

PRIMO VACCINO ANTI-COVID-19 PER LA FASCIA DI ETÀ 12-15 ANNI

Il testo approvato dall'EMA (28 maggio)

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA (European Medicines Agency) ha raccomandato di concedere un'estensione di indicazione per *Comirnaty*, vaccino anti-Covid-19, in modo da includere l'uso nei bambini di età compresa tra 12 e 15 anni. Il vaccino è già approvato per gli adulti e gli adolescenti a partire dai 16 anni di età.

Comirnaty è un vaccino destinato a prevenire la malattia da coronavirus 2019. Contiene una molecola denominata RNA messaggero (mRNA) con le istruzioni per produrre una proteina, nota come proteina spike, che è naturalmente presente sul SARS-CoV-2, il virus responsabile di Covid-19. Il vaccino predispone l'organismo a difendersi contro il SARS-CoV-2.

L'uso di *Comirnaty* nei bambini dai 12 ai 15 anni sarà lo stesso di quello autorizzato per gli adulti e gli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni. Il vaccino è somministrato in due iniezioni nel muscolo della parte superiore del braccio, a distanza di almeno tre settimane l'una dall'altra.

Gli effetti di *Comirnaty* nella popolazione pediatrica sono stati studiati su 2260 bambini di età compresa tra 12 e 15 anni. Tale studio è stato realizzato conformemente al piano d'investigazione pediatrica (PIP) di *Comirnaty*, approvato dal comitato pediatrico (PDCO) dell'EMA.

Lo studio ha mostrato che la risposta immunitaria a *Comirnaty* in questa fascia di età era paragonabile a quella osservata nella fascia di età compresa tra 16 e 25 anni (misurata dal livello di anticorpi contro il SARS-CoV-2).

L'efficacia è stata calcolata su oltre 2000 bambini dai 12 ai 15 anni che non presentavano segni di precedente infezione. I bambini hanno ricevuto il vaccino o placebo, ma non sapevano quale dei due fosse stato somministrato loro. Dei 1005 bambini che hanno ricevuto il vaccino, nessuno ha sviluppato Covid-19, rispetto a 16 bambini su 978 che hanno ricevuto placebo. Ciò significa che, in questo studio, il vaccino ha avuto un'efficacia del 100% nel prevenire la malattia (anche se il tasso reale potrebbe essere compreso tra il 75% e il 100%).

Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati nella fascia di età 12-15 anni sono simili a quelli osservati nelle persone di età pari o superiore a 16 anni. Tra questi figurano dolore nel sito di iniezione, stanchezza, mal di testa, dolore ai muscoli e alle articolazioni, brividi e febbre. Tali effetti sono in genere di entità lieve o moderata e si risolvono entro alcuni giorni dalla vaccinazione.

Il CHMP ha concluso che i benefici di *Comirnaty* in questa fascia di età sono superiori ai rischi.

Il comitato ha constatato che, a causa del numero limitato di bambini inclusi nello studio, la sperimentazione non ha potuto rilevare effetti indesiderati rari. Ha inoltre preso atto del fatto che il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA sta attualmente valutando casi molto rari di miocardite e pericardite verificatisi dopo la vaccinazione con *Comirnaty*, soprattutto in persone di età infe-



riore a 30 anni. A tale riguardo l'EMA sta monitorando attentamente la situazione.

Nonostante tale incertezza, il CHMP ha ritenuto che i benefici di *Comirnaty* nei bambini di età compresa tra 12 e 15 anni siano superiori ai rischi, in particolare in quelli che presentano condizioni che aumentano il rischio di Covid-19 grave.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino, sia nei bambini sia negli adulti, continueranno a essere monitorate attentamente durante l'utilizzo nell'ambito delle campagne di vaccinazione in tutti gli Stati membri, attraverso il sistema di farmacovigilanza dell'UE e studi in corso, e aggiuntivi, condotti dalle Società scientifiche e dalle Autorità europee.

