



Sicurezza ed efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro SARS-CoV-2: un'analisi ad interim di quattro studi randomizzati controllati in Brasile, Sud Africa e Regno Unito

MerrynVoysey *, Sue Ann Costa Clemens *, Shabir AMadhi *, Lily YWeckx *, PedroMFolegatti *, Parvinder K Aley, Brian Angus, Vicky L Baillie, Shaun L Barnabas, QasimE Bhorat, Sagida Bibi, Carmen Briner, Paola Cicconi, AndreaCollins, Rachel Colin-Jones, Clare L Cutland, Thomas C Darton, Keertan Dheda, Christopher J ADuncan, Katherine RWEmary, Katie J Ewer, Lee Fairlie, Saul N Faust, Shuo Feng, DanielaMFeireira, AdamFinn, Anna L Goodman, CatherineMGreen, Christopher AGreen, Paul T Heath, Catherine Hill, Helen Hill, Ian Hirsch, Susanne HC Hodgson, Alane Izu, Susan Jackson, Daniel Jenkin, Carina CD Joe, Simon Kerridge, Anthonet Koen, Gaurav Kwatra, Rajeka Lazarus, AlisonMLawrie, Alice Lelliott, Vincenzo Libri, Patrick J Lillie, RaburnMallory, AnaV AMendes, Eveline PMilan, AngelaMMinassian, Alastair McGregor, Hazel Morrison, Yama FMujadidi, Anusha Nana, Peter J O'Reilly, Sherman D Padayachee, Ana Pittella, Emma Plested, KatrinaMPollock, Maheshi N Ramasamy, Sarah Rhead, AlexandreV Schwarzbold, Nis ha Singh, Andrew Smith, Rinn Song, MatthewD Snape, Eduardo Sprinz, Rebecca K Sutherland, Richard Tarrant, Emma CThomson, MEstée Török, Mark Toshner, David PJ Turner, JohanVekemans, Tonya LVillafana, Marion E EWatson, Christopher JWilliams, Alexander DDouglas *, AdrianV S Hill *, Teresa Lambe *, Sarah C Gilbert *, Andrew J Pollard * a nome dell'Oxford COVIDVaccine Trial Group †



Sommario

sfondo Un vaccino sicuro ed efficace contro la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se distribuito con alta copertura, potrebbe contribuire al controllo della pandemia COVID-19. Abbiamo valutato la sicurezza e l'efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 in un'analisi ad interim aggregata di quattro studi.

Metodi Questa analisi include i dati di quattro studi clinici in cieco, randomizzati e controllati condotti nel Regno Unito, Brasile e Sud Africa. I partecipanti di età pari o superiore a 18 anni sono stati assegnati in modo casuale (1: 1) al vaccino ChAdOx1 nCoV-19 o al controllo (vaccino o soluzione salina coniugata meningococcica gruppo A, C, W e Y). I partecipanti al gruppo ChAdOx1 nCoV-19 hanno ricevuto due dosi contenenti particelle virali 5×10^{10} (dose standard; coorte SD / SD); un sottogruppo nello studio del Regno Unito ha ricevuto una mezza dose come prima dose (dose bassa) e una dose standard come seconda dose (coorte LD / SD). L'analisi di efficacia primaria includeva COVID-19 sintomatico in partecipanti sieronegativi con un tampone positivo al test di amplificazione degli acidi nucleici più di 14 giorni dopo una seconda dose di vaccino. I partecipanti sono stati analizzati in base al trattamento ricevuto, con cutoff dei dati il 4 novembre 2020. L'efficacia del vaccino è stata calcolata come rischio relativo 1 derivato da un robusto modello di regressione di Poisson aggiustato per l'età. Gli studi sono registrati presso ISRCTN89951424 e ClinicalTrials.gov, NCT04324606, NCT04400838 e NCT04444674.

Risultati Tra il 23 aprile e il 4 novembre 2020, sono stati arruolati 23848 partecipanti e 11636 partecipanti (7548 nel Regno Unito, 4088 in Brasile) sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria ad interim. Nei partecipanti che hanno ricevuto due dosi standard, l'efficacia del vaccino è stata del 62,1% (95% CI 41,0-75,7; 27 [0,6%] di 4440 nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 vs 71 [1 · 6%] di 4455 nel gruppo di controllo) e nei partecipanti che hanno ricevuto una dose bassa seguita da una dose standard, l'efficacia era 90,0% (67,4-97,0; tre [0,2%] di 1367 vs 30 [2,2%] di 1374; $p_{\text{interazione}} = 0 \cdot 010$). L'efficacia complessiva del vaccino in entrambi i gruppi è stata del 70,4% (95,8% CI 54,8-80,6; 30 [0,5%] di 5807 vs 101 [1 · 7%] di 5829). Da 21 giorni dopo la prima dose, ci sono stati dieci casi ospedalizzati per COVID-19, tutti nel braccio di controllo; due sono stati classificati come COVID-19 grave, incluso un decesso. Ci sono stati 74341 mesi-persona di follow-up di sicurezza (mediana 3-4 mesi, IQR 1 · 3-4 · 8); 175 eventi avversi gravi si sono verificati in 168 partecipanti, 84 eventi nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 e 91 nel gruppo di controllo. Tre eventi sono stati classificati come possibilmente correlati a un vaccino: uno nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19, uno nel gruppo di controllo e uno in un partecipante che rimane mascherato dall'allocazione del gruppo.

Interpretazione ChAdOx1 nCoV-19 ha un profilo di sicurezza accettabile ed è stato trovato efficace contro COVID-19 sintomatico in questa analisi ad interim degli studi clinici in corso.

Finanziamento Ricerca e innovazione nel Regno Unito, National Institutes for Health Research (NIHR), Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, Bill & Melinda Gates Foundation, Lemann Foundation, Rede D'Or, Brava and Telles Foundation, NIHR Oxford Biomedical Research Center, Thames Valley e South Midland's NIHR Clinical Research Network e AstraZeneca.

Diritto d'autore © 2020 L'autore (i). Pubblicato da Elsevier Ltd. Questo è un articolo ad accesso aperto con licenza CC BY 4.0.

Publicato in linea
8 dicembre 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)

vedere Online / Commento
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)

* Contributo allo stesso modo

† I membri sono elencati nell'appendice 1 (pagg. 21-44)

OxfordVaccine Group,
Dipartimento di Pediatria,
Università di Oxford, Oxford,
UK (MVoysey DPhil,
PK Aley PhD, S Bibi PhD,
R Colin-Jones MSc,
K RWEmary BMBCh,
S Feng PhD, S Kerridge MSc,
Un Lelliott BMS,
YF Mujadidi MSc,
PJ O'Reilly MBChBAO, E Plested, MN
Ramasamy DPhil,
S RheadMBChB, N Singh DPhil,
R SongMD, MD Snape MD,
AJ Pollard FMedSci), Jenner Institute,
dipartimento di Nuffield
of Medicine, University of Oxford,
UK (PM Folegatti MD,
B Angus MD, P Cicconi PhD,
KJ Ewer PhD,
S HC Hodgson DPhil,
S JacksonMRCP, D JenkinMRCP,
CCD Joe PhD, AM Lawrie PhD,
AM Minassian DPhil,
HM MorrisonMRCP,
ME EWatson PhD,
AD Douglas DPhil,
AV S Hill FMedSci, T Lambe PhD,
S CGilbert PhD); Istituto di
Global Health, Università di
Siena, Siena, Brasile;
(S AC Clemens PhD);
Dipartimento di Pediatria
(S AC Clemens) e clinico

Impianto di bioproduzione
(CMGreen PhD, RTarrant PhD),
Università di Oxford, Oxford, UK; MRCVaccines e

Analisi delle malattie infettive
ResearchUnit, Johannesburg, Sud Africa (S AMadhi PhD);
Dipartimento di Pediatria, Universidade Federal de
San Paolo, San Paolo, Brasile (LYWeckx PhD); **Respiratorio e patogeni meningei**
ResearchUnit, Università del
Witwatersrand, Johannesburg, Sud Africa (V Baillie PhD, CL Cutland PhD); **Family Center per ResearchwithUbuntu, Dipartimento di Pediatria, Università di Stellenbosch, CapeTown, Sudafrica** (SL Barnabas PhD); **Soweto Clinical Trials Center, Soweto, Sudafrica** (QE Bhorat MSc); **Unità di ricerca sull'HIV perinatale** (C Briner MBBCh, A Nana MPharm) **andWits Reproductive Health e HIV Istituto** (L Fairlie FCPaed, C Hill BSc, G Kwatra PhD), **introduzione**

Facoltà di scienze della salute, Università di
Witwatersrand, Johannesburg, Sud Africa; Dipartimento di
Scienze cliniche, Liverpool Scuola di Medicina Tropicale e Ospedali dell'Università di Liverpool
Fondazione NHS, Liverpool, Regno Unito (AMCollins PhD, DM Ferreira PhD, H Hill PhD); **Dipartimento di infezione, Immunità e cardiovascolare Malattia, Università di Sheffield, Sheffield, Regno Unito** (TC Darton DPhil); **Dipartimento di infezione e medicina tropicale, Sheffield Ospedali universitari NHS FoundationTrust, Sheffield, Regno Unito** (TC Darton); **Divisione di Pneumologia, Grootte Schuur Ospedale e l'Università di CapeTown, Sudafrica** (K Dheda FRCPC); **Dipartimento di infezione e tropicale Medicina, Newcastle uponTyne Fondazione Ospedali NHS Trust, Newcastle uponTyne, Regno Unito** (CJA Duncan DPhil); **Trasazionale e clinico Istituto di ricerca, immunità e infiammazione, Newcastle University, Newcastle uponTyne, Regno Unito** (CJA Duncan); **NIHR Ricerca clinica di Southampton Facility e Biomedicale Centro di ricerca, Università Ospedale Southampton NHS Fiducia, Southampton, Regno Unito** (SN Faust PhD); **Facoltà di Medicina e Istituto per la vita**

Ricerca nel contesto

Prove prima di questo studio

Abbiamo cercato in PubMed articoli di ricerca pubblicati dall'inizio del database fino al 23 novembre 2020, senza restrizioni linguistiche, utilizzando i termini "SARS-CoV-2", "vaccino", "sperimentazione clinica" ed "efficacia". Non erano disponibili pubblicazioni sottoposte a revisione paritaria sull'efficacia di alcun vaccino contro il coronavirus 2 per la sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) in fase di sviluppo e, al momento della ricerca, non c'erano vaccini autorizzati contro SARS-CoV-2. Tre sviluppatori di vaccini hanno recentemente riportato i risultati iniziali di efficacia degli studi di fase 3 nei media (Pfizer / BioNTech, Moderna e Gamaleya National Research Center). Pfizer / BioNTech e Moderna, entrambe sviluppando vaccini a mRNA, hanno riportato risultati iniziali di efficacia del 95% nella loro analisi primaria (Pfizer / BioNTech) e del 94,5% in un'analisi ad interim (Moderna). Abbiamo pubblicato in precedenza i risultati di sicurezza e immunogenicità di ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) per diversi gruppi di età in studi di fase 1/2 e 2/3.

Valore aggiunto di questo studio

Riportiamo i primi risultati di efficacia clinica di ChAdOx1 nCoV-19 in un'analisi aggregata di studi di fase 2/3 nel Regno Unito e in Brasile e i dati sulla sicurezza di oltre 20000 partecipanti arruolati in quattro studi clinici nel Regno Unito, Brasile e Sud Africa. ChAdOx1 nCoV-19 ha un profilo di sicurezza accettabile ed è efficace contro COVID-19 sintomatico, senza ricoveri ospedalieri o casi gravi riportati nel braccio ChAdOx1 nCoV-19. Il vaccino può essere conservato e distribuito a 2-8 ° C, rendendolo particolarmente adatto alla distribuzione globale.

Implicazioni di tutte le prove disponibili

Lo sviluppo di vaccini sicuri, efficaci, economici e dispiegabili contro COVID-19 rimane fondamentale per risolvere la crisi pandemica e ristabilire la normalità. I risultati positivi presentati qui supportano le richieste normative per l'uso condizionale o di emergenza di ChAdOx1 nCoV-19.

