

# Vaccini anti-COVID-19: lo stato dell'arte

Documenti dalle  
nostre Commissioni

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

**Ilaria Campagna<sup>1</sup>, Caterina Rizzo<sup>2</sup>, Loredana Chini<sup>3</sup>, Rosa Maria Dellepiane<sup>4</sup>,  
Baldassarre Martire<sup>5</sup>, Davide Montin<sup>6</sup>, Giorgio Ottaviano<sup>7</sup>,  
Maria Sangerardi<sup>8</sup>, Mayla Sgrulletti<sup>3</sup>, Viviana Moschese<sup>3,9</sup>(coordinatore)**

<sup>1</sup> Area di Ricerca in Malattie Multifattoriali e Malattie complesse, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>2</sup> Area Funzionale Percorsi Clinici ed Epidemiologia, Direzione Sanitaria, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>3</sup> UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Università di Roma Tor Vergata, Policlinico Tor Vergata, Roma; <sup>4</sup> UOC Pediatria Media Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>5</sup> Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Monsignor A.R. Dimiccoli", Barletta; <sup>6</sup> Dipartimento di Pediatria e Sanità Pubblica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino; <sup>7</sup> Molecular and Cellular Immunology Unit, University College of London, Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom; <sup>8</sup> Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziata Policlinico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari; <sup>9</sup> Department Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences, Roma

## ABSTRACT

La pandemia da COVID-19 sta mettendo a dura prova il tessuto socio-sanitario globale, causando diversi milioni di casi e decessi in tutto il mondo. È proprio per questo che, fin dall'identificazione della sequenza genetica di SARS-CoV-2 nel gennaio scorso, gran parte dell'attività di ricerca è stata volta allo sviluppo di un vaccino contro il COVID-19. Sono ad oggi quasi 200 i vaccini in fase di sviluppo, molti ancora in fase pre-clinica, 48 in fase di sperimentazione clinica sull'uomo, di cui già undici in fase III e due ormai prossimi alla richiesta di autorizzazione di emergenza da parte delle Agenzie Regolatorie Internazionali. Lo scopo di questo documento è quello di fornire una rapida guida sullo stato dell'arte dei vaccini anti COVID-19, illustrandone le principali caratteristiche.

**PAROLE CHIAVE:** COVID-19, vaccini, SARS-CoV2, salute pubblica

Tutte le speranze della popolazione e della comunità scientifica mondiale sono dirette verso lo sviluppo – in tempi record – di un vaccino contro il SARS-CoV-2. Solo così infatti, sarà possibile tornare a una vita normale in tutta sicurezza <sup>1</sup>.

Le segnalazioni di alcuni casi di polmonite con eziologia sconosciuta risalgono ormai alla fine di dicembre 2019 nella città di Wuhan, in Cina. Di lì a poco, l'agente eziologico sarebbe stato identificato come un virus appartenente al genere dei Betacoronavirus, strettamente correlato con il SARS-CoV (responsabile dell'epidemia di SARS tra il 2002 e il 2004) e chiamato per questo SARS-CoV-2.

Un virus nuovo che si è diffuso rapidamente a livello mondiale causando l'attuale pandemia da COVID-19, dichiarata ufficialmente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) lo scorso marzo 2020 <sup>2</sup>. Una malattia quella causata dal SARS-CoV-2, ancora poco conosciuta, ma la cui gravità si è manifestata in tutta la sua potenza, causando svariati milioni di casi e di decessi in tutto il mondo. Ed è per questo che, da quando la sequenza genetica del SARS-CoV-2 è stata resa nota lo scorso gennaio 2020, si è osservata una grande attività di ricerca sui vaccini contro il COVID-19 <sup>3</sup>.

