L'efficacia della vaccinazione anti SARS-CoV-2 nel «real world»

Fortunato «Paolo» D'Ancona
Dipartimento Malattie Infettive
Istituto Superiore di Sanità

Efficacia vs “Effectiveness” (efficacia sul campo)

- L'efficacia (efficacy) si riferisce alla riduzione relativa del rischio di sviluppare un endpoint clinico di interesse (es. infezione, malattia sintomatica, sintomi moderati o gravi, ospedalizzazione o morte) nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo di controllo, in uno studio clinico.
- L’«effectiveness» (o efficacia sul campo) viene misurata durante la distribuzione del vaccino nel mondo reale, utilizzando studi osservazionali.

Esempi di «endpoint» di efficacia vaccinale

- Infezione
- Trasmissione
- Malattia clinica
- Malattia severa
- Esito letale della malattia

Hanno lo scopo di definire lo standard per l'autorizzazione in commercio

Esempi di analisi sull'efficacia sul campo vaccinale

- Protezione contro la malattia grave (ricoveri, decessi)
- Effcacia in vari sottogruppi di popolazione anche se non definiti negli studi autorizzativi (es. età 80+, comorbidità)
- Durata della protezione
- Efficacia nel prevenire infezione asintomatica
- Efficacia nel prevenire la trasmissione dell'infezione
- Efficacia di 1 dose vs. 2 dosi
- Efficacia contro le varianti del virus
- ,,,

Vaccini anti-COVID-19 autorizzati in Europa: riassunto dei risultati di efficacia clinica.

Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	Moderna	Vaxzevria (AstraZeneca)	COVID-19 Vaccine Janssen (J&J)
Endpoints clinici per definire efficacia vaccinale			
Prevenzione di malattia sintomatica COVID-19			
Malattia clinica confermata con RT-PCR: **95%** *(a partire da 7 gg dopo 2° dose)*	Malattia clinica confermata con RT-PCR: **94,1%** *(a partire da 14 gg dopo 2° dose)*	Malattia clinica confermata con RT-PCR: **59,5%.** (*2a dose a 4-12 sett.*) **62.6%** *(qualsiasi intervallo tra le dosi)* Se 2a dose=>12 sett: **82%**	Malattia clinica *moderata /severa* confermata con RT PCR: **66,9%** *(da 14gg. dopo dose)* Malattia clinica di grado severo confermata con RT PCR: **76.7%** *(14gg.)* Malattia clinica di grado severo confermata con RT PCR: **85.4%** *(28gg.)*
Prevenzione ricoveri			
100%	89%		100%
Prevenzione decessi			
100%	100%	100%	100%

Dati aggiornati al 26 Marzo 2021

Efficacia/effectiveness vaccini COVID-19

- Dati aggiornati dei trial clinici ancora in corso per indicazione di nuove età, dati di sicurezza per sottogruppi di popolazione, intervalli tra le dosi ….
- Valutazione d'impatto in diversi paesi con casi e decessi diminuiti con aumento delle coperture vaccinali
- Studi pubblicati (es. Dagan et al, Hall et al, Voysey et al)

Dagan et al. Dati di efficacia sul campo da Israele, vaccino Comirnaty (Pfizer)

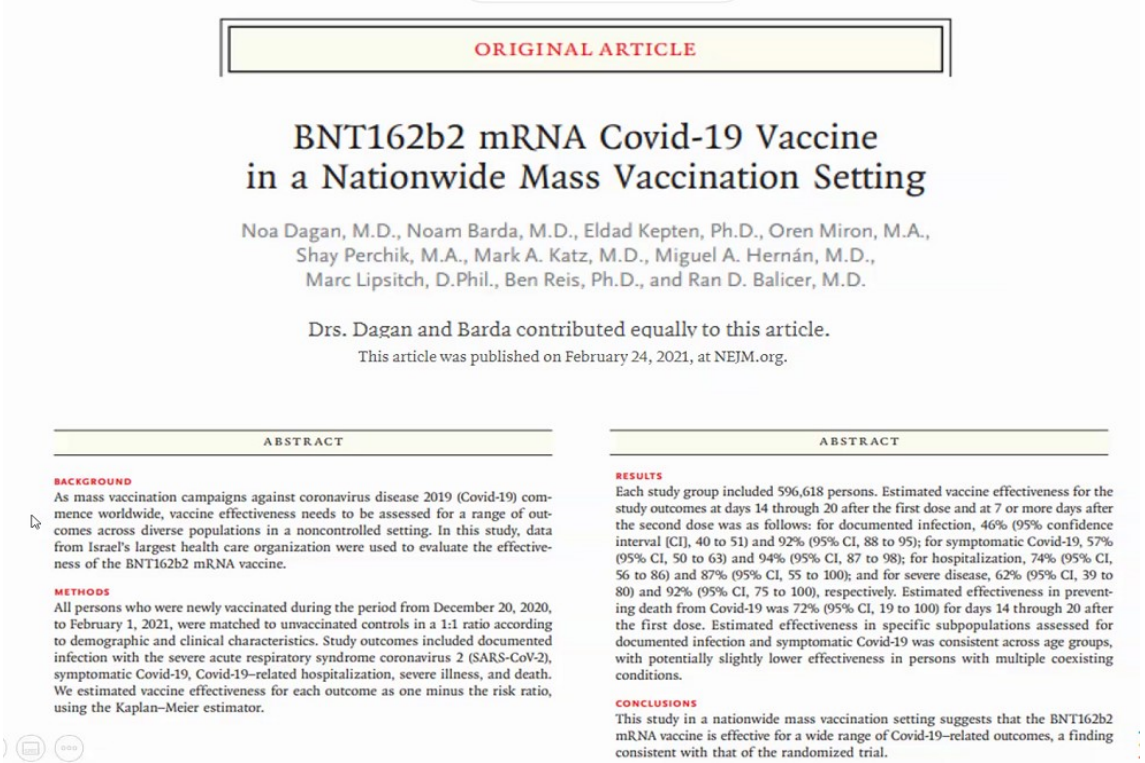
-Studio osservazionale circa 600.000 vaccinati (Pfizer/BNT) e altrettanti controlli

-Efficacia almeno 7 gg dopo seconda dose:

- 92% infezione asintomatica
- 94% malattia clinica
- 87% ricovero
- 92% malattia grave

-Efficacia simile nei diversi gruppi di età

-Efficacia lievemente inferiore in persone con comorbidità



ORIGINAL ARTICLE

BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

Noa Dagan, M.D., Noam Barda, M.D., Eldad Kepten, Ph.D., Oren Miron, M.A., Shay Perchik, M.A., Mark A. Katz, M.D., Miguel A. Hernán, M.D., Marc Lipsitch, D.Phil., Ben Reis, Ph.D., and Ran D. Balicer, M.D.