Mentre la pandemia COVID-19, causata dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), continua a manifestarsi, c'è stato un impatto diffuso sulla salute, inclusa una mortalità sostanziale tra gli anziani e quelli con condizioni di salute preesistenti,^{1,2}

e ripercussioni per l'economia globale, causate da misure di allontanamento fisico, con le maggiori conseguenze per i più vulnerabili della società.

Nonostante la diffusione globale del virus, si ritiene che gran parte della popolazione in molti paesi sia finora sfuggita all'infezione e rimanga non immune alla SARS-CoV-2.³ I vaccini potrebbero svolgere un ruolo importante nell'aumentare l'immunità della popolazione, prevenire malattie gravi e ridurre l'attuale crisi sanitaria. In risposta, i rapidi sforzi globali per sviluppare e testare vaccini contro SARS-CoV-2 hanno portato a un numero senza precedenti di vaccini candidati che iniziano gli studi clinici nel 2020. Attualmente, 48 vaccini sono in fase di valutazione clinica. Molti di questi hanno mostrato una buona sicurezza e immunogenicità e 11 di questi sono attualmente in fase di valutazione in studi di efficacia clinica di fase 3.

Il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) è stato sviluppato presso l'Università di Oxford ed è costituito da un vettore adenovirale di scimpanzé carente di replicazione ChAdOx1, contenente il gene dell'antigene glicoproteico di superficie strutturale SARS-CoV-2 (proteina spike; nCoV-19). Dopo l'inizio di uno studio clinico di fase 1 nel Regno Unito (COV001) il 23 aprile 2020, sono stati avviati tre ulteriori studi randomizzati controllati del vaccino candidato nel Regno Unito (COV002), Brasile (COV003) e Sud Africa (COV005). Un ulteriore studio di fase 1/2 è stato recentemente avviato in Kenya e non è riportato qui. L'immunogenicità risulta dallo studio di fase 1/2 del Regno Unito, COV001, su 1077 adulti sani di età compresa tra 18 e 55 anni,⁴ e a

coorte di fase 2 in COV002 negli anziani (≥56 anni)⁵

sono stati pubblicati e mostrano un profilo di sicurezza accettabile per il vaccino con l'induzione di anticorpi leganti e neutralizzanti, nonché la generazione di risposte immunospot legate all'enzima interferone γ, con titoli anticorpali più elevati dopo una seconda dose di vaccino.⁶⁻⁷

Lo studio di fase 1 (COV001) includeva una coorte di efficacia e gli studi di fase 2 e 3 (COV002, COV003 e COV005) hanno esteso l'arruolamento a una popolazione più ampia di partecipanti con una maggiore probabilità di esposizione al virus, come gli operatori sanitari. I criteri di esclusione sono stati ridotti per gli studi di fase 3, in modo che sono stati arruolati anche gli anziani e gli individui con una serie di comorbidità.

Tutti gli studi hanno completato l'arruolamento delle rispettive coorti di efficacia e sono in fase di follow-up. Gli studi pediatrici non sono ancora stati avviati.

Qui, presentiamo l'analisi ad interim combinata di efficacia e sicurezza da studi randomizzati controllati di ChAdOx1 nCoV-19.

Metodi

Panoramica

Questa analisi ad interim dell'efficacia e della sicurezza del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 include i dati di quattro studi clinici in cieco, randomizzati e controllati condotti in tre paesi: COV001 (fase 1/2; Regno Unito), COV002 (fase 2/3; Regno Unito) , COV003 (fase 3; Brasile) e COV005 (fase 1/2; Sud Africa). L'efficacia ad interim è stata valutata mediante un'analisi aggregata globale prespecificata che combina i dati di COV002 e COV003. La sicurezza del vaccino viene valutata utilizzando i dati di tutti e quattro gli studi (appendice 1, pagg. 3-4). Tre degli studi sono in singolo cieco e uno in doppio cieco (COV005). L'efficacia primaria è stata valutata nei partecipanti che hanno ricevuto

due dosi di vaccino. Tutti e quattro gli studi includevano partecipanti che hanno ricevuto due dosi, con una dose di richiamo incorporata nei tre studi che erano inizialmente progettato per valutare una singola dose di ChAdOx1 nCoV-19 rispetto al controllo (COV001, COV002 e COV003) dopo la revisione dei dati di risposta anticorpale da COV001. Nonostante piccole differenze tra gli studi, vi è una coerenza sufficiente per giustificare la proposta di analisi aggregata dei dati, che fornirà una maggiore precisione sia per i risultati di efficacia che di sicurezza rispetto a quanto si può ottenere negli studi individuali e fornisce una più ampia comprensione dell'uso del vaccino in diverse popolazioni. Una volta avviati gli studi, un piano di analisi statistica per l'analisi aggregata globale di questi studi è stato sviluppato prima del blocco dei dati il 4 novembre 2020 e dell'analisi, ed è stato finalizzato con un ampio feedback da parte delle autorità di regolamentazione nazionali e internazionali (inclusi i medicinali e i prodotti sanitari). Regulatory Agency [UK] e European Medicines Agency [EU], inclusa la giustificazione per includere gruppi che ricevono dosi di vaccino differenti nell'analisi (vedere il piano di analisi statistica per ulteriori dettagli; appendice 2 pp 2-73). Tutti i partecipanti ai quattro studi hanno fornito il consenso informato scritto.

I dettagli delle modifiche ai quattro protocolli di prova e il piano di analisi statistica sono inclusi nell'appendice 2 (pp 9, 178–182, 327–335, 438–441, 548–550).

Progettazione dello studio e partecipanti

COV001 (Regno Unito)

COV001 è una sperimentazione clinica continua di fase 1/2 in singolo cieco in cinque siti nel Regno Unito, iniziata il 23 aprile 2020 e che ha arruolato 1077 volontari sani di età compresa tra 18 e 55 anni, come descritto in precedenza.^s In breve, partecipanti adulti sani sono stati arruolati dopo lo screening per escludere quelli con condizioni di salute preesistenti. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale 1:1 a ricevere ChAdOx1 nCoV-19 a una dose di 5×10^{10} particelle virali (dose standard), misurata utilizzando la spettrofotometria o il vaccino coniugato meningococcico del gruppo A, C, W e Y (MenACWY) come controllo. Un sottogruppo non randomizzato in aperto di dieci partecipanti ha ricevuto due dosi di ChAdOx1 nCoV-19 a 28 giorni di distanza, come riportato in precedenza.^s Questo studio era stato originariamente pianificato come studio a dose singola e 88 partecipanti alla fase 1 dello studio rimangono destinatari di una singola dose. Tuttavia, il protocollo è stato modificato in un regime a due dosi, a seguito di un emendamento il 30 luglio 2020 (versione 9.0; appendice 2 pagg. 180-181), per le restanti coorti di fase 2 come risultato di risposte robuste di richiamo identificate nella valutazione di le prime coorti di immunogenicità, con la dose di richiamo somministrata il prima possibile.^s

COV002 (Regno Unito)

COV002 è uno studio di fase 2/3 in singolo cieco nel Regno Unito che è iniziato il 28 maggio 2020 e ha arruolato partecipanti in 19 siti di studio in Inghilterra, Galles e Scozia. Iscrizione soggetti particolarmente mirati

lavorare in professioni con un'elevata esposizione possibile alla SARS-CoV-2, come le strutture sanitarie e di assistenza sociale. Due gruppi di dosaggio sono stati inclusi in COV002: i partecipanti che hanno ricevuto una dose bassa del vaccino ($2 \cdot 2 \times 10^{10}$ particelle virali) come prima dose e sono stati potenziati con una dose standard (nel gruppo LD / SD) e le coorti successive che sono stati vaccinati con due vaccini a dose standard (gruppo SD / SD). Il dosaggio iniziale in COV002 era con un lotto fabbricato presso un'organizzazione di produzione a contratto utilizzando la purificazione cromatografica. Durante il controllo di qualità di questo secondo lotto, sono state osservate differenze tra i metodi di quantificazione (spettrofotometria e PCR quantitativa [qPCR]) prioritizzati da diversi siti di produzione. In consultazione con il regolatore nazionale (Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari), abbiamo selezionato una dose di 5×10^{10} particelle virali mediante spettrofotometro ($2 \cdot 2 \times 10^{10}$ particelle virali mediante qPCR), al fine di essere coerente con l'uso della spettrofotometria in lo studio di fase 1 (COV001),^s e per garantire che la dose fosse entro un intervallo sicuro e immunogenico secondo le misurazioni con entrambi i metodi. Nello studio è stato notato un profilo di reattogenicità inferiore al previsto ed è stata identificata un'interferenza inaspettata di un eccipiente con il test di spettrofotometria. Dopo la revisione e l'approvazione da parte del regolatore, si è concluso che la lettura qPCR (dose bassa) era più accurata e ulteriori dosi sono state adeguate alla dose standard (5×10^{10} particelle virali) utilizzando un test qPCR. Il protocollo è stato modificato il 5 giugno 2020, con conseguente arruolamento di due gruppi distinti con diversi regimi di dosaggio senza pause nell'arruolamento (versione 6.0; appendice 2 p 330). È stata ora sviluppata una suite di saggi per la caratterizzazione della concentrazione (che ha confermato il dosaggio basso e standard) e i lotti futuri vengono tutti rilasciati con una dose specifica di $3 \cdot 5-6 \cdot 5 \times 10^{10}$ particelle virali, e questo è stato utilizzato per le dosi di richiamo nell'analisi di efficacia qui presentata.

La coorte LD / SD (età 18-55 anni) è stata arruolata per 11 giorni tra il 31 maggio e il 10 giugno 2020. La coorte SD / SD (età 18-55 anni) è stata arruolata dal 9 giugno al 20 luglio 2020. Successivamente, è iniziata l'arruolamento delle coorti di età più avanzata (dall'8 agosto 2020, per i partecipanti di età compresa tra 56 e 69 anni e dal 13 agosto 2020, per i partecipanti di età ≥ 70 anni), tutti assegnati a due dosi standard (coorte SD / SD). Ogni sito ha implementato l'emendamento del protocollo prima di passare dalla somministrazione a basso dosaggio alla somministrazione a dose standard, e quindi non c'era sovrapposizione nell'arruolamento dei partecipanti a queste coorti.