## CORRISPONDENZA

**Viviana Moschese**  
moschese@amed.uniroma2.it

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Campagna I, Rizzo C, Chini L, et al. Vaccini anti-COVID-19: lo stato dell'arte. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(04):2-12.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

In precedenza, lo sviluppo di un vaccino contro il coronavirus non era stato considerato una priorità per la salute pubblica; questo virus infatti, pur circolando nell'uomo in quattro sotto gruppi (alpha coronavirus 229E, alpha coronavirus NL63, beta coronavirus OC43, beta coronavirus HKU1), ha sempre causato nell'uomo una malattia piuttosto lieve. Solo in un'epoca relativamente recente, con la comparsa di MERS-CoV e SARS-CoV-1 alcuni vaccini erano stati sviluppati in fase preclinica e due erano arrivati agli studi di fase I <sup>4,5</sup>.

La loro realizzazione però non andò avanti poiché la circolazione di questi due virus venne contenuta efficacemente in tempi brevi.

La rotta è cambiata con il COVID-19, contro il quale l'OMS ha riunito scienziati e case farmaceutiche di tutto il mondo <sup>6</sup>. Obiettivo comune: massimizzare l'efficienza della ricerca e ridurre al minimo i tempi per ottenere uno o più vaccini validi per la somministrazione su larga scala <sup>7,8</sup>.

Ad oggi infatti, si contano quasi 200 vaccini in varie fasi di sviluppo: dagli studi in vitro su colture cellulari e in vivo su animali di laboratorio (test pre-clinici), utili per valutare la risposta immunitaria, l'efficacia protettiva e la sicurezza che rendono il vaccino adatto all'uso umano <sup>9</sup>. Agli studi di fase I, II e III, che vedono la somministrazione del vaccino a numeri crescenti di individui per testare ulteriormente la capacità di stimolare il sistema immunitario nelle diverse categorie di persone, valutare la posologia, la tollerabilità, la sicurezza e gli eventuali effetti collaterali <sup>10</sup>. Fino all'autorizzazione delle agenzie di regolamentazione che decidono se approvare e commercializzare o meno il vaccino nei diversi paesi.

Un iter quello per lo sviluppo di un nuovo vaccino, che normalmente richiede fino a 5-10 anni. Una volta ottenuta l'approvazione infatti, si pongono anche i problemi legati alla produzione, alla conservazione (mantenimento della catena del freddo) e alla distribuzione del vaccino (quante dosi sono necessarie e chi in ordine di priorità le riceverà prima).

Tuttavia, le Agenzie Regolatorie Internazionali (*Food and Drug Administration* – FDA, per gli Stati Uniti; *European Medicine Agency* – EMA, per l'Europa; Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, per l'Italia) hanno da tempo definito le fasi di un processo di sperimentazione accelerato in caso di emergenza sanitaria internazionale <sup>11</sup>. Il principio prevede la compressione del processo clinico, attraverso l'esecuzione delle diverse fasi di studio simultaneamente. Senza contare che, durante una pandemia, un vaccino può ricevere l'autorizzazione all'uso di emergenza prima di ottenere l'approvazione formale. Data l'emergenza dettata dalla pandemia, queste fasi sono state abbreviate e spesso fuse insieme, valutando nello stesso tempo le informazioni della fase 1 e della fase 2. Tuttavia tutte le procedure di controllo delle sperimentazioni di farmaci – in particolare per i vaccini – devono rispondere a rigidi criteri scientifici e agli approfondimenti sulla loro sicurezza.

Ma in questo caso un comitato indipendente, che sorveglia dall'esterno l'andamento dello studio, e che sa chi assume il vaccino e chi il placebo, può interrompere anticipatamente lo studio vuoi perché il vaccino è chiaramente più efficace e protettivo, oppure perché vede che vi sono effetti indesiderati solo nel gruppo dei vaccinati <sup>12</sup>. Inol-

tre – come sta accadendo in questi giorni – può anticipare i risultati sull'efficacia, notando come le nuove infezioni da Coronavirus interessino prevalentemente coloro che hanno assunto il placebo e siano molto meno frequenti nei vaccinati.

Per essere utilizzato su larga scala e commercializzato, un vaccino che sia risultato sicuro ed efficace deve ricevere l'autorizzazione dalle autorità internazionali e nazionali di regolamentazione, che sono responsabili della sicurezza dei prodotti farmaceutici. La ditta produttrice deve quindi presentare un dossier articolato e completo alla FDA per gli Stati Uniti, all'EMA per l'Europa e all'AIFA per l'Italia.