Drs. Dagan and Barda contributed equally to this article.

This article was published on February 24, 2021, at NEJM.org.

ABSTRACT

BACKGROUND

As mass vaccination campaigns against coronavirus disease 2019 (Covid-19) commence worldwide, vaccine effectiveness needs to be assessed for a range of outcomes across diverse populations in a noncontrolled setting. In this study, data from Israel's largest health care organization were used to evaluate the effectiveness of the BNT162b2 mRNA vaccine.

METHODS

All persons who were newly vaccinated during the period from December 20, 2020, to February 1, 2021, were matched to unvaccinated controls in a 1:1 ratio according to demographic and clinical characteristics. Study outcomes included documented infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), symptomatic Covid-19, Covid-19–related hospitalization, severe illness, and death. We estimated vaccine effectiveness for each outcome as one minus the risk ratio, using the Kaplan–Meier estimator.

ABSTRACT

RESULTS

Each study group included 596,618 persons. Estimated vaccine effectiveness for the study outcomes at days 14 through 20 after the first dose and at 7 or more days after the second dose was as follows: for documented infection, 46% (95% confidence interval [CI], 40 to 51) and 92% (95% CI, 88 to 95); for symptomatic Covid-19, 57% (95% CI, 50 to 63) and 94% (95% CI, 87 to 98); for hospitalization, 74% (95% CI, 56 to 86) and 87% (95% CI, 55 to 100); and for severe disease, 62% (95% CI, 39 to 80) and 92% (95% CI, 75 to 100), respectively. Estimated effectiveness in preventing death from Covid-19 was 72% (95% CI, 19 to 100) for days 14 through 20 after the first dose. Estimated effectiveness in specific subpopulations assessed for documented infection and symptomatic Covid-19 was consistent across age groups, with potentially slightly lower effectiveness in persons with multiple coexisting conditions.

CONCLUSIONS

This study in a nationwide mass vaccination setting suggests that the BNT162b2 mRNA vaccine is effective for a wide range of Covid-19–related outcomes, a finding consistent with that of the randomized trial.

Vaccino Comirnaty (Pfizer), efficacia nel prevenire le infezioni asintomatiche – UK

Hall VJ *et al*

Lancet
Studio SIREN
pubblicato 9 aprile 2021

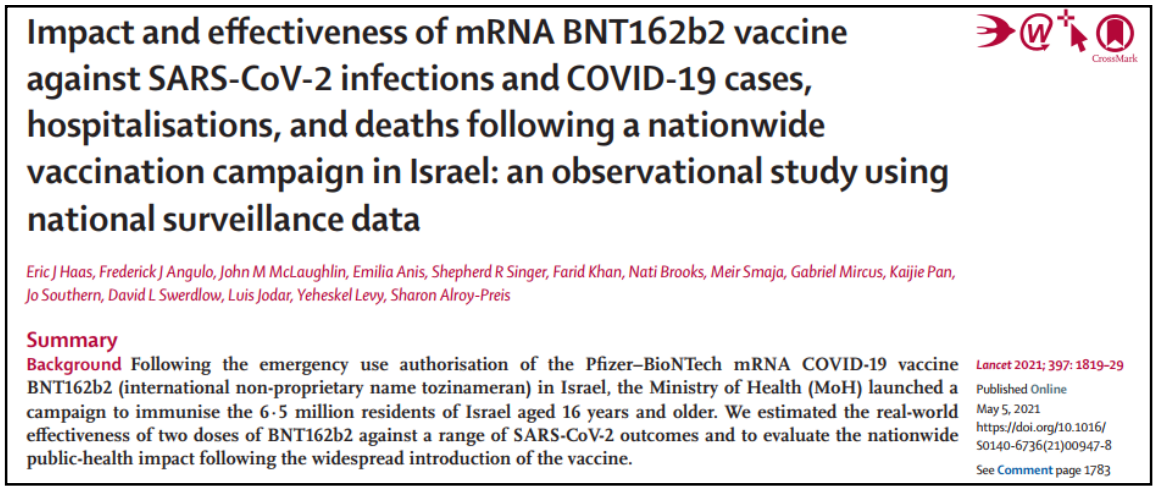
- Studio di coorte di >20.000 operatori sanitari
- Efficacia vaccino Comirnaty verso tutte le infezioni (sintomatiche e non): 70% 21 gg dopo la prima dose; 85% 7 gg dopo la seconda dose.
- Coorte vaccinata quando la variante dominante in circolazione era B1.1.7 e lo studio mostra efficacia contro questa variante.

Efficacia sul campo in Isreaele (Haas et al , Lancet 2021)

- Analisi dei dati di sorveglianza in Isreaele con il 72% di copertura vaccinale con due dosi di Pfizer/BNT: effectiveness

- 95·3% per infezione da SARS-CoV-2,
- 91·5% per infezione asintomatica
- 97·0% per infezione sintomatica di COVID-19
- 97·2% per ospedalizzazione
- 96·7% per esito fatale da COVID-19

Prevalenza stimata di variante inglese del 94%



Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data

Eric J Haas, Frederick J Angulo, John M McLaughlin, Emilia Anis, Shepherd R Singer, Farid Khan, Nati Brooks, Meir Smaja, Gabriel Mircus, Kaijie Pan, Jo Southern, David L Swerdlow, Luis Jodar, Yeheskel Levy, Sharon Alroy-Preis

Summary

Background Following the emergency use authorisation of the Pfizer–BioNTech mRNA COVID-19 vaccine BNT162b2 (international non-proprietary name tozinameran) in Israel, the Ministry of Health (MoH) launched a campaign to immunise the 6·5 million residents of Israel aged 16 years and older. We estimated the real-world effectiveness of two doses of BNT162b2 against a range of SARS-CoV-2 outcomes and to evaluate the nationwide public-health impact following the widespread introduction of the vaccine.

Lancet 2021; 397: 1819–29
Published Online May 5, 2021
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8

See Comment page 1783

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00947-8/fulltext

Publicato online 5 maggio

Vasilelou et al. Lancet 2021. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. The Lancet 2021.