Le coorti di età compresa tra i 18 e 55 anni erano state originariamente pianificate come coorti di efficacia a dose singola. Tuttavia, il protocollo è stato modificato il 20 luglio 2020, per offrire una seconda dose ai partecipanti a queste coorti come risultato di robuste risposte di richiamo identificate nella valutazione delle coorti di immunogenicità precoce (versione 9.0; appendice 2 pp 331-332).^s Il potenziamento è iniziato il 3 agosto 2020, con conseguente

Scienze, Università di Southampton, Southampton, UK (SN Faust); Scuola di Scienze della salute della popolazione, Università di Bristol e Ospedali universitari di Bristol and Weston NHS Foundation Trust, Bristol, Regno Unito (Un dottorato in Finlandia); Dipartimento di infezione, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, St Thomas' Hospital, Londra, Regno Unito (AL Goodman FRCP); Unità di sperimentazione clinica MRC, University College London, Londra, Regno Unito (AL Goodman); NIHR / Wellcome Trust Clinical Centre di ricerca, Università Ospedali Birmingham NHS Fiducia, Birmingham, Regno Unito (CA Green DPhil); St George's Vaccine Institute, St George's, Università di Londra, Londra, UK (PT Heath FRCPCH); AstraZeneca Biofarmaci, Cambridge, Regno Unito (I Hirsch PhD, RM Mallory MD, J Vekemans MD, TL Villafana PhD); VIDA— Vaccini e infettivi Ricerca analitica sulle malattie Unif, Johannesburg, Sud Africa (Un dottorato di ricerca a Izu, A Koen MBChB); Severn Patologia, North Bristol NHS Trust, Bristol, Regno Unito (R Lazarus DPhil); NIHR UCLH Struttura di ricerca clinica e NIHR UCLH Biomedical Centro di ricerca, Londra, Regno Unito (V Libri MD FRCP); Dipartimento of Infection, Hull University Ospedali universitari NHSTrust, UK (PJ Lillie PhD); Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brasile Ospedale São Rafael, Salvador, Brasile (AVAMendes MD); Instituto D'Or, Salvador, Brasile (AVAMendes); Dipartimento di Malattie infettive, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasile (E PMilan MD); London Northwest University Healthcare, Harrow, Regno Unito (AC McGregor FRCP Path); Centro di ricerca Setshaba, Pretoria, Sudafrica (SD Payadachee MBChB); Dipartimento di interni Medicina, Ospedale Quinta D'Or, Rio de Janeiro, Brasile (A Pittella MD); Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, Brasile (A Pittella); Dipartimento di interni Medicina, Universidade UNIGRANRIO, Rio de Janeiro, Brasile (Un Pittella MD); NIHR

Ricerca clinica imperiale
 Facility e NIHR Imperial
 Biomedical Research Center,
 Londra, Regno Unito (KMPallock PhD);
 Unità di ricerca clinica,
 Dipartimento di Clinica
 Medicina, Universidade Federal
 de Santa Maria, Santa Maria,
 Brasile (AV Schwarzbold PhD);
 College of Medical, Veterinary & Life
 Sciences, GlasgowDental
 Hospital & School, Università di
 Glasgow, Glasgow, Regno Unito
 (A Smith FRCPath); Divisione di COV003 (Brasile)
 Malattie infettive, Boston
 Ospedale pediatrico, Boston,
 MA, USA (R Song); Contagioso
 Servizio malattie, Hospital de
 Clinicas de Porto Alegre,
 Universidade Federal do
 RioGrande do Sul,
 Porto Alegre, Brasile
 (E Sprinz MD); Infezione clinica
 Gruppo di ricerca, regionale
 Unità Malattie infettive,
 WesternGeneral Hospital,
 Edimburgo, Regno Unito
 (RK Sutherland FRCP);
 MRC-Università di Glasgow
 Centro per la ricerca sul virus e
 Dipartimento di infettive
 Malattie, Queen Elizabeth
 Ospedale universitario, Glasgow,
 UK (E Thomson FRCP PhD);
 Dipartimento di Medicina,
 Università di Cambridge, Regno Unito
 (M ETörök FRCP); Cambridge
 Ospedali universitari NHS
 FoundationTrust, Cambridge,
 UK (M ETörök); Heart Lung
 Research Institute, Dipartimento
 of Medicine, University of
 Cambridge e Royal
 Papworth Hospital NHS
 FoundationTrust, Cambridge,
 UK (MToshner MD); Università
 di Nottinghamand
 Nottingham University
 Ospedali NHSTrust, Regno Unito
 (DPJ Turner PhD); Salute pubblica
 Galles, Cardiff, Galles
 (C JWilliams DPH); Aneurin
 BevanUniversity Health Board,
 Newport, Regno Unito (C J Williams)

Corrispondenza a:
 Prof Andrew J Pollard, Randomizzazione e mascheramento
 Dipartimento di Pediatria,
 Università di Oxford,
 Oxford, OX3 9DU, Regno Unito
 andrew.pollard@paediatrics.
 ox.ac.uk

Vedere in linea per l'appendice 1 Vedi in
 linea per l'appendice 2

in un divario più lungo tra i vaccini primari e di richiamo in queste coorti rispetto a quelli di età compresa tra 55 e 69 anni e quelli di età pari o superiore a 70 anni, poiché questi partecipanti sono stati arruolati in gruppi a due dosi dall'inizio.

I risultati per i partecipanti arruolati in sottogruppi di immunogenicità sono stati precedentemente pubblicati, incluso un piccolo sottogruppo che ha ricevuto un aumento della dose bassa. I dettagli completi sono disponibili nel protocollo dello studio (appendice 2, pp 184–342) e le procedure sono state descritte in precedenza.

COV003 (Brasile) è uno studio di fase 3 in singolo cieco in corso in Brasile, iniziato il 23 giugno 2020. L'obiettivo del reclutamento era rivolto a coloro ad alto rischio di esposizione al virus, compresi gli operatori sanitari in sei siti in tutto il Brasile. I partecipanti avevano 18 anni o più e questo studio includeva individui con condizioni di salute preesistenti stabili. A tutti i partecipanti sono state offerte due dosi del vaccino alla dose di $3 \cdot 5-6 \cdot 5 \times 10^{10}$ particelle virali con somministrazione fino a 12 settimane di distanza (obiettivo 4 settimane), a seguito di un emendamento del protocollo il 28 luglio 2020, per includere il richiamo gruppi (versione 4.0; appendice 2 pagg. 438–439). I dettagli completi sono disponibili nel protocollo dello studio (appendice 2, pp 343–441).

COV005 è uno studio continuo di fase 1/2 in doppio cieco in Sud Africa su adulti sani di età compresa tra 18 e 65 anni che vivono senza HIV, iniziato il 28 giugno 2020. È stata arruolata anche un'ulteriore coorte di immunogenicità di coloro che vivono con l'HIV, ma non sono stati inclusi in questa analisi intermedia. A tutti i partecipanti sono state offerte due dosi di vaccino a una dose di $3 \cdot 5-6 \cdot 5 \times 10^{10}$ particelle virali, con dosi somministrate a distanza di 4 settimane. Un piccolo sottogruppo di 44 partecipanti ha ricevuto un vaccino a mezza dose (21 come prima dose e 23 come seconda dose) a causa della variabilità del test di rilascio, prima dell'adozione di nuovi metodi per la caratterizzazione della concentrazione. L'aggiustamento della dose è stato discusso e approvato dal regolatore nazionale. I dettagli completi sono disponibili nel protocollo dello studio (appendice 2, pagg. 442–559).

Un comitato combinato indipendente di monitoraggio della sicurezza dei dati esamina regolarmente i dati sulla sicurezza di tutte e quattro le sperimentazioni.

Nelle coorti di efficacia per tutti gli studi, i partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere ChAdOx1 nCoV-19 o un prodotto di controllo. In COV002, MenACWY è stato scelto come vaccino del gruppo di controllo per ridurre al minimo la possibilità di smascheramento accidentale dei partecipanti a causa di reazioni locali o sistemiche al vaccino. COV003 ha utilizzato MenACWY come controllo per la prima dose e soluzione salina per la seconda dose. In COV005, ai partecipanti assegnati in modo casuale al gruppo di controllo è stata somministrata una soluzione salina. Gli elenchi di randomizzazione sono stati preparati dallo statistico dello studio (MV) utilizzando la randomizzazione a blocchi, stratificati per sito di studio e gruppo di studio e caricati sulla piattaforma web sicura

utilizzato per il modulo report elettronico del caso di studio (REDCap versione 9.5.22) per COV001, COV002 e COV003. In COV005, l'elenco di randomizzazione è stato tenuto dal farmacista dello studio non mascherato che ha preparato i vaccini per la somministrazione, con tutto il resto del personale dello studio mascherato per l'assegnazione di gruppo. Il personale dello studio che ha somministrato il vaccino ha preparato i vaccini fuori dalla vista dei partecipanti e le siringhe sono state coperte con un materiale opaco fino al momento della somministrazione per garantire il mascheramento dei partecipanti.

Procedure

L'adenovirus ricombinante per ChAdOx1 nCoV-19 è stato prodotto e confezionato da Advent (Pomezia, Italia), mentre altri lotti sono stati prodotti da COBRA Biologics (Keele, Regno Unito) e vialati da Symbiosis (Sterling, Regno Unito). Entrambi sono stati prodotti secondo la GoodManufacturing Practice e approvati dall'agenzia di regolamentazione nel Regno Unito, l'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari. Le valutazioni di base comprendevano la revisione dei criteri di inclusione ed esclusione, l'anamnesi, la misurazione dei segni vitali, l'esame clinico diretto all'anamnesi e la raccolta del siero per la sierologia SARS-CoV-2.

Ai partecipanti di tutti e quattro gli studi è stato chiesto di contattare il sito dello studio se hanno manifestato sintomi specifici associati a COVID-19 e hanno ricevuto regolari promemoria per farlo. Coloro che hanno soddisfatto i criteri sintomatici hanno ricevuto una valutazione clinica, un tampone prelevato per un test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) e campioni di sangue prelevati per sicurezza e immunogenicità. Nel Regno Unito e in Brasile, l'elenco dei sintomi idonei per il tampone includeva uno dei seguenti: febbre di almeno $37,8^{\circ} \text{C}$, tosse, mancanza di respiro e anosmia o ageusia. In Sud Africa, l'elenco dei sintomi qualificanti per il tampone era più ampio e comprendeva inoltre mialgia, brividi, mal di gola, mal di testa, congestione nasale, diarrea, naso che cola, affaticamento, nausea, vomito e perdita di appetito.

In tutti gli studi, se i partecipanti sono stati testati al di fuori della sperimentazione, sul posto di lavoro se un operatore sanitario o da fornitori privati, questi risultati sono stati registrati e valutati da un comitato di revisione dell'endpoint indipendente mascherato. La fonte di ciascun tampone è stata registrata più i dettagli del kit di test, se disponibili.

Per testare le infezioni asintomatiche, ai partecipanti a COV002 nel Regno Unito è stato chiesto di fornire un tampone nasale e faringeo auto-somministrato settimanalmente per il test NAAT da 1 settimana dopo la prima vaccinazione utilizzando kit forniti dal Dipartimento della sanità e dell'assistenza sociale (DHSC) del Regno Unito. Ai partecipanti sono stati forniti kit di test a casa forniti dal DHSC che includevano istruzioni dettagliate su come eseguire un auto-tampone e un collegamento a un video dimostrativo. Il team di prova in loco ha fornito supporto logistico per l'imballaggio e la restituzione dei kit di test e il monitoraggio dei risultati dei tamponi ai partecipanti, se necessario. I tamponi sono stati prelevati dai partecipanti nelle loro case e inviati ai laboratori di test DHSC dedicati per l'elaborazione. I partecipanti sono stati informati direttamente dei loro risultati tramite testo o e-mail dal Servizio Sanitario Nazionale (NHS). Risultati del tampone

dai partecipanti in Inghilterra e Galles sono stati forniti quotidianamente allo statistico dello studio dal NHS e abbinati alle persone sulla base dei dati di identificazione personale (nome, data di nascita, numero di NHS e codice postale). I risultati dei tamponi dei partecipanti in Scozia non erano disponibili per il team di studio al momento del cutoff dei dati per questa analisi, ma saranno inclusi nelle analisi future. Tutti i risultati del tampone che non potevano essere abbinati a un partecipante allo studio utilizzando almeno due pezzi di dati personali non sono stati aggiunti al database dello studio.

In Brasile non esisteva un piano di test per le infezioni asintomatiche. In Sud Africa, le infezioni asintomatiche sono state rilevate da tamponi ottenuti durante le visite di studio frequentate, ma non sono riassunte qui in quanto vi era solo un piccolo numero di punti temporali per il rilevamento di questi casi.

Tutti i casi di COVID-19 sono stati esaminati da due membri di un team di revisione clinica indipendente mascherato che ha valutato i dettagli clinici, tra cui anamnesi, sintomi, eventi avversi e risultati dei tamponi e assegnato punteggi di gravità in base alla scala di progressione clinica dell'OMS.

Per i partecipanti sintomatici a COV002 nel Regno Unito, il tampone settimanale è continuato sia prima che dopo che i partecipanti hanno segnalato i sintomi al sito di studio. Pertanto, un partecipante che ha riportato sintomi ed è stato valutato clinicamente potrebbe anche aver avuto ulteriori tamponi che hanno restituito risultati positivi attraverso il processo di test asintomatico per diverse settimane. Inoltre, a causa dell'elevato numero di operatori sanitari arruolati in questi studi, alcuni partecipanti sono stati testati secondo le loro politiche di test sul posto di lavoro e questi risultati sono stati anche inseriti nel database per la revisione da parte del comitato di valutazione dell'endpoint richiesto. Un'ulteriore valutazione esplorativa del periodo di tempo durante il quale i partecipanti sono rimasti positivi al NAAT e le fonti di informazioni utilizzate per il rilevamento dei casi saranno effettuate nelle analisi future.