Il produttore deve anche dimostrare di essere in grado di realizzare il vaccino su larga scala e indicare le modalità di conservazione e le possibilità di distribuzione in tutto il mondo <sup>13</sup>.

Ma la sorveglianza continua anche con gli studi di Fase IV condotti dopo l'autorizzazione alla commercializzazione del vaccino. Questi studi di sorveglianza attiva nella popolazione generale che riceve il vaccino sono fondamentali per monitorare ed evidenziare rapidamente l'insorgenza di eventi avversi.

Fino ad ora le piattaforme adottate per lo sviluppo dei vaccini anti-COVID-19 sono diverse tra loro e si basano su <sup>14-18</sup>:

- *virus vivi attenuati*: i virus vengono indeboliti e resi capaci di replicarsi in modo limitato, inducendo una risposta immunitaria simile a quella indotta dall'infezione naturale, ma senza causare la malattia. Un vantaggio importante di questi vaccini è che possono essere somministrati per via nasale e di conseguenza possono proteggere il tratto respiratorio superiore, principale porta di ingresso del virus;
- *virus inattivati*: sono prodotti coltivando SARS-CoV-2 in coltura cellulare, seguita dall'inattivazione chimica del virus in laboratorio;
- *sub-unità proteiche/proteine ricombinanti*: si sintetizzano proteine intere o frammenti di proteine del capsido virale che vengono poi iniettate nell'organismo in combinazione con sostanze che aumentano la risposta immunitaria dell'individuo. Tra le proteine più promettenti c'è la "Spike" o spina virale, cioè la chiave necessaria al coronavirus per entrare nella cellula ospite <sup>19</sup>;
- *mRNA*: viene sintetizzata in laboratorio una sequenza di RNA messaggero che induce le cellule umane a produrre una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria (proteina Spike). In sostanza vengono create delle proteine virali che imitano il coronavirus, allenando il sistema immunitario a riconoscerle e contrastarne la presenza <sup>20</sup>;
- *DNA*: il meccanismo d'azione di questo tipo di vaccino è come quello a RNA, solo che in questo caso viene sintetizzata una sequenza di DNA <sup>21</sup>;
- *vettori virali*: vengono utilizzati dei vettori, in genere l'adenovirus (reso incapace di replicarsi dalla delezione di parte del suo genoma), progettati per esprimere la proteina Spike necessaria alle cellule umane per stimolare la risposta immunitaria senza però causare la malattia. Questo tipo di vaccini, a differenza degli altri, possono essere iniettati per via intramuscolare, ma anche somministrati per via mucosale.

Dei quasi 200 vaccini contro il coronavirus che sono attualmente in fase di sviluppo in tutto il mondo, 48 candidati sono nella fase di sperimentazione clinica sugli esseri umani, di cui 11 già in sperimentazione di fase III<sup>22,23</sup>.

Tra questi quelli che hanno compiuto i progressi più avanzati sono quelli di:

- **Pfizer:** il vaccino si basa su l'mRNA che sfrutta le informazioni contenute nel SARS-CoV-2 relative alla proteina Spike – di cui il virus si serve per agganciare le cellule umane ed entrare al loro interno – per stimolare la reazione del sistema immunitario a produrre anticorpi<sup>24</sup>. La casa farmaceutica, consorziata con la tedesca Biontech aveva recentemente annunciato un'efficacia del vaccino al 90% durante gli studi di fase III. Una nuova dichiarazione del 18 ottobre 2020, al termine degli stessi studi afferma che il vaccino ha mostrato un'efficacia del 95%. La Pfizer punta quindi a richiedere a breve l'autorizzazione di emergenza alla FDA. Un aspetto critico da risolvere è però quello legato alla conservazione, poiché il vaccino richiede il mantenimento della catena del freddo a -80°C.
- **Moderna:** anche questo vaccino utilizza l'mRNA. La casa farmaceutica ha annunciato che dagli studi di fase III emerge che il vac-

