutet N, Xu W, Knust B, Sesay FR, McDonald SLR, et al. Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors - Final Report. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1428–37.
- Dolzhikova IV, Tokarskaya EA, Dzharullaeva AS, Tukhvatulin AI, Shcheplyakov DV, Voronina OL, et al. Virus-Vectored Ebola Vaccines. *Acta Naturae*. 2017 Sep;9(3):4–11.
- Ema.europa.eu - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>
- [Ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations_en.pdf)
- EMA 2020 – available at <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-25-28-may-2020>
- EMA 2006. Conditional Marketing Authorisation (EMA, 2006). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
- Ersching J, Hernandez MIM, Cezarotto FS, Ferreira JDS, Martins AB, Switzer WM, et al. Neutralizing antibodies to human and simian adenoviruses in humans and New-World monkeys. *Virology*. 2010 Nov;407(1):1–6.
- Excler JL, Kim JH. Novel prime-boost vaccine strategies against HIV-1. *Expert Review of Vaccines*. 2019 Aug 3;18(8):765–79.
- Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, Neuzil KM, Hahn W, Hunt J, Mulligan MJ, McEvoy C, DeJesus E, Hassman M, Little SJ, Pahud BA, Durbin A, Pickrell P, Daar ES, Bush L, Solis J, Carr QO, Oyedele T, Buchbinder S, Cowden J, Vargas SL, Guerreros Benavides A, Call R, Keefer MC, Kirkpatrick BD, Pullman J, Tong T, Brewinski Isaacs M, Benkeser D, Janes HE, Nason MC, Green JA, Kelly EJ, Maaske J, Mueller N, Shoemaker K, Takas T, Marshall RP, Pangalos MN, Villafana T, Gonzalez-Lopez A; AstraZeneca AZD1222 Clinical Study Group. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2348–2360. doi: 10.1056/NEJMoa2105290.
- Decreto 12 marzo 2021: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=79430>
- Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature*. 2021 Sep;597(7876):318–324. doi: 10.1038/d41586-021-02483-w.
- FDA. Product Development Under the Animal Rule (FDA, 2015). <https://www.fda.gov/media/88625/download>
- Geisbert TW, Bailey M, Hensley L, Asiedu C, Geisbert J, Stanley D, et al. Recombinant adenovirus serotype 26 (Ad26) and Ad35 vaccine vectors bypass immunity to Ad5 and protect nonhuman primates against ebolavirus challenge. *J Virol*. 2011 May;85(9):4222–33.
- Ghaffari-Nazari H, Tavakkol-Afshari J, Jaafari MR, Tahaghoghi-Hajghorbani S, Masoumi E, Jalali SA. Improving Multi-Epitope Long Peptide Vaccine Potency by Using a Strategy that Enhances CD4+ T Help in BALB/c Mice. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142563.
- Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):505–18.
- Hensley SE, Cun AS, Giles-Davis W, Li Y, Xiang Z, Lasaro MO, et al. Type I Interferon Inhibits Antibody Responses Induced by a Chimpanzee Adenovirus Vector. *Molecular Therapy*. 2007 Feb;15(2):393–403.