Risultati

L'obiettivo principale era valutare l'efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 contro COVID-19 confermato dalla NAAT. L'outcome primario è stato confermato virologicamente, COVID-19 sintomatico, definito come un tampone NAAT positivo combinato con almeno un sintomo qualificante (febbre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, tosse, mancanza di respiro o anosmia o ageusia).

A tutti i partecipanti è stato fornito un numero telefonico di emergenza 24 ore su 24 per contattare il medico di guardia dello studio per tutta la durata dello studio e segnalare eventuali malattie. Eventi avversi gravi sono stati registrati durante lo studio e riesaminati ad ogni visita dello studio, con causalità assegnata dallo sperimentatore del sito. Gli eventi sono stati codificati clinicamente secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities.

analisi statistica

Il piano per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 si basa su analisi globali che utilizzano tutti

dati disponibili da quattro studi con analisi raggruppate tra gli studi. È stato sviluppato un piano di analisi statistica globale per mettere in comune i dati degli studi, dopo un'ampia consulenza da parte delle autorità di regolamentazione, per prespecificare le analisi che avrebbero contribuito alla valutazione dell'efficacia e questo è stato approvato prima che fosse condotta qualsiasi analisi dei dati. I partecipanti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose in tutti gli studi sono inclusi nell'analisi di sicurezza. Tuttavia, ogni studio doveva soddisfare i criteri prespecificati di avere almeno cinque casi ammissibili per l'inclusione nell'outcome primario prima che uno studio fosse incluso nelle analisi di efficacia. Né COV001 né COV005 soddisfacevano questi criteri e quindi non sono stati inclusi nella valutazione di efficacia per questa analisi ad interim. Si prevede che saranno inclusi nelle valutazioni di efficacia nelle analisi future una volta che saranno maturati altri casi. Inoltre, sono stati inclusi solo i gruppi di efficacia per COV002 (cioè i gruppi 4, 6, 9 e 10).

L'efficacia del vaccino è stata calcolata come rischio relativo aggiustato 1- (ChAdOx1 nCoV-19 vs gruppi di controllo) calcolati utilizzando un modello di regressione di Poisson con varianza robusta.

Il modello conteneva termini per studio, gruppo di trattamento e gruppo di età (18-55, 56-69 e ≥ 70 anni) alla randomizzazione. Un modello ridotto che non conteneva un termine per l'età è stato utilizzato per i modelli affetti da problemi di convergenza a causa di pochi casi nei gruppi di età più avanzata. Il logaritmo del periodo a rischio per l'endpoint primario per l'analisi aggregata è stato utilizzato come variabile di offset nel modello per aggiustare i volontari con tempi di follow-up diversi durante i quali si sono verificati gli eventi. L'incidenza cumulativa è presentata utilizzando il metodo Kaplan-Meier.

Il piano di analisi aggregata globale ha consentito un'analisi di efficacia intermedia e una finale con α aggiustato tra le due analisi utilizzando una funzione di spesa gamma α flessibile, con significatività dichiarata se il limite inferiore dell'IC% ($1 - \alpha$) è maggiore di 20%. L'evidenza dell'efficacia al momento dell'analisi ad interim non è stata considerata un motivo per interrompere le sperimentazioni e tutte le sperimentazioni continuano ad accumulare ulteriori dati che saranno inclusi nelle analisi future.

La prima analisi ad interim è stata pianificata per essere attivata quando almeno 53 casi in partecipanti che avevano ricevuto due vaccini a dose standard (SD / SD) si erano accumulati che soddisfacevano la definizione di esito primario più di 14 giorni dopo la seconda dose. Questa analisi fornisce una potenza del 77% per la soglia del 20% per presumere una vera efficacia del vaccino del 70%. Sebbene il numero di casi nella coorte SD / SD sia stato utilizzato come trigger per l'analisi ad interim, l'analisi primaria prespecificata includeva sia destinatari SD / SD che LD / SD. A causa del rapido aumento dell'incidenza di COVID-19 nel Regno Unito nel mese di ottobre, più di 53 casi si erano accumulati al momento del blocco dei dati per questa analisi ad interim. C'erano 98 casi disponibili per l'inclusione nelle coorti SD / SD. Sulla base di questi numeri, il livello α calcolato utilizzando la funzione di spesa α gamma per questa analisi è $4 \cdot 16\%$.

I partecipanti sono stati esclusi dall'analisi di efficacia primaria se erano sieropositivi al basale o se non avevano risultati al basale. Altre esclusioni includevano quelli con tamponi NAAT positivi entro 14 giorni dalla seconda vaccinazione, o quelli che avevano interrotto lo studio prima di aver raggiunto l'endpoint primario di efficacia con un tempo di follow-up inferiore a 15 giorni dopo la seconda vaccinazione. Tutti i motivi di esclusione sono mostrati nell'appendice 1 (pagg. 5-8).

Come analisi secondaria è stata condotta un'analisi dell'efficacia dopo il primo vaccino a dose standard in coloro che hanno ricevuto solo vaccini a dose standard. Gli individui sono stati esclusi se avevano un tampone NAAT-positivo entro 21 giorni dalla loro prima dose di vaccino standard.

I partecipanti sono stati analizzati in base ai vaccini ricevuti. Le analisi di sensibilità includevano coloro che erano sieropositivi al basale e un'analisi intent-to-treat. Le analisi di sicurezza includono tutti i partecipanti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di qualsiasi vaccino in qualsiasi studio.

Le analisi dei sottogruppi prespecificati non sono incluse in questo rapporto ma saranno presentate in analisi future quando sarà disponibile un set di dati più ampio. Tuttavia, in risposta al revisore e ai commenti editoriali, è stato incluso un piccolo numero di confronti esplorativi di sottogruppi per esplorare le differenze di efficacia in LD / SD e SD / SD

gruppi e potenziali variabili confondenti. La coorte LD / SD nel Regno Unito comprendeva partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni che hanno ricevuto la seconda dose dopo un intervallo sostanziale. L'età e la differenza di tempo tra i vaccini erano quindi potenziali fattori di confusione e sono state ulteriormente esplorate nelle analisi dei sottogruppi, limitate a quelli di età compresa tra 18 e 55 anni, quelli con più di 8 settimane di intervallo tra le dosi del vaccino e un confronto tra quelli nella SD / SD coorte che riceve vaccini a intervalli brevi (<6 settimane) o lunghi (≥6 settimane). I confronti dei sottogruppi sono stati effettuati incorporando il termine di interazione trattamento per sottogruppo nel modello e riportando il valore p per il termine di interazione.

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando R (versione 3.6.1 o successiva). I robusti modelli di Poisson sono stati adattati utilizzando la funzione PROC GENMOD in SAS (versione 9.4). Il livello α per l'analisi è stato calcolato utilizzando la funzione gsDesign in R. La data limite per l'inclusione nell'analisi era il 4 novembre 2020 e la data di blocco dei dati era il 21 novembre 2020. Le quattro prove sono registrate presso ISRCTN89951424 (COV003) e ClinicalTrials.gov, NCT04324606 (COV001), NCT04400838 (COV002) e NCT04444674 (COV005).

Ruolo della fonte di finanziamento

AstraZeneca ha esaminato i dati dello studio e il manoscritto finale prima della presentazione, ma gli autori accademici

| | COV002 (Regno Unito; LD / SD; N = 2741) | | COV002 (Regno Unito; SD / SD; N = 4807) | | COV003 (Brasile; tutti SD / SD; N = 4088) | |
|---|---|-----------------------|---|-----------------------|---|--|
| | ChAdOx1 nCoV-19 (n = 1367) | MenACWY (n = 1374) | ChAdOx1 nCoV-19 (n = 2377) | MenACWY (n = 2430) | ChAdOx1 nCoV-19 (n = 2063) | MenACWY più soluzione salina (n = 2025) |
| Età, anni | | | | | | |
| 18-55 | 1367 (100,0%) | 1374 (100,0%) | 1879 (79,0%) | 1922 (79,1%) | 1843 (89,3%) | 1833 (90,5%) |
| 56-69 | 0 | 0 | 285 (12,0%) | 293 (12,1%) | 209 (10,1%) | 187 (9,2%) |
| ≥70 | 0 | 0 | 213 (9,0%) | 215 (8,8%) | 11 (0,5%) | 5 (0,2%) |
| Sesso | | | | | | |
| Femmina | 886 (64,8%) | 927 (67,5%) | 1378 (58,0%) | 1437 (59,1%) | 1261 (61,1%) | 1156 (57,1%) |
| Maschio | 481 (35,2%) | 447 (32,5%) | 999 (42,0%) | 993 (40,9%) | 802 (38,9%) | 869 (42,9%) |
| BMI, kg / m² | 25,2 (22,8-28,7) | 25,3 (22,7-28,8) | 25,4 (22,9-28,7) | 25,5 (22,9-29,1) | 25,6 (22,8-29,1) | 25,6 (23,1-29,0) |
| Etnia | | | | | | |
| bianca | 1257 (92,0%) | 1278 (93,0%) | 2153 (90,6%) | 2214 (91,1%) | 1357 (65,8%) | 1366 (67,5%) |
| Nero | 6 (0,4%) | 2 (0,1%) | 17 (0,7%) | 14 (0,6%) | 230 (11,1%) | 210 (10,4%) |
| asiatico | 76 (5,6%) | 59 (4,3%) | 137 (5,8%) | 138 (5,7%) | 54 (2,6%) | 53 (2,6%) |
| Misto | 19 (1,4%) | 22 (1,6%) | 48 (2,0%) | 42 (1,7%) | 410 (19,9%) | 386 (19,1%) |
| Altro | 9 (0,7%) | 13 (0,9%) | 22 (0,9%) | 22 (0,9%) | 12 (0,6%) | 10 (0,5%) |
| Operatori sanitari e di assistenza sociale | 1236 (90,4%) | 1253 (91,2%) | 1441 (60,6%) | 1513 (62,3%) | 1833 (88,9%) | 1775 (87,7%) |
| Comorbidità | | | | | | |
| Malattia cardiovascolare | 104 (7,6%) | 92 (6,7%) | 264 (11,1%) | 266 (10,9%) | 271 (13,1%) | 244 (12,0%) |
| Malattia respiratoria | 158 (11,6%) | 176 (12,8%) | 285 (12,0%) | 316 (13,0%) | 215 (10,4%) | 210 (10,4%) |
| Diabete | 18 (1,3%) | 15 (1,1%) | 58 (2,4%) | 60 (2,5%) | 59 (2,9%) | 60 (3,0%) |

I dati sono n (%) o mediana (IQR). La popolazione di efficacia primaria (LD / SD e SD / SD) include partecipanti assegnati in modo casuale che erano sieronegativi al basale e hanno ricevuto LD / SD o SD / SD o erano nel gruppo di controllo corrispondente e sono rimasti nello studio per più di 14 giorni dopo la loro seconda dose senza aver avuto una precedente infezione da coronavirus 2 con sindrome respiratoria acuta grave confermata virologicamente. Inoltre, per i gruppi in COV002, sono inclusi solo i gruppi di efficacia (cioè i gruppi 4, 6, 9 e 10). LD / SD = prime a basso dosaggio più boost a dose standard. SD / SD = due vaccini a dose standard somministrati. MenACWY = vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W e Y. BMI = indice di massa corporea.