cino ha un'efficacia del 94,5%<sup>25</sup>. Resta ancora da chiarire la durata dell'immunità e se il vaccino eviterà un'eventuale reinfezione. Anche in questo caso, se i risultati dovessero soddisfare i requisiti richiesti dalla FDA, l'azienda potrebbe chiedere a breve un'autorizzazione per l'uso in emergenza. Rispetto al vaccino della Pfizer però, quello di Moderna è più facile da conservare poiché richiede una temperatura compresa tra 2 e 8°C per i primi 30 giorni. Per il trasporto e la conservazione a lungo termine si prevede invece una temperatura di -20°C per 6 mesi.

- **Astrazeneca:** a differenza degli altri due, quello di Astrazeneca è un vaccino vettoriale<sup>26</sup>; utilizza quindi un adenovirus indebolito e programmato per veicolare parti del SARS-CoV-2 (proteina Spike) e stimolare così il sistema immunitario. La sperimentazione intermedia ha dimostrato un'efficacia del 90% che con un richiamo può arrivare al 95%; una buona risposta immunitaria è stata evidenziata anche negli anziani. La conservazione di questo vaccino può avvenire in un normale frigorifero a una temperatura compresa tra -4 e -8°C.

La Tabella I, tratta da un documento di lavoro dell'OMS (costantemente aggiornata), riassume i 48 vaccini in sperimentazione di Fase I, II e III.

**TABELLA I.** Vaccini anti-COVID-19 nelle varie fasi di sperimentazione (da OMS, *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*<sup>22</sup>, mod.).

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
(CoronaVAc) Sinovac e Butantan Institute	Inattivato	Inactivated SARS-CoV-2 (PiCoVacc) (Virus SARS-CoV-2 inattivato, con sali di alluminio)	2	14 gg	IM		X		X
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inattivato	BBIBP-CorV (Virus SARS-CoV-2 inattivato)	2	21 gg	IM		X		X
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inattivato	Inactivated Novel Coronavirus Pneu- monia (COVID-19) vaccine (Virus SARS- CoV-2 inattivato)	2	21 gg	IM		X		X
University of Oxford/AstraZeneca/ Serum Institute of India	Vettore virale non replicante	ChAdOx1 nCoV-19  (si basa su un ade- novirus di scimpan- zé incompetente alla replicazione)	2	28 gg	IM	X	X		X



TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Janssen Pharmaceutical Companies	Vettore virale non replicante	Ad26.COVS.2 (Ade- novirus umano di tipo 26 inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	1 2	56 gg	IM		X	X	X
National Institute of Allergy and Infectious Diseases/ Moderna	mRNA	mRNA-1273 (mRNA che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2, incapsu- lato in una nano- particella lipidica)	2	28 gg	IM	X	X	X	
Novavax	Subunità proteiche ricombinanti	NVX-CoV2373 (Nanoparticelle con- tenenti proteine con o senza coadiuvante Matrix-M)	2	21 gg	IM		X	X	X
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Vettore virale non replicante	Ad5-nCoV (Adenovirus umano di tipo 5 inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	1	-	IM	X		X	X
CanSino Biological Inc./Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China (attualmente autorizzato per l'uso nell'esercito cinese per un anno)	Vettore virale non replicante	Ad5-nCoV (Adenovirus umano di tipo 5 inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	2	0-28 gg	IM/ Vaccino mucosale	X			
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	mRNA	BNT162b1 e BN- T162b2 (mRNA che codifica la proteina Spike del SARS- CoV-2, incapsulato in una nanoparticel- la lipidica)	2	28 gg	IM	X	X	X	X
Bharat Biotech	Inattivato	BBV152 - COVAXIN (virus SARS-CoV-2 inattivato)	2	28 gg	IM		X	X	X



TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Gamaleya Research Institute	Vettore virale non replicante	Sputnik V; Ade- no-based (rAd26- S+rAd5-S) adenovirus umano di tipo 5 e 26 inat- tivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2	2	21 gg	IM		X		X
Cadila Healthcare Limited	DNA	nCov Vaccine (codifica del plasmide del DNA per la proteina Spike)	3	28 gg, 56 gg	ID		X		
Curevac	mRNA	CVnCoV Vaccine (RNA messaggero del SARS-CoV-2)	2	28 gg	IM	X	X	X	
Imperial College London	mRNA	COVAC1 (LNP-nCo- VsaRNA (mRNA che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2, incap- sulato in una nano- particella lipidica.)	2		IM	X		X	
Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	DNA	AG0301-COVID19 codifica del plasmide del DNA per la proteina Spike	2	14 gg	IM		X		
Arcturus/Duke-NUS	mRNA	ARCT-021 mRNA che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2, incap- sulato in una nano- particella lipidica.			IM	X	X		
Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute	DNA	INO-4800 (codifica del pla- smide del DNA per la proteina Spike, fornita per elettro- porazione)	2	28 gg	ID	X		X	
Genexine Consortium	DNA	GX-19 (codifica del plasmide del DNA per la proteina Spike, fornita per elettroporazione)	2	28 gg	IM		X		



TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/ Walvax Biotech.	mRNA	SARS-CoV-2 mRNA vaccine(mRNA che codifica la proteina Spike del SARS- CoV-2)	2	0-14 gg o 0-28 gg	IM	X			
Chulalongkorn University/GPO, Thailand	mRNA	ChulaCov19 (mRNA che codifica un antigene del SARS-CoV-2, incapsulato in una nano- particella lipidica.				X			
Symvivo	DNA	baCTRL-Spike (rasfezione di cellule epiteliali del colon con una soluzione orale contenente tra 1 e 10 miliardi di Bifidobacterium longum (un batterio comune nell'intestino umano), in cui è stato inserito un plasmide di DNA che contiene la se- quenza di DNA della proteina Spike della SARS-CoV-2)			Orale	X			
Sanofi Pasteur	proteine ricombinanti	Sanofi Pasteur/GSK (proteine ricom- binanti del SARS- CoV-2, con o senza coadiuvanti.)	2	0-21 gg	IM		X		
ReiThera/ LEUKOCARE/ Univercells	Vettore virale non replicante	GRAd-COV2 (adenovirus di go- rilla inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS- CoV-2)	1		IM	X			
Vaxart	Vettore virale non replicante	VXA-CoV2-1 (adenovirus umano di tipo 5 inattivato, che esprime un antigene del SARS- CoV-2)	2	28 gg	Orale	X			



TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Merck Sharp & Dohme/IAVI	Vettore virale non replicante	V590 (virus della stomatite vescicolare inattivato, che esprime proteine del SARS-CoV-2)	1		IM	X			
Institute Pasteur/ Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme	Vettore virale non replicante	V591 (virus del morbillo attenuato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	1 o 2	0-28 gg	IM	X			
ImmunityBio, Inc. & NantKwest Inc.	Vettore virale non replicante	hAd5-S-Fusion+N-ETSD (adenovirus umano di tipo 5, che esprime le proteine Spike e nucleocapside del SARS-CoV-2)	2	0-21 gg	SC	X			
Israel Institute for Biological Research	Vettore virale non replicante	rVSV-SARS-CoV-2-S (virus della stomatite vescicolare inattivato, che esprime le proteine Spike del SARS-CoV-2)	1		IM	X	X		
Beijing Wantai Biological Pharmacy/ Xiamen University	Vettore virale non replicante	Intranasal flu-based-RBD forma geneticamente indebolita del virus dell'influenza	1		IN	X	X	X	X
Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Proteine ricombinanti	FINLAY-FR-1 (contiene una parte della proteina spike, chiamata RBD+ adiuvanti)	2	0-28 gg	IM	X	X		
Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Proteine ricombinanti	rRBD prodotta in cellule CHO coniugate con i tossoidi tetanici	2	0-28 gg	IM	X	X		
Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"	Proteine ricombinanti	EpiVacCorona (Antigeni peptidici proteici SARS-CoV-2 sintetizzati chimicamente, coniugati con una proteina vettore e un adiuvante contenente alluminio (idrossido di alluminio))					X		



TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
SpyBiotech/Serum Institute of India	Particella simile a virus	RBD-HBsAg VLPs	2	0-28 gg			X		
Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Proteine ricombinanti	SCB-2019 (Sottounità la protei- na Spike del SARS- CoV-2 trimerica, con o senza coadiu- vanti (coadiuvante 1: AS03/coadiuvante 2: oligonucleotide "CpG 1018" + sali di alluminio))	2	0-21 gg	IM	X			
University of Queensland/CSL/ Seqirus	Proteine ricombinanti	UQ-1-SARS-CoV-2- Sclamp (proteina Spike stabilizzata a pinza molecolare con co- adiuvante MF59)	2	0-28 gg	IM	X			
Medicago Inc	Proteine ricombinanti	Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine (particella sferica simile alla SARS- CoV-2, prodotta dalle piante (sommi- nistrata con o senza due tipi di coadiu- vanti))	2	0-21 gg	IM	X			
Vaxine Pty Ltd/ Medytox	Proteine ricombinanti	Recombinant spike protein with Advax™ adjuvant	1		IM	X			
Kentucky Bioprocessing, Inc	Proteine ricombinanti	KBP-201 (Proteine SARS- CoV-2 prodotte da piante di tabacco geneticamente mo- dificate)	2	0-21 gg	IM		X		





TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/ Dynavax	Proteine ricombinanti	MVC-COV1901 (Sottounità la protei- na Spike del SARS- CoV-2, prodotta utilizzando un siste- ma di espressione baculovirus - cellula di insetto)	2	0-28 gg	IM	X			
West China Hospital, Sichuan University	Proteine ricombinanti	RBD (produzione di baculovirus espresso in celle Sf9)	2	0-28 gg	IM	X			
COVAXX / United Biomedical Inc. Asia	Proteine ricombinanti	UB-612 (Sottounità S1 e S2 de la proteina Spike, e proteine M et N del SARS-CoV-2)	2	0-28 gg	IM	X			
University Hospital Tuebingen	Proteine ricombinanti	CoVax-1 (più peptidi SARS- CoV-2 dimensionati per adattarsi alle mo- lecole del complesso Il principale di isto- compatibilità umana per una presentazione ottimale delle cellule immunitarie. Questo vaccino viene fornito con l'XS15 emulsio- nato nell'adiuvante Montanide ISA 51 che stimola i recettori tipo pedaggio 1/2, stimolando in modo specifico una forte risposta immunitaria delle cellule T. dem	1		SC	X			



TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Proteine ricombinanti	Proteina ricombi- nante con coadiu- vanti (RBD- Dimer)	2 o 3	0-28 gg o 0-28- 56 gg	IM	X	X	X	
Ludwig-Maximilians - University of Munich	Vettore virale non replicante	MVA-SARS-2-S	2	0-28 gg	IM	X			
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Inattivato	Inattivato SARS- CoV-2 Vaccine (virus SARS-CoV-2 inattivato)	2	0-28 gg	IM	X	X	X	
Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd. I	Inattivato	Inattivato	2		IM	X	X		
Biological E Ltd	Proteine ricombinanti	Subunità proteica adiuvata (RBD)	2		IM		X		
Research Institute for Biological Safety Problems	Inattivato	Inattivato	2	21	IM		X		

ID= intradermica; IM= intramuscolare; SC= sottocutanea

## DISCUSSIONE

È evidente che per sconfiggere la pandemia è necessario uno sforzo internazionale collaborativo e coordinato che preveda lo scambio accurato di informazioni e l'obiettivo comune di garantire la sicurezza ed efficacia dei vaccini anti-COVID-19, anche a lungo termine<sup>17,27-29</sup>. Ogni giorno è cruciale per la salute dell'umanità, pertanto si può prevedere uno scenario dove il processo accelerato per lo sviluppo ed impiego di questi vaccini richieda una sorveglianza post-marketing molto rigorosa riguardante la risposta in popolazioni più vulnerabili sia in termini di efficacia sia di effetti avversi<sup>30,31</sup>.