- 8 dicembre 2020 - 22 febbraio 2021:
- oltre 1,33 milioni di individui hanno ricevuto la loro prima dose di vaccino in Scozia.
- Le prime dosi di vaccini hanno portato a una sostanziale diminuzione dei ricoveri ospedalieri: la prima dose del vaccino Pfizer/BNT è stata associata a una riduzione del rischio di ricovero in ospedale correlato al COVID-19 del **91%, 4 settimane** di giorni dopo la vaccinazione.
- **L'effectiveness per Vaxzevria è stato dell'88%.**
- Una simile effectiveness è stata stimata nelle persone di età ≥80 anni per la prevenzione del ricovero COVID-19 (la prima dose di Pfizer/BioNtech e Oxford/AstraZeneca ha dato rispettivamente **l'88% e l'81% di riduzione dei ricoveri COVID-19, dopo 4 settimane)**

Efficacia vaccini COVID-19 in pre-print

- Dati su efficacia prima dose (Pfizer/ AstraZeneca)
  - Lopez Bernal et al (preprint**): singola dose di Pfizer o AstraZeneca fornisce 60% di protezione contro malattia sintomatica**; i casi vaccinati hanno anche circa il 40% in meno di probabilità di richiedere un ricovero ospedaliero o di esito letale
  - Pritchard et al (preprint): nuove infezioni, ricoveri, decessi, diminuiti dopo prima dose Pfizer o AstraZeneca o due dosi Pfizer.
  - Shrotri M et al (preprint): efficacia prima dose Pfizer e AstraZeneca in residenti RSA (Studio Vivaldi)
- Studio di coorte in Danimarca in residenti RSA e operatori sanitari (Pfizer)
  - Ida Rask Moustsen-Helms et al (preprint**). Prima e seconde dosi Pfizer in residenti RSA e operatori sanitari: 64% e 90%** efficacia a partire 7 giorni dopo 2a dose rispettivamente nei due gruppi. Risultati supportano schedula 2 dosi.
- Studio su cartelle cliniche USA e vaccinazione J&J
  - Da analisi di 2195 cartelle sanitarie di soggetti vaccinati con **J&J** e 21950 individui non vaccinati stimata efficacia **del 76.7% nella prevenzione di infezione** da SARS-CoV-2 (Corchado-Garcia, 2021 preprint)

Efficacia vaccini COVID-19 contro l'infezione asintomatica

- Dati limitati sulla prevenzione dell'infezione asintomatica. Tale effetto è più difficile da misurare.
- In un ampio studio osservazionale condotto in Israele, coloro che erano stati vaccinati (vaccino Pfizer) avevano una riduzione del 92% del rischio di infezione asintomatica rispetto alle persone non vaccinate (Dagan et al, NEJM 2021) e del 91% secondo altra pubblicazione (Haas et al , Lancet 2021)
- Analisi di circa 50.000 tamponi effettuati da una assicurazione privata negli USA per ammettere i pazienti ad altre procedure mediche: tra i vaccinati (vaccini a mRNA) il rischio di avere una infezione asintomatica era ridotto del 56% rispetto ai non vaccinati, e dell'80% per chi aveva già ricevuto entrambe le dosi del vaccino (Tande et al, Clin Infect Dis 2021)

I vaccini anti-COVID-19 prevengono la trasmissione del virus agli altri?

- Non è stato accertato se le persone vaccinate, sebbene non sviluppino sintomi, possano comunque trasmettere il virus ad altri
- Le evidenze disponibili suggeriscono che i vaccinati abbiano meno probabilità di trasmettere l'infezione ad altre persone rispetto ai non vaccinati.
- Tra coloro che contraggono l'infezione dopo la vaccinazione, sembra che le cariche virali siano inferiori rispetto alle persone infette mai vaccinate. È probabile che una carica virale inferiore possa portare ad un rischio ridotto di trasmissione.
- Studi più prolungati (già in corso) saranno in grado di stabilire quanto i vaccinati possano sviluppare una infezione asintomatica e possano trasmettere l'infezione ad altre persone.

European Centre for Disease Prevention and Control. **Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination**. 29 March 2021. ECDC: Stockholm, 2021

Shah ASV et al. Preprint

- Evidenze dirette dell'impatto della vaccinazione sul rischio di trasmissione sono disponibili da un unico studio in Scozia.
- Conviventi di operatori sanitari vaccinati (con Comirnaty–BioNTech/Pfizer o COVID-19 vaccine AstraZeneca) hanno una sostanziale riduzione del rischio di COVID-19 (di almeno il 30%) rispetto ai conviventi di operatori sanitari non vaccinati.

Effectiveness nelle RSA (skilled nursing facilities) - USA

- Casi di infezione da SARS-CoV-2 in 75 RSA negli USA dopo l'inizio della campagna vaccinale.
- 22/627 (4%) erano completamente vaccinati (almeno 2 settimane dall'ultima dose). Di questi:
  - 2/3 asintomatici, 2 ricoveri, 1 decesso
  - Nessuna trasmissione secondaria
  - Bassa carica virale

CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™
Search
Advanced Search
Morbidity and Mortality Weekly Report (*MMWR*)
CDC

Postvaccination SARS-CoV-2 Infections Among Skilled Nursing Facility Residents and Staff Members — Chicago, Illinois, December 2020–March 2021

Early Release / April 21, 2021 / 70

Richard A. Teran, PhD[1,2*]; Kelly A. Walblay, MPH[2*]; Elizabeth L. Shane, MPH[2]; Shannon Xydis[2]; Stephanie Gretsch, MPH[2]; Alexandra Gagner, MPH[2]; Usha Samala, MPH[2]; Hyeree Choi[2]; Christy Zelinski, MPH[2]; Stephanie R. Black, MD[2] (View author affiliations)

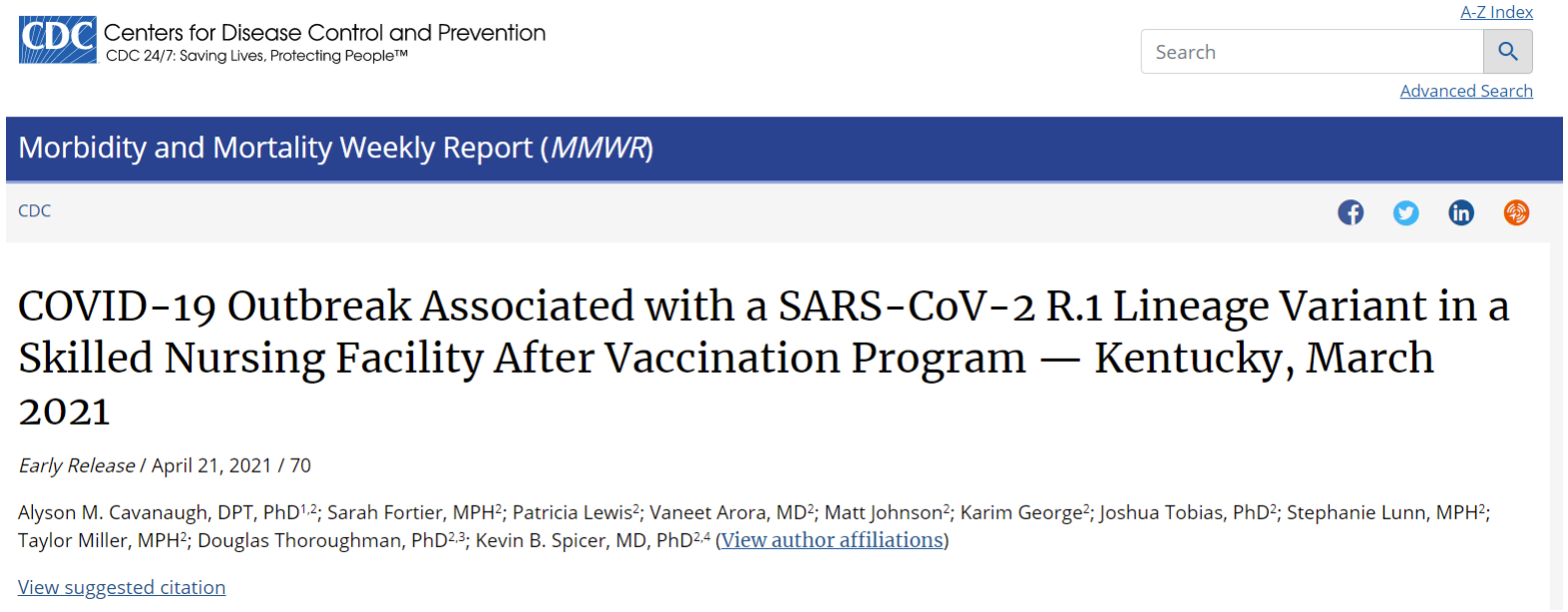
View suggested citation

Teran RA *et al*.

Morb. Mortal. Wkly Rep.

Efficacia nelle RSA (USA)

A. M. Cavanaugh *et al*. Morb. Mortal. Wkly Rep.



CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

A-Z Index
Search
Advanced Search

Morbidity and Mortality Weekly Report (*MMWR*)

CDC

COVID-19 Outbreak Associated with a SARS-CoV-2 R.1 Lineage Variant in a Skilled Nursing Facility After Vaccination Program — Kentucky, March 2021

Early Release / April 21, 2021 / 70

Alyson M. Cavanaugh, DPT, PhD[1,2]; Sarah Fortier, MPH[2]; Patricia Lewis[2]; Vaneet Arora, MD[2]; Matt Johnson[2]; Karim George[2]; Joshua Tobias, PhD[2]; Stephanie Lunn, MPH[2]; Taylor Miller, MPH[2]; Douglas Thoroughman, PhD[2,3]; Kevin B. Spicer, MD, PhD[2,4] (View author affiliations)

View suggested citation

- Focolaio COVID-19. Residenti e personale non vaccinati: tassi di attacco 3-4x più elevati rispetto ai vaccinati.
- Efficacia nei vaccinati con 2 dosi da oltre 2 settimane: 86,5% (residenti) e 87,1% (staff)

I vaccini sono efficaci contro le varianti?

- Attualmente ci sono informazioni limitate sull'efficacia dei vaccini contro le varianti emergenti di SARS-CoV-2.
- Gli studi suggeriscono che i vaccini potrebbero essere più protettivi contro alcune delle varianti rispetto ad altri, quindi non è possibile una generalizzazione ampia sull'attività del vaccino contro le varianti
- Per alcune delle nuove varianti è stata osservata una minore efficacia vaccinale
- Le evidenze finora indicano che i vaccini continueranno a proteggere contro la malattia grave

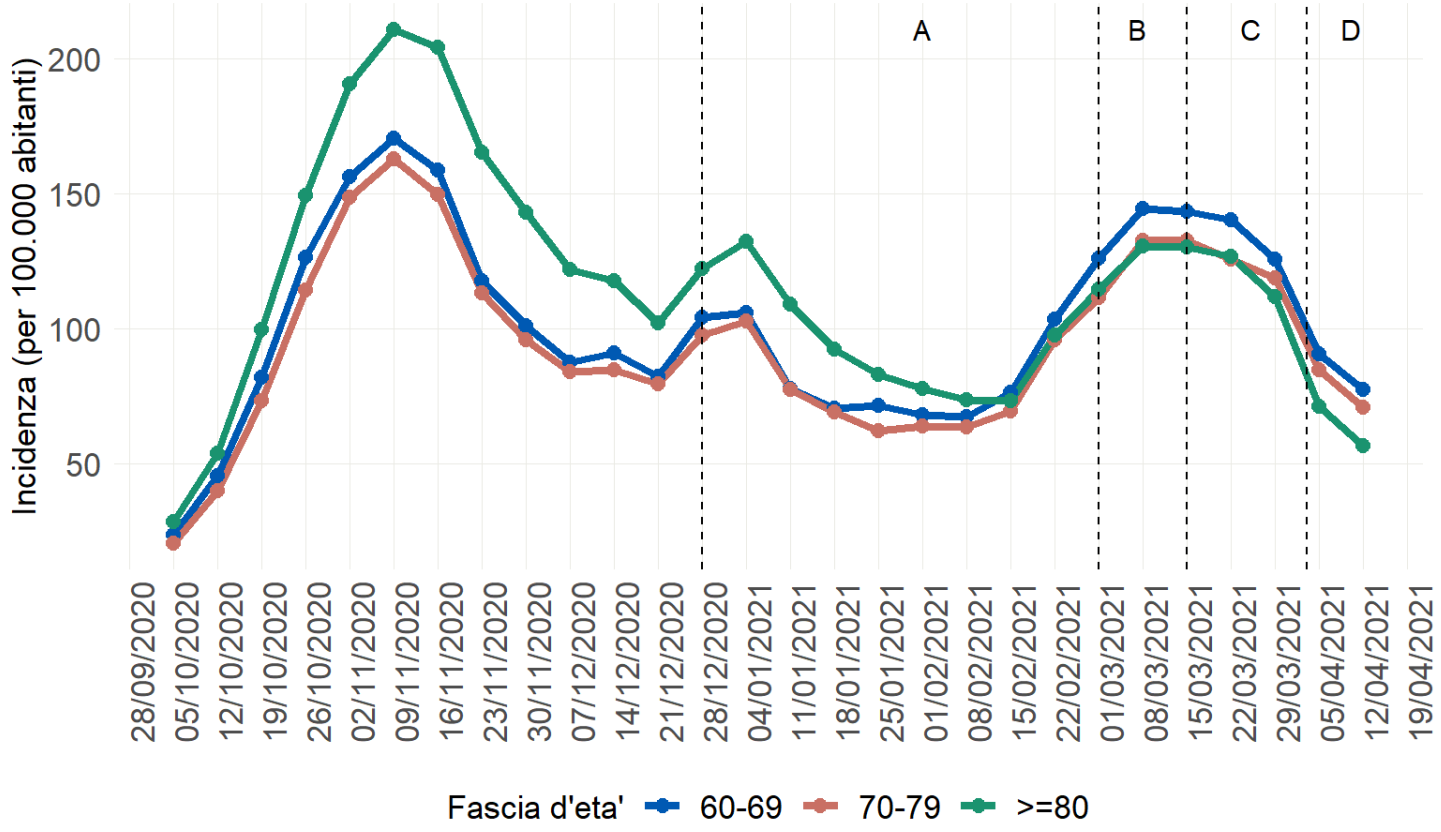
I vaccini sono efficaci contro le varianti?