Tabella 1: Caratteristiche di base dei partecipanti inclusi nella popolazione di efficacia primaria, per studio e strategia di dosaggio

| | Totale numero di casi | ChAdOx1 nCoV-19 | | Controllo | | Efficacia del vaccino (CI *) |
|--|-----------------------|------------------|---|-------------------|---|--------------------------------|
| | | n / N (%) | Tasso di incidenza per 1000 anni-persona (persona-giorni di azione supplementare) | n / N (%) | Tasso di incidenza per 1000 anni-persona (persona-giorni di azione supplementare) | |
| Tutti i destinatari LD / SD e SD / SD | 131 | 30/5807 (0,5%) | 44 · 1 (248299) | 101/5829 (1 · 7%) | 149 · 2 (247228) | 70,4% (da 54,8 a 80,6) † |
| COV002 (Regno Unito) | 86 | 18/3744 (0,5%) | 38 · 6 (170369) | 68/3804 (1 · 8%) | 145 · 7 (170448) | 73,5% (da 55,5 a 84,2) 90,0% |
| Destinatari LD / SD | 33 | 3/1367 (0,2%) | 14 · 9 (73313) | 30/1374 (2 · 2%) | 150 · 2 (72949) | (da 67,4 a 97,0) ‡ § 60,3% (da |
| Destinatari SD / SD | 53 | 15/2377 (0,6%) | 56 · 4 (97056) | 38/2430 (1 · 6%) | 142 · 4 (97499) | 28,0 a 78,2) 64,2% (da 30,7 a |
| COV003 (Brasile; tutti SD / SD) Tutti i | 45 | 12/2063 (0,6%) | 56 · 2 (77930) | 33/2025 (1 · 6%) | 157,0 (76780) | 81,5) ‡ 62,1% (da 41,0 a 75,7) |
| destinatari SD / SD | 98 | 27/4440 (0,6%) | 56 · 4 (174986) | 71/4455 (1 · 6%) | 148,8 (174279) | 36,4% (da -63,8 a 75,3) ‡ |
| Altro non primario COVID-19 sintomatico patologia¶ | 18 | 7/5807 (0 · 1%) | 10 · 3 (248299) | 11/5829 (0,2%) | 16 · 3 (247228) | |
| Qualsiasi COVID-19 sintomatico patologia | 149 | 37/5807 (0,6%) | 54 · 4 (248299) | 112/5829 (1,9%) | 165 · 5 (247228) | 67,1% (da 52,3 a 77,3) |
| Asintomatico o sintomi sconosciuto (COV002) | 69 | 29/3288 (0,9%) | 69 · 8 (151673) | 40/3350 (1 · 2%) | 96 · 0 (152138) | 27,3% (da -17,2 a 54,9) |
| Destinatari LD / SD | 24 | 7/1120 (0,6%) | 41 · 4 (61782) | 17/1127 (1 · 5%) | 100 · 6 (61730) | 58,9% (1,0 a 82,9) ‡ 3,8% |
| Destinatari SD / SD | 45 | 22/2168 (1 · 0%) | 89 · 4 (89891) | 23/2223 (1 · 0%) | 92 · 9 (90408) | (da -72,4 a 46,3) 55,7% |
| Qualsiasi tampone NAAT positivo | 221 | 68/5807 (1 · 2%) | 100 · 0 (248299) | 153/5829 (2 · 6%) | 226 · 0 (247228) | (41,1 a 66,7) |

L'efficacia del vaccino è stata calcolata dal robusto modello Poisson. La popolazione di efficacia primaria (LD / SD e SD / SD) include partecipanti assegnati in modo casuale che erano sieronegativi al basale e hanno ricevuto LD / SD o SD / SD o erano in un gruppo di controllo corrispondente e sono rimasti in studio per più di 14 giorni dopo la loro seconda dose senza aver avuto un precedente infezione virologicamente confermata da SARS-CoV-2. Inoltre, per i gruppi in COV002, sono inclusi solo i gruppi di efficacia (cioè i gruppi 4, 6, 9 e 10). SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2. LD / SD = prime a basse dosi più boost di dose standard. SD / SD = due vaccini a dose standard somministrati. NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici. * Gli IC sono del 95% se non diversamente indicato. † 95,8% CI utilizzato per l'analisi primaria. ‡ Efficacia del vaccino calcolata da un modello Poisson robusto ridotto che non è stato aggiustato per l'età. Tutti gli altri modelli includevano una regolazione per l'età. Il valore Sp per il termine di interazione che confronta LD / SD con SD / SD è p = 0 · 010. ¶ Altra malattia COVID-19 sintomatica non primaria include casi che hanno sintomi diversi dai cinque sintomi principali che sono richiesti per l'inclusione nell'analisi primaria (p. Es., Un partecipante che ha diarrea e malessere ma senza febbre, tosse, mancanza di respiro, anosmia, o ageusia).

Tavolo 2: Efficacia contro SARS-CoV-2 più di 14 giorni dopo una seconda dose di vaccino ChAdOx1 nCoV-19 nella popolazione di efficacia primaria

ha mantenuto il controllo editoriale. Tutti gli altri finanziatori dello studio non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta dei dati, nell'analisi dei dati, nell'interpretazione dei dati o nella scrittura del report. Tutti gli autori avevano pieno accesso a tutti i dati dello studio e avevano la responsabilità finale della decisione di sottoporli alla pubblicazione.

Risultati

Tra il 23 aprile e il 4 novembre 2020, 23848 partecipanti sono stati reclutati e vaccinati nei quattro studi: 1077 in COV001 (Regno Unito), 10673 in COV002 (Regno Unito), 10002 in COV003 (Brasile) e 2096 in COV005 (Sud Africa). 11636 partecipanti a COV002 e COV003 soddisfacevano i criteri di inclusione per l'analisi primaria, 5807 dei quali hanno ricevuto due dosi di ChAdOx1 nCoV-19 e 5829 dei quali hanno ricevuto due dosi di prodotto di controllo. Un profilo di studio e le ragioni per l'esclusione dall'analisi primaria sono mostrati nell'appendice 1 (pagg. 5-7). Qui, forniamo dati di sicurezza su 74341 mesi-persona di follow-up dopo la prima dose (mediana 3-4 mesi, IQR 1 · 3-4 · 8) e 29060 mesi-persona di follow-up dopo due dosi (mediana 2 · 0, 1 · 3-2 · 3).

Dei partecipanti a COV002 e COV003 inclusi nelle analisi di efficacia primaria, la maggioranza lo era

di età compresa tra 18 e 55 anni (6542 [86,7%] su 7548 nel Regno Unito e 3676 [89,9%] su 4088 in Brasile; tabella 1). Quelli di età pari o superiore a 56 anni sono stati reclutati più tardi e hanno contribuito al 12,2% della coorte totale nell'analisi corrente (1006 [13,3%] nel Regno Unito e 412 [10,1%] in Brasile). 7045 (60,5%) partecipanti erano donne. 6902 (91,4%) partecipanti nel Regno Unito e 2723 (66,6%) partecipanti in Brasile erano bianchi (tabella 1). I partecipanti al basale della popolazione di sicurezza sono mostrati nell'appendice 1 (pagg. 9-10). I tempi di somministrazione del vaccino di innesco e di richiamo variavano tra gli studi. Poiché le modifiche al protocollo per aggiungere una dose di richiamo sono state apportate durante le prove e a causa del tempo impiegato per produrre e rilasciare un nuovo lotto di vaccino, non è stato possibile somministrare le dosi a un intervallo di 4 settimane. 1459 (53,2%) dei 2741 partecipanti a COV002 nel gruppo LD / SD hanno ricevuto una seconda dose almeno 12 settimane dopo la prima (mediana 84 giorni, IQR 77-91) e solo 22 (0,8%) hanno ricevuto una seconda dose entro 8 settimane dalla prima. L'intervallo mediano tra le dosi per il gruppo SD / SD in COV002 è stato di 69 giorni (50-86). Al contrario, la maggior parte dei partecipanti a COV003 nel gruppo SD / SD (2493 [61 · 0%] di 4088) ha ricevuto una seconda dose entro 6 settimane dalla prima (mediana 36 giorni, 32-58; appendice 1 p 11).

Una piccola percentuale di partecipanti era sieropositiva al basale (138 [1,3%] di 10673 nel Regno Unito e 235 [2,3%] di 10002 in Brasile). Tre partecipanti sieropositivi al basale hanno avuto successivi tamponi NAAT-positivi. Un partecipante ha avuto un'infezione asintomatica 3 settimane dopo una prima dose di ChAdOx1 nCoV-19. Altri due partecipanti al gruppo di controllo hanno avuto infezioni sintomatiche 8 settimane e 21 settimane dopo il prelievo del loro campione di riferimento. Ci sono stati 131 casi di COVID-19 sintomatico in riceventi LD / SD o SD / SD che erano eleggibili per l'inclusione nell'analisi di efficacia primaria più di 14 giorni dopo la seconda dose di vaccino (tabella 2). Là

erano 30 (0,5%) casi tra 5807 partecipanti al braccio del vaccino e 101 (1,7%) casi tra 5829 partecipanti al gruppo di controllo, con un'efficacia del vaccino del 70,4% (95,8% CI 54 · 8–80 · 6; tabella 2; figura). Nei partecipanti che hanno ricevuto due vaccini a dose standard, l'efficacia del vaccino è stata del 62,1% (IC 95% 41,0-75,7), mentre in coloro che hanno ricevuto una dose bassa come prima dose di vaccino, l'efficacia è stata maggiore a 90 · 0% (67,4–97,0;

$p_{interazione} = 0 \cdot 010$; Tavolo 2; appendice 1 pagg. 12–13).

In Inghilterra e Galles, 129529 auto-tamponi settimanali sono stati elaborati dal DHSC, di cui 126324 (97,5%) sono stati abbinati ai partecipanti allo studio. C'erano 435 tamponi positivi, di cui 354 (81,4%) sono stati abbinati. I sintomi in questi partecipanti non sono stati valutati di routine poiché i tamponi venivano eseguiti a casa e inviati per il test tramite posta. In 69 partecipanti sono state rilevate infezioni asintomatiche o con sintomi non segnalati (tabella 2). L'efficacia del vaccino nei 24 riceventi LD / SD era del 58,9% (95% CI da 1 · 0 a 82,9), mentre era del 3,8% (da -72,4 a 46,3) nei 45 partecipanti che ricevevano la SD / SD (tabella 2).

I risultati delle analisi di sensibilità, inclusi i partecipanti che erano sieropositivi al basale e in base all'intenzione di trattare, erano molto simili ai risultati principali (dati non mostrati).

I risultati dei confronti dei sottogruppi presentati in questa analisi erano simili ai risultati complessivi (tabella 3). Nella coorte SD / SD UK di età compresa tra 18 e 55 anni, 49 casi erano disponibili per l'inclusione nell'analisi e l'efficacia del vaccino era del 59,3% (IC 95% da 25,1 a 77,9;

$p_{interazione} = 0 \cdot 019$; tabella 3). Quando ulteriormente limitato a coloro che hanno ricevuto i vaccini a più di 8 settimane di distanza, 33 casi sono stati inclusi nell'analisi SD / SD e l'efficacia del vaccino era del 65,6% (da 24,5 a 84,4; $p_{interazione} = 0 \cdot 082$; tabella 3; appendice 1 pagg. 12–13). Nelle coorti SD / SD in nel Regno Unito e in Brasile, l'efficacia del vaccino era simile se analizzata in sottogruppi in base al tempo tra

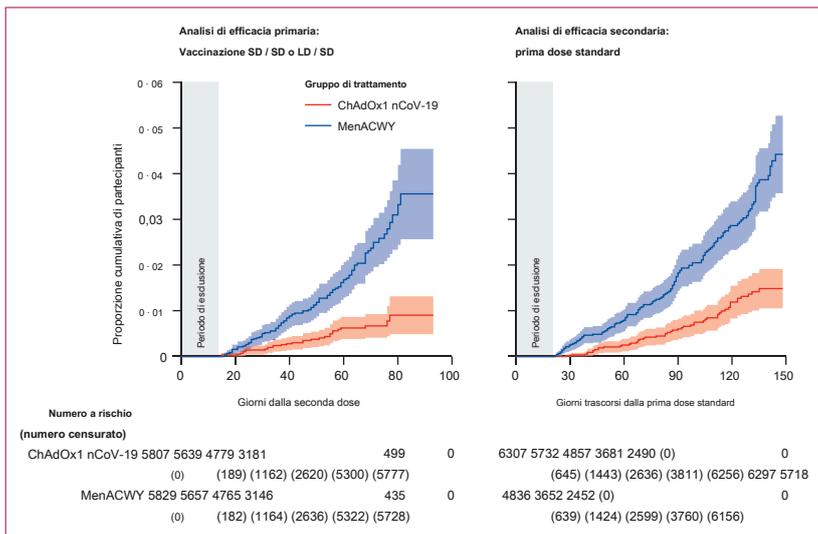


Figura: Incidenza cumulativa di Kaplan-Meier di COVID-19 sintomatico primario, NAAT-positivo
 Incidenza cumulativa di COVID-19 sintomatico dopo due dosi (a sinistra) o dopo la prima dose standard nei partecipanti che ricevevano solo vaccini a dose standard (a destra). Le aree ombreggiate in grigio mostrano il periodo di esclusione dopo ogni dose in cui i casi sono stati esclusi dall'analisi. Le aree ombreggiate in blu e in rosso mostrano il 95% degli elementi della configurazione. LD / SD = prime a basso dosaggio più boost a dose standard. MenACWY = vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W e Y. NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici. SD / SD = due vaccini a dose standard somministrati.