Le questioni irrisolte sono ancora molte. Considerando che la produzione stimata è vicina ai 2 miliardi di dosi e che idealmente i vaccini dovrebbero essere somministrati ad una popolazione di circa 8 miliardi di individui, deve ancora essere chiarito con quali priorità e come avverrà la politica distributiva globale<sup>32-34</sup>. Inoltre, nonostante l'attuale emergenza sanitaria ci ricordi della continua minaccia rappresentata da malattie infettive nuove, emergenti o riemergenti oltre che dell'importanza della vaccinazione, una fascia della popolazione continua ad essere scettica o contraria a questa forma di prevenzio-

ne<sup>35-37</sup>. Un recente sondaggio negli Stati Uniti ha evidenziato che oltre il 40% della popolazione sarebbe contrario o scettico a ricevere un vaccino contro il COVID-19<sup>38</sup>. Sarà quindi necessaria una campagna vaccinale basata su una comunicazione semplice ma chiara, efficiente e positiva<sup>39-43</sup>.

In conclusione, nell'incertezza di ottenere a breve e per tutti un vaccino contro il COVID-19 non solo per controllare la malattia ma anche per proteggere dall'infezione e dal rischio di contagiare gli altri, ad oggi abbiamo un'unica arma certa di giustizia globale: il distanziamento sociale, l'impiego di dispositivi di protezione ed un'accurata igiene<sup>44-47</sup>.

## Bibliografia

- Harrison EA, Wu JW. Vaccine confidence in the time of COVID-19. *Eur J Epidemiol* 2020;35:325-30.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica Atenei Parm* 2020;91:157-60.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516-27.