Vaccine Efficacy or Effectiveness (VE) Against Variants

Vaccine	Study type	VE	
Pfizer	Post-EUA	• 90% against B.1.1.7 in Qatar* • 75% against B.1.351 in Qatar	100% for severe/ critical disease
Janssen	Pre-EUA	• 74% in U.S. • 66% in Brazil • 52% in S. Africa	73-82% for severe/critical disease in each country
Novavax	Pre-EUA	• 96% against non-B.1.1.7 in UK • 86% against B.1.1.7 in UK	
	Pre-EUA	• 51% against B.1.351 in S. Africa	
AstraZeneca	Pre-EUA	• 84% against non-B.1.1.7 in UK • 75% against B.1.1.7 in UK	
	Pre-EUA	• 10% against B.1.351 in South Africa*	

Tasso d'incidenza nazionale 60-69 anni vs 70-79 anni vs >=80 anni, Italia

Trend in calo per gli 60-69 anni, 70-79 anni e >=80 anni nelle ultime due settimane

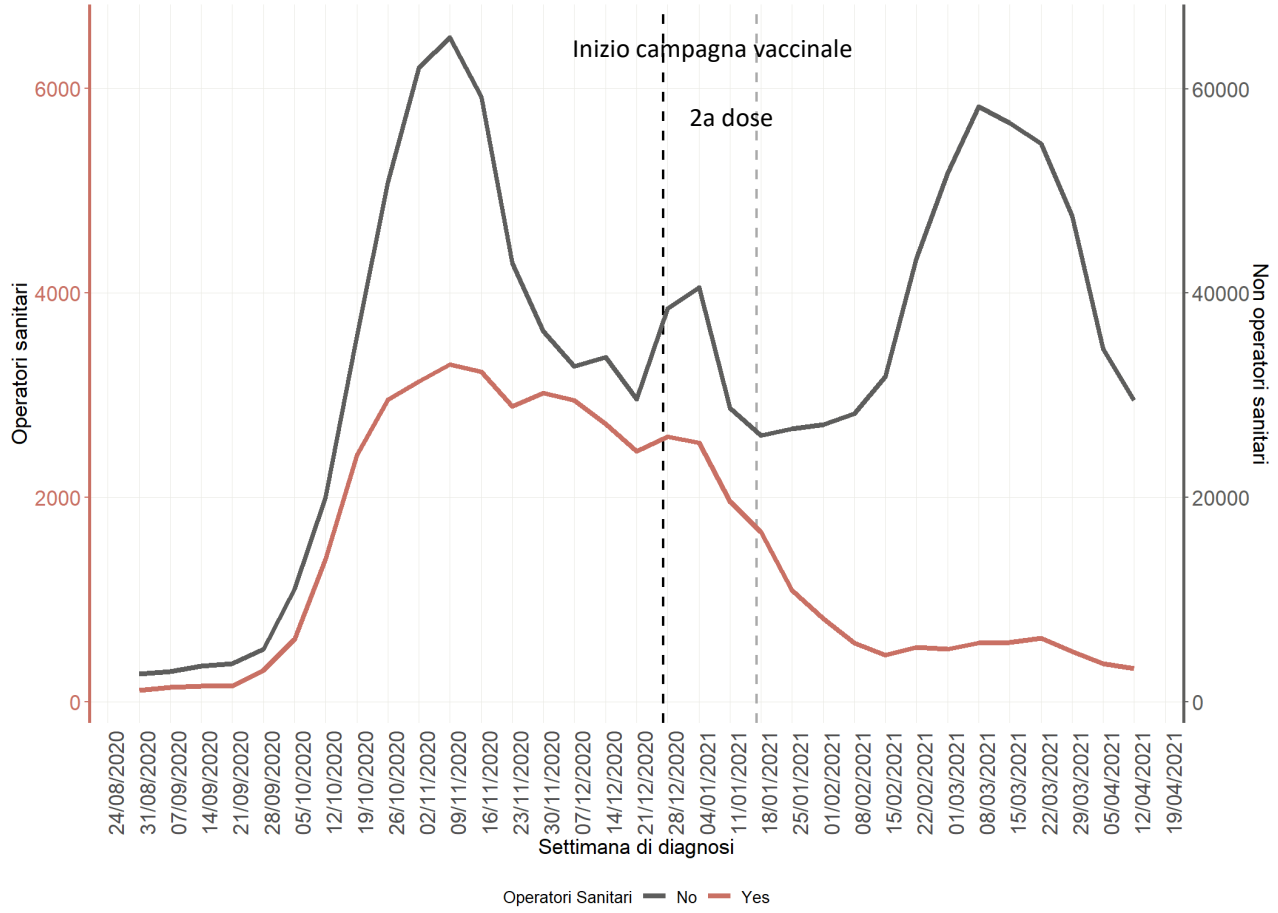


Data di ultimo aggiornamento: 21 aprile 2021

Copertura vaccinale negli over 80: A=0-20%, B=21-40%, C=41-60%, D=61-80%

Andamento del numero di casi negli operatori sanitari SINTOMATICI rispetto al resto della popolazione, Italia