| | Numero totale di casi ChAdOx1 nCoV-19 | | Controllo | Efficacia del vaccino (95% CI) | valore p per interazione |
|---|---------------------------------------|----------------|------------------|--------------------------------|--------------------------|
| COV002 (Regno Unito), età 18–55 anni * | .. | .. | .. | .. | 0 · 019 |
| Destinatari LD / SD | 33 | 3/1367 (0,2%) | 30/1374 (2 · 2%) | 90,0% (da 67,3 a 97,0) 59,3% | .. |
| Destinatari SD / SD | 49 | 14/1879 (0,7%) | 35/1922 (1,8%) | (da 25,1 a 77,9) | .. |
| COV002 (Regno Unito), età 18–55 anni con intervallo > 8 settimane tra le dosi del vaccino * | .. | .. | .. | .. | 0 · 082 |
| Destinatari LD / SD | 33 | 3/1357 (0,2%) | 30/1362 (2 · 2%) | 90,0% (da 67,3 a 97,0) 65,6% | .. |
| Destinatari SD / SD | 34 | 8/1407 (0,6%) | 26/1512 (1 · 7%) | (da 24,5 a 84,4) | .. |
| Tutti SD / SD (Regno Unito e Brasile) † | .. | .. | .. | .. | 0 · 557 |
| <6 settimane di intervallo tra le dosi di vaccino ≥6 | 28 | 9/1702 (0,5%) | 19/1698 (1 · 1%) | 53,4% (da -2,5 a 78,8) | .. |
| settimane di intervallo tra le dosi di vaccino | 70 | 18/2738 (0,7%) | 52/2757 (1,9%) | 65,4% (da 41,1 a 79,6) | .. |

Le coorti sono tutti sottosistemi della popolazione di efficacia primaria. SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2. LD / SD = prime a basse dosi più boost di dose standard. SD / SD = due vaccini a dose standard somministrati. BMI = indice di massa corporea. * Modelli aggiustati per BMI (<30 vs ≥30 kg / m²), status di operatore sanitario (si vs no) e l'etnia (bianco vs non bianco). † Modello aggiustato per BMI (<30 vs ≥30 kg / m²), status di operatore sanitario (si vs no), etnia (bianco vs non bianco), età (<56 anni vs ≥56 anni) e studio (COV002 vs COV003).

Tabella 3: Confronti di sottogruppi di efficacia contro SARS-CoV-2 più di 14 giorni dopo una seconda dose di vaccino ChAdOx1 nCoV-19 nella popolazione di efficacia primaria

| | Numero totale di casi ChAdOx1 nCoV-19 | | | Controllo | | Efficacia del vaccino (95% CI) |
|---|---------------------------------------|---|-----------------|---|------------------|--------------------------------|
| | n / N (%) | Incidenza per 1000 anni-persona (giorni-persona di follow-up) | n / N (%) | Incidenza per 1000 anni-persona (giorni-persona di follow-up) | | |
| COV002 (Regno Unito) | 90 | 28/3060 (0,9%) | 35 · 4 (288955) | 62/3064 (2 · 0%) | 78 · 5 (288395) | 55,0% (da 29,7 a 71,1) 71,2% |
| COV003 (Brasile) | 102 | 23/3247 (0,7%) | 46 · 7 (179743) | 79/3233 (2 · 4%) | 162 · 4 (177693) | (da 54,2 a 81,9) 64,1% (da |
| COVID-19 sintomatico primario * | 192 | 51/6307 (0,8%) | 39 · 7 (468698) | 141/6297 (2 · 2%) | 110 · 5 (466088) | 50,5 a 73,9) |
| Altro sintomatico non primario COVID-19† | 21 | 12/6307 (0 · 2%) | 9 · 4 (468698) | 9/6297 (0 · 1%) | 7 · 1 (466088) | -32,8% (da -214,8 a 44,0) ‡ |
| Qualsiasi COVID-19 sintomatico | 213 | 63/6307 (1 · 0%) | 49 · 1 (468698) | 150/6297 (2 · 4%) | 117 · 5 (466088) | 58,3% (da 44,0 a 68,9) 7,8% |
| Asintomatico o sintomi sconosciuti (COV002) | 71 | 34/2751 (1 · 2%) | 46,8 (265142) | 37/2760 (1,3%) | 51 · 0 (264994) | (da -46 a 42,1) |
| Qualsiasi tampone NAAT positivo | 291 | 102/6307 (1 · 6%) | 79 · 5 (468698) | 189/6297 (3 · 0%) | 148 · 1 (466088) | 46,3% (da 31,8 a 57,8) |

L'efficacia del vaccino è stata calcolata dal robusto modello Poisson. La popolazione con efficacia della prima dose standard comprende partecipanti sieronegativi al basale che hanno ricevuto solo vaccini a dose standard o erano nel gruppo di controllo corrispondente e sono rimasti nello studio 22 giorni dopo la loro prima dose senza aver avuto una precedente infezione da SARS-CoV-2 confermata virologicamente. Inoltre, per i gruppi in COV002, sono inclusi solo i gruppi di efficacia (cioè i gruppi 4, 6, 9 e 10). SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2. NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici. * Tampone NAAT-positivo più almeno uno di tosse, mancanza di respiro, febbre superiore a 37,8 ° C, anosmia o ageusia. † Altre malattie COVID-19 sintomatiche non primarie includono casi che presentano sintomi diversi dai cinque sintomi principali richiesti per l'inclusione nell'analisi primaria (p. Es., Un partecipante che ha diarrea e malessere ma senza febbre, tosse, mancanza di respiro, anosmia o ageusia). ‡ L'efficacia del vaccino è stata calcolata da un modello Poisson robusto ridotto (esclusa la categoria del gruppo di età a causa della mancata convergenza del modello completo). I partecipanti con un primo a basso dosaggio sono stati esclusi.

Tabella 4: Efficacia contro SARS-CoV-2 più di 21 giorni dopo la prima dose standard in partecipanti sieronegativi che hanno ricevuto solo dosi standard

vaccini, al 53,4% (da -2,5 a 78,8) nei partecipanti con un intervallo di meno di 6 settimane tra le dosi e al 65,4% (da 41,1 a 79,6) nei partecipanti con almeno 6 settimane ' intervallo (p_{stratificazione} = 0 · 56; tabella 3).

Per la nostra analisi secondaria dei casi che si verificano di più di 21 giorni dopo la prima dose standard nei partecipanti che hanno ricevuto solo dosi standard, ci sono stati 192 casi inclusi con un'efficacia del vaccino del 64,1% (95% CI 50,5-73,9; tabella 4; figura)

Più di 21 giorni dopo la loro prima dose, dieci partecipanti sono stati ricoverati in ospedale a causa di COVID-19 (definito come punteggio di progressione clinica dell'OMS ≥4), due dei quali sono stati valutati come affetti da COVID-19 grave (punteggio WHO ≥6), di cui uno fatale Astuccio. Tutti e dieci i casi erano nel gruppo di controllo (tabella 5).

Cinque casi inclusi nell'analisi primaria si sono verificati in quei partecipanti di età superiore ai 55 anni. Non è stato possibile valutare l'efficacia del vaccino nei gruppi di età più avanzata, ma sarà determinata, se saranno disponibili dati sufficienti, in un'analisi futura dopo che si saranno accumulati più casi.

In tutti e quattro gli studi, il vaccino aveva un buon profilo di sicurezza con eventi avversi gravi ed eventi avversi di particolare interesse bilanciati tra i bracci dello studio. Eventi avversi gravi si sono verificati in 168 partecipanti, 79 dei quali hanno ricevuto ChAdOx1 nCoV-19 e 89 dei quali hanno ricevuto MenACWY o controllo salino (appendice 1 pp 15-18). Ci sono stati 175 eventi (84 nel gruppo ChAdOx1 nCoV-19 e 91 nel gruppo di controllo), tre dei quali sono stati considerati possibilmente correlati al vaccino sperimentale o di controllo. Un caso di anemia emolitica nel gruppo di controllo nello studio di fase 1/2 nel Regno Unito che si è verificato 10 giorni dopo il vaccino MenACWY è stato considerato possibilmente correlato all'intervento ed è stato precedentemente descritto.⁵ È stato segnalato un caso di mielite trasversa

| | ChAdOx1 nCoV-19 (n = 12021) | MenACWY o soluzione salina controllo (n = 11724) |
|---|-----------------------------|--|
| Ricovero in ospedale (punteggio di progressione clinica dell'OMS ≥4) | | |
| ≤21 giorni dopo la prima dose | 2 * | 6 |
| > 21 giorni dopo la prima dose e ≤14 giorni dopo la seconda dose | 0 | 5 |
| > 14 giorni dopo la seconda dose | 0 | 5 |
| Grave COVID-19 (punteggio di progressione clinica dell'OMS ≥6) | | |
| ≤21 giorni dopo la prima dose | 0 | 0 |
| > 21 giorni dopo la prima dose e ≤14 giorni dopo la seconda dose | 0 | 1 |
| > 14 giorni dopo la seconda dose | 0 | 1 |

La popolazione di sicurezza include tutti i partecipanti alla randomizzazione che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino. Il COVID-19 grave (punteggio WHO ≥6) è un sottogruppo di ricoveri (punteggio WHO ≥4). I casi erano eleggibili per l'inclusione in efficacia se il primo sintomo o il primo risultato positivo per NAAT era pari o precedente alla data di cutoff dei dati (4 novembre 2020). In questa tabella compaiono due casi che non compaiono nella tabella per gli eventi avversi gravi nell'appendice 1 (pagg. 15-20) poiché la data di segnalazione degli eventi avversi era successiva alla data limite dei dati. MenACWY = vaccino coniugato meningococcico gruppo A, C, W e Y. NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici. * Un caso il giorno della prima vaccinazione e un caso 10 giorni dopo la prima dose.

Tabella 5: Ricovero per COVID-19 e COVID-19 grave nella popolazione di sicurezza

14 giorni dopo la vaccinazione di richiamo ChAdOx1 nCoV-19 come possibilmente correlata alla vaccinazione, con il comitato neurologico indipendente che considera la diagnosi più probabile essere una demielinizzazione del midollo spinale idiopatica, a segmento corto. Un evento avverso grave potenzialmente correlato al vaccino è stato segnalato 2 giorni dopo la vaccinazione in Sud Africa in un individuo che ha registrato febbre superiore a 40 ° C, ma che si è ripreso

rapidamente senza una diagnosi alternativa e non è stato ricoverato in ospedale. Il partecipante rimane mascherato dall'assegnazione di gruppo, continua nella sperimentazione e ha ricevuto una seconda dose del vaccino assegnato senza una reazione simile.