Qual è il meccanismo di azione di *Comirnaty*

Comirnaty predispone l'organismo a difendersi contro COVID-19. Contiene una molecola denominata RNA messaggero (mRNA) che porta con sé le istruzioni per produrre la proteina spike. Si tratta di una proteina presente sulla superficie del virus SARS-CoV-2 e di cui il virus si serve per penetrare all'interno delle cellule umane.

Una volta iniettato il vaccino, le cellule dell'organismo umano leggeranno le istruzioni dell'mRNA e produrranno temporaneamente la proteina spike. Il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà questa proteina come estranea e risponderà producendo le proprie difese naturali, ossia gli anticorpi e le cellule T.

Qualora, in un momento successivo, la persona vaccinata dovesse entrare in contatto con il SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario riconoscerà il virus e sarà pronto a combatterlo. L'mRNA del vaccino non resta nell'organismo ma si degrada poco dopo la vaccinazione.

Monitoraggio della sicurezza

In linea con il piano di monitoraggio della sicurezza dell'UE per i vaccini Covid-19, *Comirnaty* è sottoposto ad attento



monitoraggio ed è oggetto di attività relative specificamente ai vaccini anti-Covid-19. Sebbene molte persone abbiano già ricevuto i vaccini anti-Covid-19, alcuni effetti indesiderati possono ancora emergere a seguito della vaccinazione di un numero ancora più elevato di persone. Le aziende sono tenute a fornire relazioni mensili sulla sicurezza oltre ad aggiornamenti periodici richiesti dalla legislazione, e a condurre studi per monitorare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini nel momento in cui sono somministrati al pubblico. Anche le Autorità conducono studi aggiuntivi per il monitoraggio dei vaccini. Queste misure consentono alle Autorità regolatorie di valutare rapidamente i dati provenienti da una serie di fonti diverse e di adottare, se necessario, misure regolatorie adeguate per proteggere la salute pubblica.

Informazioni sulla procedura

L'estensione di indicazione per *Comirnaty* è stata concessa mediante una valutazione accelerata. Si tratta di una procedura che riduce i tempi di esame di una domanda da parte del CHMP dell'EMA. Le domande possono essere ammissibili alla valutazione accelerata se il CHMP ritiene che il prodotto sia di grande interesse per la salute pubblica.

In data 31 Maggio la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA ha approvato l'estensione di indicazione di utilizzo del vaccino *Comirnaty* (BioN-Tech/Pfizer) per la fascia di età tra i 12 e i 15 anni, accogliendo pienamente il parere espresso dall'EMA. Secondo la CTS, infatti, i dati disponibili dimostrano l'efficacia e la sicurezza del vaccino anche per i soggetti compresi in questa fascia di età.

I dati in dettaglio del trial pubblicato sul NEJM

Le decisioni dell'EMA e dell'AIFA si basano sui risultati di uno studio clinico randomizzato pubblicato il 27 maggio sul *New England Journal of Medicine* (DOI: 10.1056/NEJMoa.2107456), di fase 3 randomizzato, controllato con placebo, volto a valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia del vaccino Pfizer-BioNTech (BNT162b2) in adolescenti statunitensi di età compresa fra i 12 e i 15 anni.

Si tratta di uno studio di non inferiorità i cui risultati sull'immunogenicità della coorte 12-15 anni sono stati confrontati con quelli di una coorte di età compresa fra i 16-25 anni.

I partecipanti eleggibili erano **sogetti sani o con una malattia preesistente stabile** (inclusa l'epatite B, l'epatite C o l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana), mentre sono stati esclusi adolescenti e giovani adulti con una precedente diagnosi clinica o virologica di Covid-19 o di infezione da SARS-CoV-2, precedente vaccinazione contro il coronavirus, diagnosi di immunodeficienza o trattamento con agenti immunosoppressori. I partecipanti sono stati assegnati, con rapporto 1:1, alla somministrazione di due iniezioni intramuscolari di 30 µg di vaccino BNT162b2 o placebo (soluzione fisiologica) a distanza di 21 giorni.