- Hofmeyer KA, Bianchi KM, Wolfe DN. Utilization of Viral Vector Vaccines in Preparing for Future Pandemics. *Vaccines (Basel)*. 2022 Mar 12;10(3):436.
- Inungu J, Iheduru-Anderson K, Odio OJ. Recurrent Ebolavirus disease in the Democratic Republic of Congo: update and challenges. *AIMS Public Health*. 2019;6(4):502–13.
- Ishola D, Manno D, Afolabi MO, Keshinro B, Bockstal V, Rogers B, et al. Safety and long-term immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Sierra Leone: a combined open-label, non-randomised stage 1, and a randomised, double-blind, controlled stage 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):97–109.
- Jacob ST, Crozier I, Fischer WA, Hewlett A, Kraft CS, Vega MA de L, et al. Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 20;6(1):13.
- Jain S, Venkataraman A, Wechsler ME, Peppas NA. Messenger RNA-based vaccines: Past, present, and future directions in the context of the COVID-19 pandemic. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Dec;179:114000. doi: 10.1016/j.addr.2021.114000. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34637846.
- Jordan E, Lawrence SJ, Meyer TPH, Schmidt D, Schultz S, Mueller J, et al. Broad Antibody and Cellular Immune Response From a Phase 2 Clinical Trial With a Novel Multivalent Poxvirus-Based Respiratory Syncytial Virus Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021 Mar 29;223(6):1062–72.
- Kauffman KJ, Webber MJ, Anderson DG. Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics. *J Control Release*. 2016 Oct 28;240:227–34.
- Kremer EJ. Pros and Cons of Adenovirus-Based SARS-CoV-2 Vaccines. *Mol Ther*. 2020 Nov 4;28(11):2303–4.
- Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*. 2021 Feb 22;6(1):28.
- Liu J, Chandrashekar A, Sellers D, Barrett J, Jacob-Dolan C, Lifton M, et al. Vaccines elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 Omicron. *Nature*. 2022 Mar 17;603(7901):493–6.
- Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021 Sep 4;398(10303):856–69.
- Lv J, Wu H, Xu J, Liu J. Immunogenicity and safety of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine: a systematic review. *Infect Dis Poverty*. 2022 May 13;11(1):53.
- Mahony, T.J. (2021). The Role of Adjuvants in the Application of Viral Vector Vaccines. In: Vanniasinkam, T., Tikoo, S.K., Samal, S.K. (eds) *Viral Vectors in Veterinary Vaccine Development*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-51927-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-51927-8_4)
- Malone, R. W. *Focus* 11, 61–66 (1989).
- Malonis RJ, Lai JR, Vergnolle O. Peptide-Based Vaccines: Current Progress and Future Challenges. *Chem Rev*. 2020 Mar 25;120(6):3210–29.
- Mast TC, Kierstead L, Gupta SB, Nikas AA, Kallas EG, Novitsky V, et al. International epidemiology of human pre-existing adenovirus (Ad) type-5, type-6, type-26 and type-36 neutralizing antibodies: correlates of high Ad5 titers and implications for potential HIV vaccine trials. *Vaccine*. 2010 Jan 22;28(4):950–7.
- McCann N, O'Connor D, Lambe T, Pollard AJ. Viral vector vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2022 May 24;77:102210.
- Moss B, Smith GL, Gerin JL, Purcell RH. Live recombinant vaccinia virus protects chimpanzees against hepatitis B. *Nature*. 1984 Sep;311(5981):67–9.
- Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021 Dec;398(10318):2258–76.
- Muhammad-Abbas Conteh, Susan T Goldstein, Haja R Wurie, Jane Gidudu, Durodami Radcliffe Lisk, Rosalind J Carter, Jane F Seward, Lee M Hampton, David Wang, Lauren E Andersen, Melissa Arvay, Stephanie J Schrag, Peter Dawson, Augustin E Fombah, Carey R Petrie, Daniel R Feikin, James B W Russell, Robert Lindblad, S A S Kargbo, Mohamed Samai, Barbara E Mahon, Clinical Surveillance and Evaluation of Suspected Ebola Cases in a Vaccine Trial During an Ebola Epidemic: The Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine Against Ebola, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 217, Issue suppl\_1, 15 June 2018, Pages S33–S39, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy061>
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Apr;17(4):261–79.
- Pellegrinelli L, Galli C, Bubba L, Cereda D, Anselmi G, Binda S, Gramegna M, Pariani E. Respiratory syncytial virus in influenza-like illness cases: Epidemiology and molecular analyses of four consecutive winter seasons (2014-2015/2017-2018) in Lombardy (Northern Italy). *J Med Virol*. 2020 Apr 21. doi: 10.1002/jmv.25917.
- Piano vaccinale anti COVID: [https://www.governo.it/sites/governo.it/files/210313\\_Piano\\_Vaccinale\\_marzo\\_2021\\_1.pdf](https://www.governo.it/sites/governo.it/files/210313_Piano_Vaccinale_marzo_2021_1.pdf)

- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- Pollard AJ, Launay O, Lelievre JD, Lacabaratz C, Grande S, Goldstein N, Robinson C, Gaddah A, Bockstal V, Wiedemann A, Leyssen M, Luhn K, Richert L, Bétard C, Gibani MM, Clutterbuck EA, Snape MD, Levy Y, Douoguih M, Thiebaut R; EBOVAC2 EBL2001 study group. Safety and immunogenicity of a two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Europe (EBOVAC2): a randomised, observer-blind, participant-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Apr;21(4):493-506. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30476-X.
- [publichealthintelligence.org/content/chronology-ebola-virus-disease-outbreaks-1976-2014#:~:text=The%20first%20outbreak%20of%20Ebola,occured%20in%20multiples%20African%20countries](https://publichealthintelligence.org/content/chronology-ebola-virus-disease-outbreaks-1976-2014#:~:text=The%20first%20outbreak%20of%20Ebola,occured%20in%20multiples%20African%20countries)
- Purushotham J, Lambe T, Gilbert SC. Vaccine platforms for the prevention of Lassa fever. *Immunol Lett.* 2019 Nov;215:1–11.
- Quinn KM, Zak DE, Costa A, Yamamoto A, Kastenmuller K, Hill BJ, et al. Antigen expression determines adenoviral vaccine potency independent of IFN and STING signaling. *J Clin Invest.* 2015 Mar 2;125(3):1129–46.
- Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018 Sep 19;9:1963. doi: 10.3389/fimmu.2018.01963.
- Roozendaal R, Hendriks J, van Efferterre T, Spiessens B, Dekking L, Solfrosi L, et al. Nonhuman primate to human immunobridging to infer the protective effect of an Ebola virus vaccine candidate. *npj Vaccines.* 2020 Dec;5(1):112.
- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S. *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):847–60.
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 May 13;384(19):1824–35.
- Salute.gov - 1: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79916&parte=1%20&serie=null>
- Salute.gov - 2: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=81190&parte=1%20&serie=null>
- Saeland E, van der Fits L, Bolder R, Heemskerk-van der Meer M, Drijver J, van Polanen Y, Vaneman C, Tettero L, Serroyen J, Schuitemaker H, Callendret B, Langedijk JPM, Zahn RC. Immunogenicity and protective efficacy of adenoviral and subunit RSV vaccines based on stabilized prefusion F protein in pre-clinical models. *Vaccine.* 2022 Feb 7;40(6):934-944. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.12.043
- Sharp A, Minaji M, Panagiotopoulos N, Reeves R, Charlett A, Pebody R. Estimating the burden of adult hospital admissions due to RSV and other respiratory pathogens in England. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022 Jan;16(1):125-131. doi: 10.1111/irv.12910. Epub 2021 Oct 17. PMID: 34658161; PMCID: PMC8692807.
- Smith GL, Mackett M, Moss B. Infectious vaccinia virus recombinants that express hepatitis B virus surface antigen. *Nature.* 1983 Apr;302(5908):490–5.
- Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, Trefry JC, Lau-Kilby AW, Johnson JC, et al. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nat Med.* 2014 Oct;20(10):1126–9.
- St Claire, M. C., Ragland, D. R., Bollinger, L. & Jahrling, P. B. Animal models of Ebolavirus infection. *Comp. Med.* 67, 253–262 (2017).
- Tatsis N, Ertl HC. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther.* 2004 Oct;10(4):616-29. doi: 10.1016/j.ymthe.2004.07.013.
- Tomori O, Kolawole MO. Ebola virus disease: current vaccine solutions. *Current Opinion in Immunology.* 2021 Aug;71:27–33.
- van Gils MJ, Lavell A, van der Straten K, Appelman B, Bontjer I, Poniman M, Burger JA, Oomen M, Bouhuijs JH, van Vught LA, Slim MA, Schinkel M, Wynberg E, van Willigen HDG, Grobden M, Tejjani K, van Rijswijk J, Snitselaar JL, Caniels TG; Amsterdam UMC COVID-19 S3/HCW study group, Vlaar APJ, Prins M, de Jong MD, de Bree GJ, Sikkens JJ, Bomers MK, Sanders RW. Antibody responses against SARS-CoV-2 variants induced by four different SARS-CoV-2 vaccines in health care workers in the Netherlands: A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2022 May 17;19(5):e1003991. doi: 10.1371/journal.pmed.1003991.
- Vanderzanden L, Bray M, Fuller D, Roberts T, Custer D, Spik K, et al. DNA vaccines expressing either the GP or NP genes of Ebola virus protect mice from lethal challenge. *Virology.* 1998 Jun 20;246(1):134–44.
- WHO, interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination, 2021
- Winslow RL, Milligan ID, Voysey M, Luhn K, Shukarev G, Douoguih M, et al. Immune Responses to Novel Adenovirus Type 26 and Modified Vaccinia Virus Ankara–Vectored Ebola Vaccines at 1 Year. *JAMA.* 2017 Mar 14;317(10):1075.
- World Health Organization. 2015. Ebola Situation Report-21.

- World Health Organization. Prioritizing Diseases for Research and Development in Emergency Contexts. Available online: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
- Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Gálvez RI, Cortes FH, Grifoni A, Tarke A, Chang J, Escarrega EA, Kim C, Goodwin B, Bloom NI, Frazier A, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell*. 2022 May 27:S0092-8674(22)00653-5. doi: 10.1016/j.cell.2022.05.022.
- Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020 Aug;396(10249):479–88.



# BIFE

Pubblicazione realizzata con il supporto non condizionante di Janssen-Cilag SpA