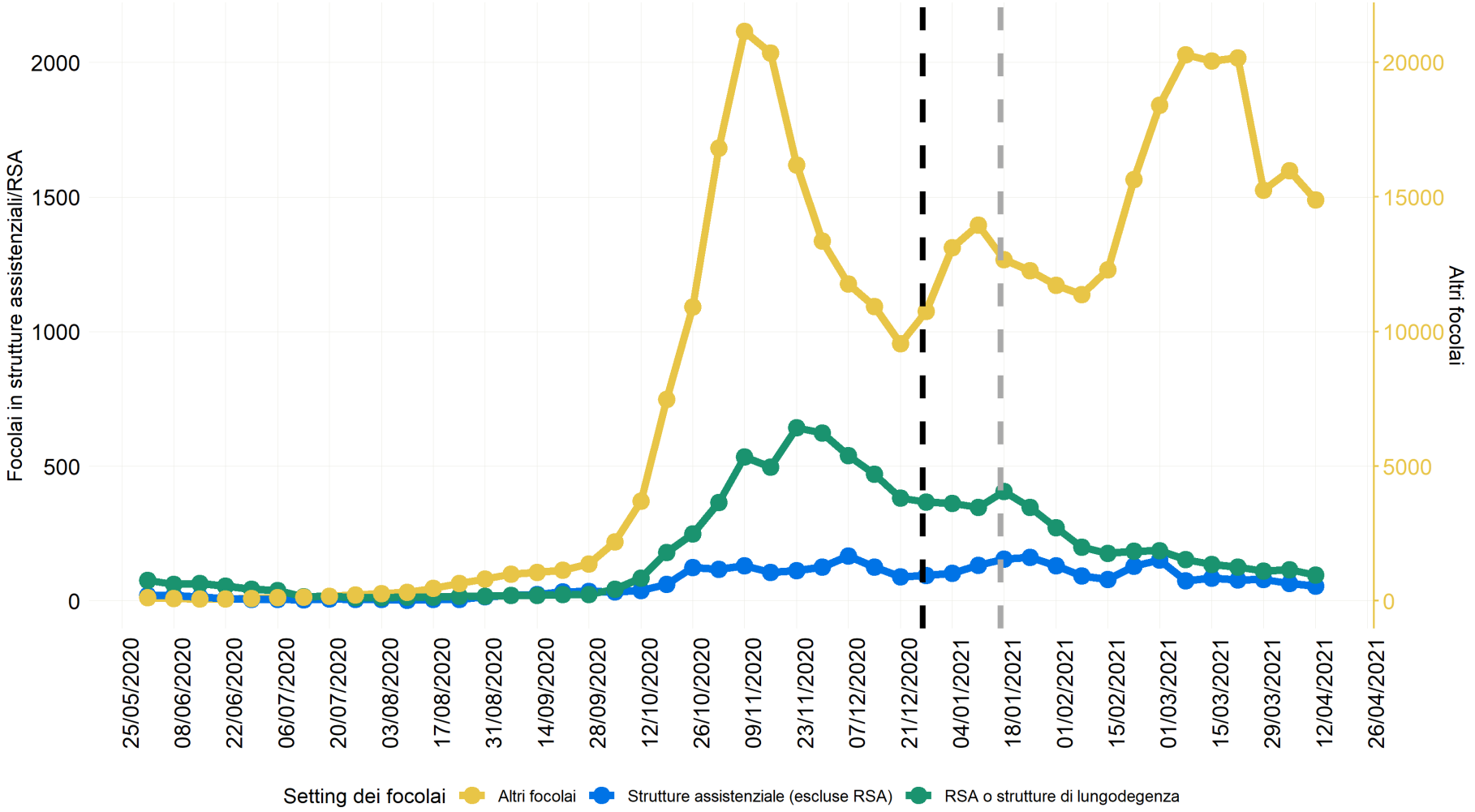
Trend in continuo calo per gli operatori sanitari



Data di ultimo aggiornamento: 21 aprile 2021

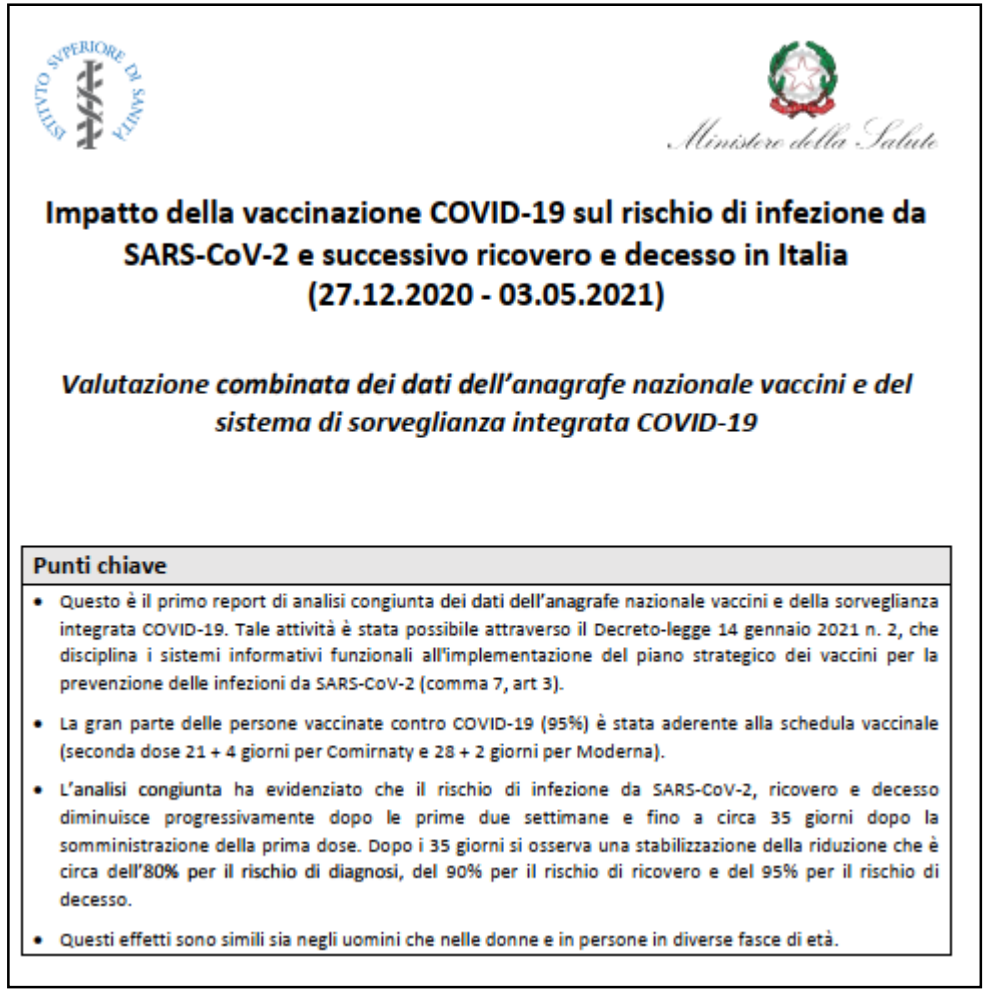
Andamento focolai in Strutture assistenziali e RSA, Italia

Data di ultimo aggiornamento: 21 aprile 2021



L’efficacia in Italia

- Analisi congiunta dei dati dell’anagrafe nazionale vaccini e della sorveglianza integrata COVID-19.
- Considera tutti i vaccini
- il rischio di infezione da SARS-CoV-2, ricovero e decesso diminuisce progressivamente dopo le prime due settimane e fino a circa 35 giorni dopo la somministrazione della prima dose.
- Dopo i 35 giorni si osserva una stabilizzazione della **riduzione che è circa dell’80% per il rischio di diagnosi, del 90% per il rischio di ricovero e del 95% per il rischio di decesso.**
- Questi effetti sono simili sia negli uomini che nelle donne e in persone in diverse fasce di età.