Tra il 15 ottobre 2020 e il 12 gennaio 2021, sono stati arruolati **2260 adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni** (di cui 1131 avevano ricevuto il vaccino e 1129 avevano ricevuto placebo) e **3788 soggetti di età compresa fra i 16 ed i 25 anni** (di cui 1875 avevano ricevuto il vaccino e 1913 avevano

ricevuto placebo). Più del 97% dei partecipanti allo studio ha ricevuto la seconda dose.

In entrambe le coorti di età, chi ha ricevuto il vaccino ha riportato più eventi locali e sistemici rispetto a chi ha ricevuto il placebo. Gli eventi locali e sistemici sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata, segnalati con frequenze simili in entrambe le coorti di età e tipicamente con risoluzione entro 1 o 2 giorni. In entrambe le coorti, **il dolore al sito di iniezione era la reazione locale più comune**. Dolore grave al sito di iniezione dopo qualsiasi dose di BNT162b2 è stato riportato nell'1,5% dei partecipanti 12-15 anni e nel 3,4% del gruppo 16-25 anni; nessun dolore intenso è stato segnalato dopo la somministrazione del placebo. In entrambe le coorti di età, **gli eventi avversi sistemici riportati più frequentemente sono stati l'affaticamento (60-66%) e il mal di testa (55-65%)**. La febbre (temperatura corporea orale $\geq 38^\circ\text{C}$) si è verificata nel 20% dei partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni dopo la seconda dose e nel 17% nel gruppo di età 16-25 anni. La febbre $> 40^\circ\text{C}$ si è verificata in un caso (0,1%) nella fascia di età 12-15 anni un giorno dopo la prima dose. In generale, gli eventi sistemici sono stati segnalati più spesso dopo la seconda dose che dopo la prima.

Nei vaccinati sono stati riportati eventi avversi classificati come gravi nello 0,6% di coloro che avevano un'età compresa tra 12 e 15 anni e nell'1,7% di coloro che avevano un'età compresa tra 16 e 25 anni. Non sono stati osservati trombosi o eventi avversi di ipersensibilità o anafilassi correlati al vaccino e non sono stati segnalati decessi.

La risposta immunitaria negli adolescenti tra 12 e 15 anni non è stata inferiore a quella osservata nei giovani adulti (16 e 25 anni). Nello specifico, il rapporto della media geometrica dei titoli (valutata tramite test di neutralizzazione) del vaccino nei partecipanti 12-15 anni vs 16-25 anni (un mese dopo la seconda dose) era di 1,76 (IC 95%: 1,47-2,10).

Indipendentemente dall'evidenza sierologica di una precedente infezione da SARS-CoV-2, la media geometrica del titolo di neutralizzazione un mese dopo la seconda dose era 1283,0 nella coorte 12-15 anni e 730,8 nella coorte 16-25 anni, mentre i corrispondenti titoli medi geometrici a un mese in chi ha ricevuto il placebo erano di 15,1 e 10,7 nelle due differenti coorti d'età.

Tra i 1983 partecipanti appartenenti alla coorte di 12-15 anni senza pregressa infezione da SARS-CoV-2, sono stati rilevati 16 casi di Covid-19 con un inizio a 7 o più giorni dopo la seconda dose di placebo, mentre non è stato osservato nessun caso nel gruppo ricevente il vaccino con una conseguente valutazione di efficacia pari al 100%. Dopo la prima dose e prima della seconda, sono stati registrati 3 casi di Covid-19 (entro 11 giorni dopo la prima dose) tra chi ha ricevuto il vaccino, rispetto a 12 casi osservati tra i destinatari del placebo. Nessun caso di Covid-19 grave è stato osservato in questa coorte di età.

Gli Autori concludono che la **somministrazione del vaccino BNT162b2 in un regime a due dosi di 30 µg a distanza di 21 giorni ad adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni** è risultata **sicura e immunogenica** e ha determinato **un'efficacia del 100%** contro Covid-19 nei 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose.