

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

**STUDIU RANDOMIZAT: SIGURANȚA ȘI IMUNOGENITATEA
VACCINULUI ASTRAZENECA/CHADOX1 NCOV-19
(AZD1222) ÎMPOTRIVA VIRUSULUI SARS-COV-2 LA
PERSOANELE INFECTATE CU HIV ÎN AFRICA DE SUD**



Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

**Studiu randomizat: Siguranța și imunogenitatea vaccinului
AstraZeneca/ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) împotriva virusului
SARS-CoV-2 la persoanele infectate cu HIV
în Africa de Sud**

Un studiu publicat în revista de referință THE LANCET de Prof Shabir A Madhi, Anthonet L Koen et al. *Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in people living with and without HIV in South Africa: an interim analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1B/2A trial* a urmărit să evalueze siguranța și imunogenitatea vaccinului ChAdOx1 nCoV-19(AZD1222) la persoanele cu HIV și HIV-negative în Africa de Sud.¹ Persoanele care trăiesc cu HIV sunt expuse unui risc crescut de evoluție letală la admiterea în spital cu o formă severă a bolii COVID-19 în comparație cu persoanele HIV negative.

Vaccinele împotriva virusului SARS-CoV-2 sunt folosite la nivel global pentru a preveni boala COVID-19. Printre primele vaccine COVID-19 de primă generație cărora li s-a acordat autorizare de urgență a fost AstraZeneca/ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), un vaccin în baza vectorului viral adenovirus incapabil de replicare preluat de la cimpanzeu care codifică gena glicoproteinei spike a virusului SARS-CoV-2.^{2,3} Siguranța și eficacitatea vaccinului ChAdOx1 nCoV-19 în studiile clinice a fost demonstrată,⁴ iar studiile de imunogenitate au arătat că ChAdOx1 nCoV-19 induce un răspuns al anticorpilor specific pentru proteina spike și pentru domeniul de legătură al receptorului (RBD) a proteinei spike la 28 zile după prima doză la toți adulții.⁵

Rezultatele analizei fazei preliminare 1B/2A au arătat că 2 doze de ChAdOx1 nCoV-19 au fost bine tolerate, cu un răspuns similar al anticorpilor IgG împotriva glicoproteinei spike(FLS) și a domeniului de legătură specific proteinei spike (RBD) și cu un răspuns neutralizator SARS-CoV-2 la persoanele cu HIV și la persoanele HIV negative, neinfectate în mod precedent cu SARS-CoV-2 după prima și a doua doză a vaccinului. Rezultatele sunt similare cu cele raportate în mod precedent despre imunogenitatea acestui vaccin în toate grupurile de vârstă adultă.⁶

S-a observat un răspuns al anticorpilor la proteinele virale FLS și RBD induse de către fiecare doză de vaccin și la persoanele infectate cu HIV care fuseseră expuși în mod precedent la SARS-CoV-2. În mod particular, infectarea anterioară cu SARS-CoV-2 la persoanele HIV pozitive a fost asociată cu răspunsuri imune robuste după prima doză a vaccinului ChAdOx1 nCoV-19, cu concentrația medie geometrică (GMC) fiind de 6,49-6,84 ori mai mare decât concentrația observată după a doua doză de vaccin la persoanele care erau seronegative la înrolarea în studiu, lucru similar cu datele raportate despre vaccinele cu ARN mesager, BNT162b2(Pfizer-BioNTech) și mRNA-1273 (Moderna) la pacienții HIV negativi.⁷

¹ [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(21\)00157-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(21)00157-0/fulltext)

² Folegatti PM Ewer KJ Aley PK et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 396: 467-478

³ MHRA Public assessment report, national procedure, Vaxzevria (previously COVID-19 vaccine AstraZeneca, suspension for injection) COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1003840/CMA_UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_PAR_16.07.2021.pdfDate: July 19, 2021 Date accessed: August 9, 2021

⁴ Voysey M Costa Clemens SA Madhi SA et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021; 397: 881-891

⁵ Ramasamy MN Minassian AM Ewer KJ et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021; 396: 1979-1993

⁶ Ramasamy MN Minassian AM Ewer KJ et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021; 396: 1979-1993

⁷ Krammer F Srivastava K Alshammary H et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1372-1374

În studiul curent, dezvoltarea titrurilor neutralizante împotriva variantei Asp614Gly după prima și a doua doză a vaccinului ChAdOx1 nCoV-19 a corelat cu răspunsul anticorpilor la antigenii virali FLS și RBD la participanții HIV negativi precum și la participanții cu HIV. Toate aceste rezultate sugerează că vaccinarea cu ChAdOx1 nCoV-19 ar putea consolida răspunsul imunitar și ar putea duce la o memorie imună de lungă durată, fapt care ar furniza un beneficiu protector acestei populații împotriva tulpinii ancestrale, indiferent de expunerea sau nu în trecut la SARS-CoV-2. Anticorpii neutralizanți au fost implicați ca corelații de protecție împotriva bolii COVID-19 în studiile preclinice⁸, iar în studiul clinic precedent, anticorpii neutralizanți s-au dezvoltat împotriva variantei Asp614Gly la mai mult de 99% din participanți după vaccinarea cu ChAdOx1 nCoV-19, cu nivele mai ridicate în grupurile care au primit a doua doză în comparație cu grupurile care au primit doar prima doză.⁹ Însă, până în ziua de astăzi, nu au fost definite corelații de protecție din cadrul studiilor clinice de vaccinuri pentru COVID-19.

Majoritatea efectelor adverse raportate la persoanele cu HIV și la participanții HIV negativi au fost de intensitate ușoară sau moderată, lucru consistent cu profilul de siguranță deja raportat pentru ChAdOx1 nCoV-19.^{10 11 12}

Reactogenitatea care a fost evaluată la 7 zile după prima și după a doua doză a vaccinului, a fost mai scăzută la participanții HIV negativi în comparație cu participanții HIV pozitivi, cu simptome care erau în mod predominant de intensitate ușoară și moderată. În ambele populații, erau mai puține efecte adverse raportate după a doua doză decât după prima doză și nu au fost observate înrăutățiri importante din punct de vedere clinic în analizele hematologice și chimice în comparație cu grupul placebo.

Persoanele infectate cu HIV au un risc mai ridicat de mortalitate cu boala COVID-19 după admiterea la spital¹³, cu riscuri mai mari în rândul persoanelor de etnie africană decât persoanele de etnie non-africană.¹⁴ În Africa de Sud, infecția cu HIV a fost de asemenea asociată cu un risc ridicat de mortalitate COVID-19, indiferent de încărcătura virală HIV-1 și de imunosupresie.¹⁵

Conducerea studiilor de vaccin în Africa este vitală pentru a asigura eficiența tuturor vaccinurilor COVID-19 în această regiune, în mod particular datorită numărului ridicat de persoane infectate cu HIV în Africa Sub sahariană¹⁶, precum și datorită apariției variantelor așa precum varianta beta.¹⁷ În analiza generală a fazei curente 1B/2A a acestui studiu care a fost publicată

⁸ Yu J Tostanoski LH Peter L et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 2020; 369: 806-811

⁹ Ramasamy MN Minassian AM Ewer KJ et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021; 396: 1979-1993

¹⁰ Folegatti PM Ewer KJ Aley PK et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 396: 467-478

¹¹ Madhi SA Baillie V Cutland CL et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1885-1898

¹² Voysey M Clemens SAC Madhi SA et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021; 397: 99-111

¹³ Waters LJ Pozniak AL COVID-19 death in people with HIV: interpret cautiously. *Lancet HIV*. 2021; 8: e2-e3

¹⁴ Bhaskaran K Rentsch CT MacKenna B et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV*. 2021; 8: e24-e32

¹⁵ Davies MA HIV and risk of COVID-19 death: a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv*. 2020; (published online July 3.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145185>

¹⁶ UNAIDS 38 million people are living with HIV around the world. <https://www.unaids.org/en/resources/infographics/people-living-with-hiv-around-the-world> Date: July 6, 2020 Date accessed: August 9, 2021

¹⁷ Tegally H Wilkinson E Giovanetti M et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*. 2020; (published online Dec 22.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>