Ministero della Salute

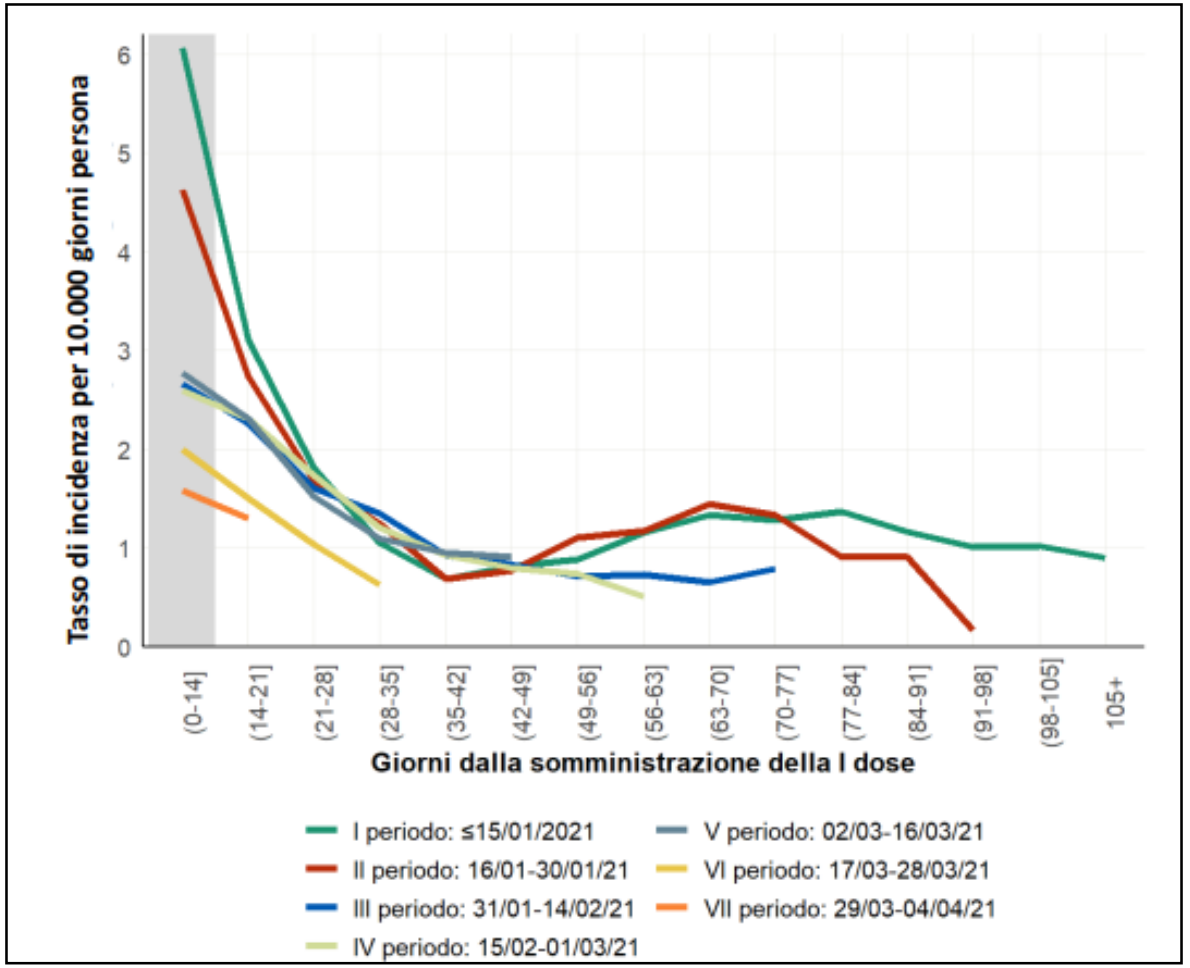
Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia (27.12.2020 - 03.05.2021)

Valutazione combinata dei dati dell’anagrafe nazionale vaccini e del sistema di sorveglianza integrata COVID-19