- 4 Corbett KS, Edwards D, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine development enabled by prototype pathogen preparedness. *BioRxiv Prepr Serv Biol* 2020 (pre print).
- 5 Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun* 2020;11:2601.
- 6 Koirala A, Joo YJ, Khatami A, et al. Vaccines for COVID-19: the current state of play. *Paediatr Respir Rev* 2020;35:43-9.
- 7 Yang L, Tian D, Liu W. Strategies for vaccine development of COVID-19. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao Chin J Biotechnol* 2020;36:593-604.
- 8 Begum J, Mir NA, Dev K, et al. Challenges and prospects of COVID-19 vaccine development based on the progress made in SARS and MERS vaccine development. *Transbound Emerg Dis* 2020 (pre print).
- 9 Wibawa T. COVID-19 vaccine research and development: ethical issues. *Trop Med Int Health TM IH* 2020 (pre print).
- 10 Campillo NE, Jimenez M, Canelles M. COVID-19 vaccine race: analysis of age-dependent immune responses against SARS-CoV-2 indicates that more than just one strategy may be needed. *Curr Med Chem* 2020 (pre print).
- 11 Avorn J, Kesselheim A. Regulatory decision-making on COVID-19 vaccines during a public health emergency. *JAMA* 2020;324:1284-85.
- 12 Considerations on the clinical development of COVID-19 vaccine from trial design perspectives. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991223/>
- 13 Chen W, Zhu F-C. Challenges in the development of a vaccine against COVID-19. *Eng Beijing China* 2020 (pre print).
- 14 Bilal M, Iqbal HMN. Recent advances in therapeutic modalities and vaccines to counter COVID-19/SARS-CoV-2. *Hum Vaccines Immunother* 2020;1-9.
- 15 Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res* 2020;288:198114.
- 16 Jeyanathan M, Afkhami S, Smaili F, et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;20:615-32.
- 17 Pandey SC, Pande V, Sati D, et al. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sci* 2020;256:117956.
- 18 Patel SS, Kalma J, Bluman EM. Understanding COVID-19 vaccines and their development. *J Bone Joint Surg Am* 2020;102:1759-69.
- 19 Samrat SK, Tharappel AM, Li Z, et al. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: potential role in vaccine and therapeutic development. *Virus Res* 2020;288:198141.
- 20 Lundstrom K. Self-amplifying RNA viruses as RNA vaccines. *Int. J. Mol Sci* 2020;21:5130.
- 21 Tatlow D, Tatlow C, Tatlow S, et al. A novel concept for treatment and vaccination against Covid-19 with an inhaled chitosan-coated DNA vaccine encoding a secreted spike protein portion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;47:1874-78.
- 22 Organizzazione Mondiale della Sanità. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> Aggiornamento 16/12/2020.
- 23 Haq EU, Yu J, Guo J. Frontiers in the COVID-19 vaccines development. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:24.
- 24 Callaway E. What Pfizer's landmark COVID vaccine results mean for the pandemic. *Nature* 2020. Available at <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03166-8>
- 25 Callaway E. COVID vaccine excitement builds as Moderna reports third positive result. *Nature* 2020;587:337-8.
- 26 Lundstrom K. Application of viral vectors for vaccine development with a special emphasis on COVID-19. *Viruses* 2020;12.
- 27 Poland GA, Ovsyannikova IG, Crooke SN, et al. SARS-CoV-2 vaccine development: current status. *Mayo Clin Proc* 2020;95:2172-88.
- 28 Brown S, Brown T, Cederna PS, et al. The race for a COVID-19 vaccine: current trials, novel technologies, and future directions. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020;8:e3206.
- 29 Wang Y, Xing M, Zhou D. Coronavirus disease-19 vaccine development utilizing promising technology. *Curr Opin HIV AIDS* 2020;15:351-8.
- 30 Shi Y, Wang N, Zou QM. Progress and challenge of vaccine development against 2019-novel coronavirus (2019-nCoV). *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2020;54:614-9.
- 31 Dong Y, Dai T, Wei Y, et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:237.
- 32 Schmidt H. Vaccine rationing and the urgency of social justice in the Covid-19 response. *Hastings Cent Rep* 2020;50:46-9.
- 33 Schwartz JL. Evaluating and deploying Covid-19 vaccines - the importance of transparency, scientific integrity, and public trust. *N Engl J Med* 2020;383:1703-5.
- 34 Schaffer DeRoo S, Pudalov NJ, Fu LY. Planning for a COVID-19 vaccination program. *JAMA* 2020;323:2458-9.
- 35 Hungerford D, Cunliffe NA. Coronavirus disease (COVID-19) - impact on vaccine preventable diseases. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2020;25(18).
- 36 Sokol RL, Grummon AH. COVID-19 and parent intention to vaccinate their children against influenza. *Pediatrics* 2020;146:e2020022871
- 37 Terracciano E, Amadori F, De Carli M, et al. The importance of flu vaccination during CoVID time. *Ig E Sanita Pubblica* 2020;76:275-80.
- 38 Puri N, Coomes EA, Haghbayan H, et al. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. *Hum Vaccines Immunother* 2020;1-8.
- 39 Salali GD, Uysal MS. COVID-19 vaccine hesitancy is associated with beliefs on the origin of the novel coronavirus in the UK and Turkey. *Psychol Med* 2020;1-3.
- 40 Boodoosingh R, Olayemi LO, Sam FA-L. COVID-19 vaccines: getting anti-vaxxers involved in the discussion. *World Dev* 2020;136:105177.
- 41 Pogue K, Jensen JL, Stancil CK, et al. Influences on attitudes regarding potential COVID-19 vaccination in the United States. *Vaccines* 2020;8.
- 42 McAteer J, Yildirim I, Chahroudi A. The VACCINES Act: deciphering vaccine hesitancy in the time of COVID-19. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020;71:703-5.
- 43 Verger P, Dubé E. Restoring confidence in vaccines in the COVID-19 era. *Expert Rev Vaccines* 2020;1-3.
- 44 Prezioso C, Pietropaolo V. COVID-19: update of the Italian situation. *J Neurovirol* 2020 (pre print).
- 45 Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bull Natl Res Cent* 2020;44:86.
- 46 Krishan K, Kanchan T. Lockdown is an effective "vaccine" against COVID-19: A message from India. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:545-6.
- 47 Qian M, Jiang J. COVID-19 and social distancing. *Z Gesundheitswissenschaften J Public Health* 2020;1-3.