în altă parte,¹⁸ regimul de vaccinare cu două doze ChAdOx1 nCoV-19 nu a arătat o protecție împotriva bolii COVID-19 de formă ușoară și medie care nu necesită spitalizare la infectarea cu varianta beta în cazul adulților tineri HIV negativi în Africa de Sud. La acești participanți, ChAdOx1 nCoV-19 a indus un puternic răspuns de anticorpi neutralizatori la 28 zile după prima doză, răspunsul mai apoi a crescut după a doua doză care a fost administrată la 21-35 zile după prima, însă activitatea de neutralizare a fost redusă sau nedetectată împotriva variantei beta.¹⁹ Deși eficacitatea împotriva formei severe ale bolii cauzate de varianta beta nu a putut fi evaluată, într-un studiu preclinic pe hamsteri, vaccinarea cu ChAdOx1 nCoV-19 a oferit protecție împotriva pneumoniei atunci când animalele erau expuse la varianta beta, fapt consistent cu modul de protecție împotriva formei severe ale bolii dar nu și împotriva formei ușoare ale bolii care este limitată la căile respiratorii superioare.²⁰

În cadrul acestei analize preliminare curente se arată că la persoanele cu și fără HIV care au fost vaccinate, anticorpii induși de către vaccin împotriva FLS arată un nivel foarte ridicat de reactivitate pentru varianta beta. Aceste rezultate sunt similare cu cele publicate anterior privind plasma de la donatori convalescenți.^{21 22} Anticorpii de legare ar putea contribui la funcțiile efectoare a receptorilor F_C care sunt implicați în prevenția formei grave a bolii la donatorii convalescenți. Dacă acest efect poate fi observat și în cazul anticorpilor de legătură induși de către vaccin rămâne a fi determinat.

În plus la acestea, la persoanele vaccinate și infectate cu HIV care au dezvoltat răspunsuri neutralizatoare pentru varianta Asp614Gly, neutralizarea împotriva variantei beta a fost păstrată la 50% din participanții vaccinați, 80% dintre aceștia fiind seropozitivi pentru anticorpi (IgG) RBD la începutul studiului și au avut titre ridicate de anticorpi neutralizatori induși de către vaccinul ChAdOx1 nCoV-19 împotriva variantei originale Asp614Gly. Aceste observații sugerează faptul că vaccinarea cu ChAdOx1 nCoV-19 în regiuni cu o prevalență ridicată de infecții SARS-CoV-2 datorate virusului ancestral ar putea rezulta într-o oarecare protecție, chiar și împotriva formei ușoare și medii a bolii COVID-19 cauzate de către varianta beta.

În concluzie, dată fiind prevalența crescândă a noilor variante virale SARS-CoV-2, sunt necesare mai multe studii cu implicarea persoanelor infectate cu HIV și în regiunea Africii de Sud. Aceste studii trebuie să includă analiza răspunsurilor celulare. Sunt de asemenea necesare studii adiționale pentru a analiza corelația între imunogenitatea indusă de către vaccine și protecția împotriva COVID-19. Totuși, rezultatele analizei acestui studiu preliminar de administrare a vaccinului pentru boala COVID-19 în mod specific pentru pacienții infectați cu HIV, mai ales în Africa, arată o siguranță favorabilă și o imunogenitate a vaccinului ChAdOx1 nCoV-19. Rezultatele de asemenea subliniază faptul că expunerea anterioară la virusul ancestral SARS-CoV-2, de tip Asp614Gly, la persoanele infectate cu HIV ar putea rezulta într-un răspuns imun mai pronunțat, inclusiv prin păstrarea activității anticorpilor neutralizanți împotriva variantei beta.

¹⁸ Madhi SA Baillie V Cutland CL et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1885-1898

¹⁹ Madhi SA Baillie V Cutland CL et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1885-1898

²⁰ Fischer RJ van Doremalen N Adney DR et al. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) protects hamsters against SARS-CoV-2 B.1.351 and B.1.1.7 disease. *bioRxiv.* 2021; (published online June 30.) (preprint). <http://doi.org/10.1101/2021.03.11.435000>

²¹ Wibmer CK Ayres F Hermanus T et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med.* 2021; 27: 622-625

²² Moyo-Gwete T Madzivhandila M Makhado Z et al. Cross-reactive neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351). *N Engl J Med.* 2021; 384: 2161-2163