Ci sono stati altri due casi di mielite trasversa originariamente segnalati come potenzialmente correlati, ma successivamente ritenuti improbabili essere correlati alla vaccinazione da un comitato indipendente di esperti neurologici. Un caso che si è verificato 10 giorni dopo una prima vaccinazione con ChAdOx1 nCoV-19 è stato inizialmente valutato come possibilmente correlato, ma successivamente ritenuto improbabile che fosse correlato dal ricercatore del sito quando ulteriori indagini hanno rivelato una sclerosi multipla preesistente, ma precedentemente non riconosciuta. Il secondo caso è stato segnalato 68 giorni dopo la vaccinazione con MenACWY. Sebbene considerato possibilmente correlato dal ricercatore del sito al momento della segnalazione, un gruppo indipendente di esperti neurologici ha ritenuto che ciò fosse improbabile. Tutti i partecipanti allo studio si sono ripresi o sono in condizioni stabili o in miglioramento.

Sono stati segnalati quattro decessi non COVID-19 negli studi (tre nel braccio di controllo e uno nel braccio ChAdOx1 nCoV-19) che sono stati tutti considerati non correlati al vaccino, con la causa della morte valutata come incidente stradale, forza contundente trauma, omicidio e polmonite fungina.

Discussione

Qui, presentiamo i primi dati provvisori di sicurezza ed efficacia per un vaccino contro il coronavirus vettore virale, ChAdOx1 nCoV-19, valutato in quattro studi in tre continenti, mostrando un'efficacia significativa del vaccino del 70,4% dopo due dosi e una protezione del 64,1% dopo almeno una dose standard, contro la malattia sintomatica, senza problemi di sicurezza.

La popolazione di analisi prespecificata, che è stata determinata in seguito al feedback dei regolatori nazionali e internazionali prima dell'annullamento del cieco dello studio, includeva un'analisi aggregata di diversi paesi per migliorare la generalizzabilità e l'inclusione di due sottogruppi di dose nello studio del Regno Unito. Questa strategia di pooling è stata autorizzata dal capo investigatore (AJP) e dallo statistico dello studio (MV), senza preoccupazioni circa il raggruppamento di diversi gruppi di controllo, ed è stata accettata dalle autorità di regolamentazione coinvolte nelle discussioni. Inizialmente era stata sollevata la preoccupazione che il regime LD / SD potesse avere un'efficacia inferiore rispetto a SD / SD e l'accettazione da parte dell'autorità di regolamentazione dell'inclusione dei due regimi di prova (LD / SD e SD / SD) nell'analisi si è basata sull'osservazione che questi regimi hanno generato livelli simili di anticorpo legante e quindi aumenterebbero la dimensione del campione disponibile per l'analisi senza compromettere l'efficacia. La discussione sul raggruppamento e l'inclusione di LD / SD è stata fatta in un momento in cui i tassi di malattia erano bassi nel Regno Unito e, di fronte alla pandemia, è stato concordato che il pooling potrebbe fornire la prima lettura possibile sull'efficacia che potrebbe contribuire al pubblico Salute.

Non sono stati pubblicati studi precedenti sull'efficacia di un vaccino contro il coronavirus a vettore virale e quindi questo studio fornisce la prima prova peer-reviewed che l'induzione di risposte immunitarie contro la proteina spike utilizzando vettori virali fornisce protezione contro la malattia negli esseri umani, come è stato visto in modelli animali.

Nei partecipanti che hanno ricevuto due dosi standard, l'efficacia contro il COVID-19 sintomatico primario è stata coerente sia nel Regno Unito (efficacia del 60,3%) che in Brasile (efficacia del 64,2%), indicando che questi risultati sono generalizzabili in due diverse impostazioni con tempi diversi per la dose di richiamo (con la maggior parte dei partecipanti nel Regno Unito che riceve la dose di richiamo più di 12 settimane dopo la prima dose e la maggior parte dei partecipanti in Brasile riceve la seconda dose entro 6 settimane dalla prima). Anche le analisi esplorative dei sottogruppi, incluse su richiesta di revisori ed editori, non hanno mostrato differenze significative nelle stime di efficacia quando si confrontano quelle con un breve intervallo di tempo tra le dosi (<6 settimane) e quelle con una più lunga (≥6 settimane), sebbene un'ulteriore esplorazione dettagliata del la tempistica delle dosi potrebbe essere giustificata.

L'efficacia del 90,0% osservata in coloro che hanno ricevuto una dose bassa come primo nel Regno Unito è stata sorprendentemente alta rispetto agli altri risultati dello studio. Sebbene esista la possibilità che il caso possa svolgere un ruolo in tali risultati divergenti, un simile contrasto di efficacia tra i ricevitori LD / SD e SD / SD con infezioni asintomatiche fornisce supporto per l'osservazione (58,9% [95% CI 1 · Da 0 a 82 · 9] vs 3,8% [da -72,4 a 46,3]). Le analisi esplorative dei sottogruppi, incluse su richiesta di revisori ed editori, limitate ai partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni, o intervalli allineati (> 8 settimane) tra le dosi, hanno mostrato risultati simili. L'uso di una dose bassa per il priming potrebbe fornire una quantità sostanzialmente maggiore di vaccino per la distribuzione in un momento di fornitura limitata e questi dati implicano che ciò non comprometterebbe la protezione. Mentre un vaccino che potrebbe prevenire COVID-19 avrebbe un sostanziale beneficio per la salute pubblica, la prevenzione dell'infezione asintomatica potrebbe ridurre la trasmissione virale e proteggere coloro che hanno condizioni di salute sottostanti che non rispondono alla vaccinazione, coloro che non possono essere vaccinati per motivi di salute e quelli che non accederà o non potrà accedere a un vaccino, fornendo un beneficio più ampio per la società. Tuttavia, gli ampi CI attorno alle nostre stime mostrano che sono necessari ulteriori dati per confermare questi risultati preliminari, che saranno effettuati nelle analisi future dei dati accumulati in questi studi in corso. Risultati simili sono stati osservati per altri vaccini in cui un numero o un tipo ridotto di dose di priming nell'infanzia può portare a risposte più elevate a un vaccino di richiamo. «Sono necessari ulteriori lavori per determinare il meccanismo dell'aumentata efficacia con un regime LD / SD, che potrebbe essere dovuto a livelli più elevati di anticorpi neutralizzanti, livelli più bassi di immunità anti-vettore con contenuto di antigene derivato dal vettore inferiore della prima dose, o funzionalità anticorpale differenziale o immunità cellulare, inclusa avidità o immunodominanza alterata.

Altri sviluppatori di vaccini contro il coronavirus hanno rilasciato risultati preliminari di alto livello in dichiarazioni pubbliche, inclusa un'efficacia superiore al 90% riportata per il vaccino mRNA con nanoparticelle lipidiche BNT162b2,¹¹ 92% di efficacia per il vaccino Sputnik V (sviluppato presso il National Research Center for Epidemiology and Microbiology),¹²

e 94,5% per il vaccino mRNA-1273 con nanoparticelle lipidiche Moderna.¹³ La possibilità che più di un vaccino efficace contro COVID-19 possa essere approvato per l'uso nel prossimo futuro è incoraggiante. Tuttavia, il controllo del coronavirus pandemico sarà raggiunto solo se la licenza, la produzione e la distribuzione di questi vaccini potranno essere raggiunte su una scala senza precedenti e la vaccinazione sarà estesa a tutti coloro che sono vulnerabili. Le linee guida della Food and Drug Administration degli Stati Uniti indicano che avrebbero concesso in licenza un vaccino contro il virus pandemico che mostrasse almeno il 50% di efficacia¹⁴ e l'OMS hanno indicato un'efficacia minima del 50% nel profilo del prodotto target.¹⁵ Uno studio di modello ha rilevato che un vaccino con un'efficacia del 60-80% potrebbe consentire la riduzione delle misure di allontanamento fisico, ma ciò richiederebbe comunque un'elevata copertura.¹⁶ I risultati qui indicano che l'efficacia di ChAdOx1 nCoV-19 supera queste soglie e ha il potenziale per avere un impatto sulla salute pubblica. Molta considerazione è stata data alla fiducia statistica nelle stime di efficacia del vaccino, data la dimensione della popolazione globale che potrebbe essere vaccinata. Per garantire che le stime puntuali di efficacia negli studi clinici siano sufficientemente solide, alcune autorità regolatorie ritengono che il limite inferiore dell'IC per l'efficacia dovrebbe essere superiore al 20% (comunicazione personale), con altre autorità più rigorose e anticipando un limite inferiore di 30 % per la licenza.¹⁴ Qui, presentiamo i dati che superano entrambe queste soglie nell'analisi aggregata, che avevamo concordato con le autorità di regolamentazione prima di aprire lo studio, e soddisfano anche le soglie fissate nelle analisi individuali degli studi per paese e per braccio di studio. Abbiamo progettato i nostri studi all'inizio della pandemia e fissato il nostro endpoint della malattia sintomatica primaria sulla base dell'analisi di esperti e delle linee guida della Public Health England e dell'OMS come la prima ondata di malattia diffusa in tutto il mondo, sebbene ora siano state sostanzialmente aggiornate.^{17,18} Abbiamo utilizzato una definizione ristretta di malattia sintomatica, poiché molti altri sintomi associati alla malattia COVID-19 non sono specifici. Poiché gli endpoint nei protocolli per diversi vaccini non sono ben allineati, riconosciamo che sarà difficile confrontare l'efficacia tra i programmi. Tuttavia, abbiamo incluso anche ricoveri ospedalieri e malattie gravi come endpoint nello studio corrente, che potrebbe essere più facile da valutare rispetto ad altri vaccini, e abbiamo scoperto che nei dieci casi disponibili per l'analisi più di 21 giorni dopo la prima dose, c'era una protezione completa contro il ricovero in ospedale per COVID-19.

Mentre i dati qui presentati mostrano che ChAdOx1 nCoV-19 è efficace contro la malattia sintomatica, con

Nella maggior parte dei casi che si sono verificati finora negli adulti di età inferiore ai 55 anni, un'importante considerazione di salute pubblica è la morbilità e la mortalità della malattia in una popolazione adulta più anziana e quindi la potenziale efficacia in questa fascia di età. Abbiamo riportato dati di immunogenicità che mostrano risposte immunitarie simili a seguito della vaccinazione con due dosi di ChAdOx1 nCoV-19 negli anziani, inclusi quelli di età superiore a 70 anni, rispetto a quelli di età inferiore ai 55 anni. Poiché i gruppi di età più avanzata sono stati reclutati più tardi rispetto ai gruppi di età più giovane, c'è stato meno tempo per l'accumulo di casi e, di conseguenza, i dati di efficacia in queste coorti sono attualmente limitati dal numero limitato di casi, ma dati aggiuntivi saranno disponibili nelle analisi future.

Questi studi, condotti in tre diversi continenti, hanno arruolato popolazioni geograficamente ed etnicamente diverse. È stato osservato che il COVID-19 grave colpisce in modo sproporzionato le persone di etnia non bianca, nonché coloro che sono maschi, sovrappeso e anziani.^{19,20}

Nei nostri studi, le caratteristiche demografiche degli iscritti variavano da paese a paese. Nel Regno Unito, la popolazione arruolata era prevalentemente bianca e, nelle fasce di età più giovani, includeva più partecipanti di sesso femminile a causa del focus sull'arruolamento degli operatori sanitari. Questa è una popolazione a rischio tipicamente inferiore per COVID-19 grave. Il profilo demografico combinato con l'auto-lavaggio settimanale per l'infezione asintomatica nel Regno Unito si traduce in un profilo di gravità del caso più lieve. In Brasile, c'era una percentuale maggiore di etnie non bianche, e ancora una volta la maggioranza degli iscritti era costituita da operatori sanitari.

Abbiamo precedentemente segnalato la reattogenicità locale e sistemica di ChAdOx1 nCoV-19 e dimostrato che è tollerato e che gli effetti collaterali sono minori sia in intensità che in numero negli anziani, con dosi più basse e dopo la seconda dose. Sebbene nello studio siano stati riportati molti eventi avversi gravi in considerazione delle dimensioni e dello stato di salute della popolazione inclusa, non vi era alcun modello di questi eventi che fornisse un segnale di sicurezza nello studio. Tre casi di mielite trasversa sono stati inizialmente segnalati come sospette reazioni avverse gravi inattese, con due nel braccio dello studio sul vaccino ChAdOx1 nCoV-19, che hanno attivato una pausa dello studio per un'attenta revisione in ciascun caso. Una revisione clinica indipendente di questi casi ha indicato che è improbabile che uno nel gruppo sperimentale e uno nel gruppo di controllo siano correlati agli interventi di studio, ma una relazione è rimasta possibile nel terzo caso. Nelle sperimentazioni prosegue un attento monitoraggio della sicurezza, inclusi gli eventi neurologici. Tutti i dati sulla sicurezza saranno forniti alle autorità di regolamentazione per la revisione.