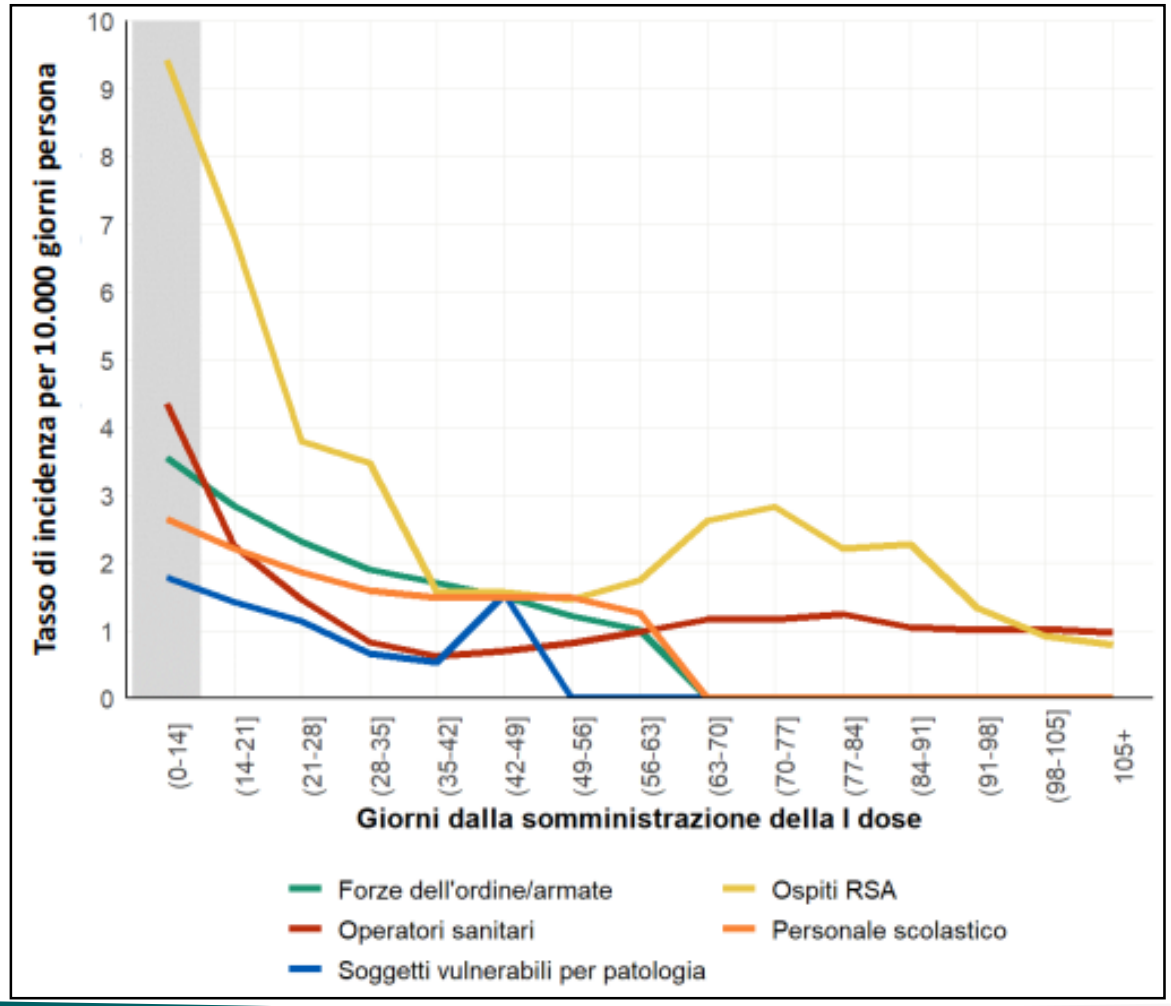
Punti chiave

- Questo è il primo report di analisi congiunta dei dati dell’anagrafe nazionale vaccini e della sorveglianza integrata COVID-19. Tale attività è stata possibile attraverso il Decreto-legge 14 gennaio 2021 n. 2, che disciplina i sistemi informativi funzionali all’implementazione del piano strategico dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 (comma 7, art 3).
- La gran parte delle persone vaccinate contro COVID-19 (95%) è stata aderente alla schedula vaccinale (seconda dose 21 + 4 giorni per Comirnaty e 28 + 2 giorni per Moderna).
- L’analisi congiunta ha evidenziato che il rischio di infezione da SARS-CoV-2, ricovero e decesso diminuisce progressivamente dopo le prime due settimane e fino a circa 35 giorni dopo la somministrazione della prima dose. Dopo i 35 giorni si osserva una stabilizzazione della riduzione che è circa dell’80% per il rischio di diagnosi, del 90% per il rischio di ricovero e del 95% per il rischio di decesso.
- Questi effetti sono simili sia negli uomini che nelle donne e in persone in diverse fasce di età.

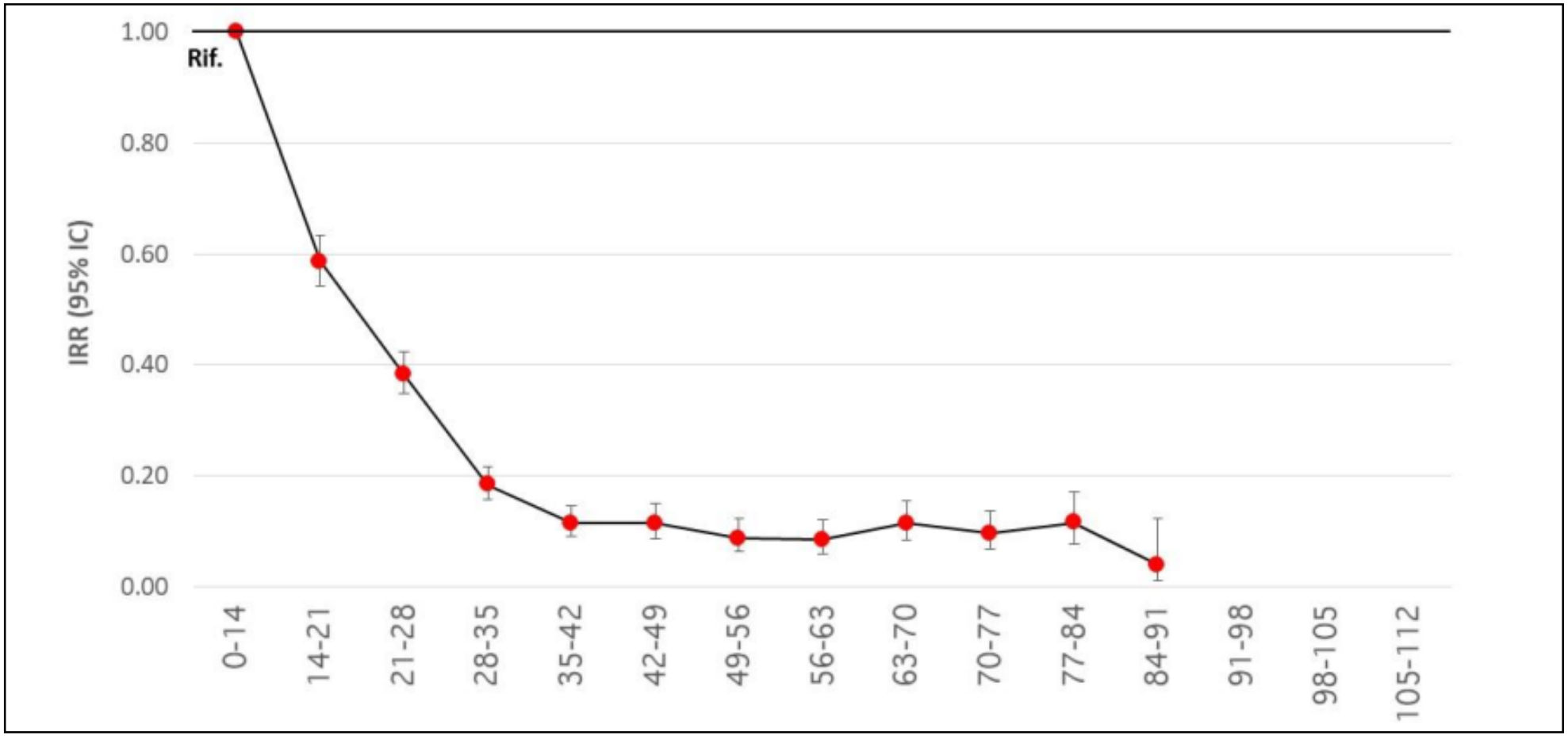
Tassi di incidenza di diagnosi (per 10.000 giorni persona) a partire dalla somministrazione della prima dose per periodo di vaccinazione (popolazione in studio N=7.370.008)



Tassi di incidenza di diagnosi (per 10.000 giorni persona) a partire dalla somministrazione della prima dose per categorie prioritarie di vaccinazione (popolazione in studio N=7.370.008)



Stime aggiustate del rapporto tra le incidenze (IRR) di diagnosi con successivo ricovero a diversi intervalli di tempo dalla somministrazione della prima dose rispetto al periodo di riferimento (0-14 giorni dalla prima dose); tutti i vaccinati con qualsiasi vaccino



Conclusioni

- I vaccini anti-COVID-19 sono efficaci nel prevenire la malattia clinica
- Le evidenze indicano che i vaccini attualmente autorizzati hanno una ALTA efficacia simile nel prevenire la malattia grave, i ricoveri e i decessi
- Ci sono evidenze che la vaccinazione riduca significativamente la carica virale e le infezioni sintomatiche/asintomatiche in individui vaccinati, questo potrebbe tradursi in riduzione della trasmissione.
- Importante comunicare in maniera chiara l'efficacia dei vaccini disponibili, inclusa l'efficacia sul campo

Grazie dell’attenzione

paolo.dancona@iss.it