In questa analisi ad interim, non siamo stati in grado di valutare la durata della protezione, poiché i primi studi sono stati avviati nell'aprile 2020, in modo tale che tutti gli episodi di malattia si siano accumulati entro 6 mesi dalla somministrazione della prima dose. Saranno necessarie ulteriori prove per determinare la durata della protezione e la necessità di ulteriori dosi di richiamo del vaccino.

I risultati presentati in questo articolo costituiscono i principali risultati della prima analisi intermedia, che sono

previsto una rapida revisione da parte del pubblico e dei responsabili politici. Nelle analisi future con i dati aggiuntivi inclusi man mano che maturano, studieremo le differenze in sottogruppi chiave come le coorti più vecchie, l'etnia, il regime di dosaggio e la tempistica dei vaccini di richiamo e cercheremo i correlati di protezione.

Fino a quando l'immunità diffusa non arresta la diffusione di SARS-CoV-2, sono necessarie misure di distanziamento fisico e nuove terapie per controllare COVID-19. Nel frattempo, un vaccino efficace ha il potenziale di avere un impatto importante sulla pandemia se usato in popolazioni a rischio di malattia grave. Qui, abbiamo dimostrato per la prima volta che un vaccino vettore virale, ChAdOx1 nCoV-19, è efficace e potrebbe contribuire al controllo della malattia in questa pandemia.

Contributori

AJP e SCG hanno concepito il processo e AJP è l'investigatore capo. AJP, PMF, DJ, MV e TL hanno contribuito al protocollo e alla progettazione dello studio. SACC, SAM, LYW, AVSH, ALG, VLB, SLB, QEB, AMC, MT, AS, KD, CJW, CJAD, PJJ, ECT, LF, SNF, CAG, RL, TCD, PTH, HH, DMF, VL, AM, AI, AF, CB, GK, MET, AP, EPM, AVS, AVAM, CLC, ALG, AN, SDP, KMP, ES, RKS, RT e DPJT sono i principali ricercatori del sito di studio. PKA, EP, DJ, PMF, SB, AMM, AML, KRWE, MNR, BA, PC, SK, KJE, AL, AF, SR, PJO, SHCH, SJ, HM, JV, IH, RM, YFM, NS, RS, MDS, MEEW, TLV, RC-J e CH hanno contribuito all'implementazione dello studio o alla raccolta dei dati. MV e SF hanno fatto l'analisi statistica. CMG, ADD, CCDJ e RT erano responsabili della produzione di vaccini. MV e AJP hanno contribuito alla preparazione del rapporto. Tutti gli autori hanno esaminato criticamente e approvato la versione finale.

Dichiarazione di interessi

L'Università di Oxford ha stretto una partnership con AstraZeneca per l'ulteriore sviluppo di ChAdOx1 nCoV-19. SCG è co-fondatore di Vaccitech (collaboratori nello sviluppo iniziale di questo candidato vaccino) e nominato come inventore di un brevetto che copre l'uso di vaccini con vettore ChAdOx1 e di una domanda di brevetto che copre questo vaccino SARS-CoV-2 (PCT / GB2012 / 000467). TL è stato nominato inventore di una domanda di brevetto che copre questo vaccino SARS-CoV-2 ed è stato consulente di Vaccitech per un progetto non correlato, durante lo svolgimento dello studio. PMF è consulente di Vaccitech durante lo svolgimento dello studio. AJP è presidente del Comitato congiunto per la vaccinazione e l'immunizzazione (JCVI) del Dipartimento della sanità e dell'assistenza sociale (DHSC) del Regno Unito.

ma non partecipa alle discussioni sui vaccini COVID-19 ed è membro dell'OMS SAGE. AJP è un ricercatore senior dell'Istituto nazionale per la ricerca sanitaria (NIHR). Le opinioni espresse in questo articolo non rappresentano necessariamente le opinioni di DHSC, JCVI, NIHR o OMS. AVSH riporta le spese personali da Vaccitech, al di fuori del lavoro presentato, e ha un brevetto su ChAdOx1 concesso in licenza a Vaccitech (PCT / GB2012 / 000467), e potrebbe beneficiare del reddito da royalty all'Università di Oxford dalle vendite di questo vaccino da parte di AstraZeneca e dei sublicenziatari. Gli Stati membri riferiscono di sovvenzioni da NIHR e sostegno non finanziario di AstraZeneca, durante lo svolgimento dello studio; e sovvenzioni da Janssen, GlaxoSmithKline, Medimmune, Novavax e MCM e sovvenzioni e sostegno non finanziario da Pfizer, al di fuori del lavoro presentato. CG riporta le spese personali dal Duke Human Vaccine Institute, al di fuori del lavoro presentato. ADD riporta sovvenzioni e compensi personali da AstraZeneca, al di fuori del lavoro presentato. AF è un membro del JCVI e presidente del gruppo consultivo tecnico europeo di esperti dell'OMS. AF dichiara borse di ricerca da Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi, Merck Sharp & Dohme e Valneva, al di fuori del lavoro presentato. JV, TLV e IH sono dipendenti di AstraZeneca. Gli altri autori non dichiarano interessi in competizione.

Condivisione dei dati

I dati anonimi dei partecipanti saranno resi disponibili quando le prove saranno completate, su richiesta indirizzata all'autore corrispondente. Le proposte saranno esaminate e approvate dallo sponsor, dallo sperimentatore e dai collaboratori sulla base del merito scientifico. Dopo l'approvazione di a

proposta, i dati possono essere condivisi attraverso una piattaforma online sicura dopo aver firmato un contratto di accesso ai dati. Tutti i dati saranno disponibili per un minimo di 5 anni dalla fine della sperimentazione.

Ringraziamenti

Questo articolo è stato finanziato da UK Research and Innovation, NIHR, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, Bill & Melinda Gates Foundation, Lemann Foundation, Rede D'Or, Brava and Telles Foundation, NIHR Oxford Biomedical Research Center, Thames Valley e SouthMidland's NIHR Rete di ricerca clinica e AstraZeneca.

Gli autori dedicano questo articolo ai tanti operatori sanitari che hanno perso la vita durante la pandemia. Questo rapporto è una ricerca indipendente finanziata dal National Institute for Health Research, UK Research and Innovation, Bill & Melinda Gates Foundation, Lemann Foundation, Rede D'OR, Brava and Telles Foundation e South African Medical Research Council. Siamo grati all'infrastruttura NIHR fornita attraverso i centri di ricerca biomedica NIHR e la rete di ricerca clinica NIHR presso i siti di studio del Regno Unito. Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non necessariamente quelle dell'Istituto nazionale per la ricerca sanitaria o del Dipartimento di sanità e assistenza sociale. PMF ha ricevuto finanziamenti dal Coordenacao de Aperfeicoamento de Pessoal de Nivel Superior, Brasile (codice finanziario 001). Gli autori sono grati ai volontari che hanno partecipato a questo studio. Gli autori sono grati al senior management di AstraZeneca per aver facilitato e finanziato la produzione del candidato vaccino AZD1222 e per il sostegno finanziario per l'espansione degli studi clinici sponsorizzati da Oxford in Brasile. AstraZeneca ha rivisto i dati dello studio e il manoscritto finale prima della presentazione, ma gli autori hanno mantenuto il controllo editoriale.

Riferimenti

- 1 CHI. Crusco della malattia da coronavirus dell'OMS (COVID-19). 2020. <https://covid19.who.int> (visitato l'8 novembre 2020).
- 2 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Decorso clinico e fattori di rischio per la mortalità dei pazienti ricoverati adulti con COVID-19 a Wuhan, Cina: uno studio di coorte retrospettivo. *Lancet* 2020; **395**: 1054–62.
- 3 Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Sieroprevalenza degli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 a Ginevra, Svizzera (SEROCoV-POP): uno studio basato sulla popolazione. *Lancet* 2020; **396**: 313–19.
- 4 CHI. Progetto di panorama del candidato COVID-19 vaccines — 20 marzo 2020. 2020. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-nov.pdf?ua=1> (consultato l'8 novembre 2020).
- 5 Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Sicurezza e immunogenicità del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 contro SARS-CoV-2: un rapporto preliminare di uno studio di fase 1/2, in singolo cieco, randomizzato controllato. *Lancet* 2020; **396**: 467–78.
- 6 Ramasamy M, Minassian AM. Sicurezza e immunogenicità del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) somministrato in regime di prime boost negli anziani (COV002): uno studio di fase 2/3 in singolo cieco, randomizzato controllato. *Lancet* 2020; pubblicato online il 18 novembre. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1).
- 7 Barret JR, Belij-Rammerstorfer S. Studio di fase 1/2 del vaccino SARS-CoV-2 ChAdOx1 nCoV-19 con una dose di richiamo induce risposte anticorpali multifunzionali. *Nat Med* (in stampa).
- 8 Marshall JC, Murthy S, Diaz J, et al. Una misura minima di esito comune impostata per la ricerca clinica COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: e192–97.
- 9 Zou G. Un approccio di regressione di Poisson modificato a studi prospettici con dati binari. *Sono J Epidemiol* 2004; **159**: 702–06.
- 10 Pace D, Khatami A, McKenna J, et al. Immunogenicità dei programmi di priming a dose ridotta del vaccino coniugato meningococcico sierogruppo C seguito da richiamo a 12 mesi nei neonati: studio randomizzato controllato in aperto. *BMJ* 2015; **350**: h11554.
- 11 Pfizer. Pfizer e BioNTech annunciano che il candidato vaccino contro COVID-19 ha raggiunto il successo nella prima analisi ad interim dello studio di fase 3. 9 novembre 2020. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-annuncia-vaccine-candidate-against> (accesso 15 novembre 2020).
- 12 Il centro nazionale di Gamaleya. La prima analisi provvisoria dei dati del vaccino Sputnik V contro gli studi clinici di fase III COVID-19 nella Federazione Russa ha dimostrato un'efficacia del 92%. 11 novembre 2020. <https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/the-first-interim-data-analysis-of-the-sputnik-v-vaccine-against-covid-19-phase-iii-clinical-trials/> (accesso 15 novembre 2020).

- 13 Moderna. Il candidato vaccino COVID-19 di Moderna raggiunge il suo endpoint di efficacia primario nella prima analisi ad interim dello studio COVE di fase 3. 16 novembre 2020. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy> (accesso 17 novembre 2020).
- 14 Centro per la valutazione e la ricerca biologica. Sviluppo e autorizzazione di vaccini per prevenire COVID-19. Giugno, 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> (consultato l'8 novembre 2020).
- 15 CHI. I profili dei prodotti target dell'OMS per i vaccini COVID-19. 9 aprile 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines> (accesso 8 novembre 2020).
- 16 Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, et al. Efficacia del vaccino necessaria per un vaccino contro il coronavirus COVID-19 per prevenire o fermare un'epidemia come unico intervento. *Am J Prev Med* 2020; **59**: 493-503.
- 17 CHI. Definizione del caso WHO COVID-19. 7 agosto 2020. https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020 · 1 (accesso 8 novembre 2020).
- 18 Public Health England. COVID-19: indagine e gestione clinica iniziale di possibili casi. 2 ottobre 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-research-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infezione#criteri> (accesso 8 novembre 2020).
- 19 Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, et al. COVID-19 in terapia intensiva: epidemiologia della prima ondata epidemica in Inghilterra, Galles e Irlanda del Nord. *Terapia intensiva Med* 2020; **46**: 2035-47.
- 20 Sze S, Pan D, Gray LJ, et al. Etnia e risultati clinici in COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *EClinicalMedicine* 2020; pubblicato online il 12 novembre. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100630>.