

# Verso il vaccino: undici in Fase 3. La mappa degli sforzi anti-Covid (di G. Forni e A. Tagliabue)

Dalle tecnologie più tradizionali a quelle più innovative, questi progetti possono essere suddivisi in quattro gruppi

## **Soci dell'Accademia dei Lincei**

*(A cura di Guido Forni, socio linceo, e di Aldo Tagliabue)*

Nei giorni segnati dalla pandemia, il vaccino appare come una via per porre fine a questo dramma che si sta abbattendo sulle nostre vite. Per mettere a punto un vaccino sicuro ed efficace, undici mesi or sono, appena il virus della COVID-19 era stato caratterizzato, laboratori universitari, piccole ditte di biotecnologie e grandi case farmaceutiche di molti Paesi del mondo hanno iniziato una formidabile attività di ricerca e sviluppo tecnologico, mai vista prima nella storia umana.

Come cronisti curiosi e appassionati cercheremo di seguirne le prossime tappe. Al momento in cui iniziamo, oltre circa sessanta diversi progetti hanno già raggiunto la sperimentazione sugli esseri umani. Alcuni di questi vaccini sono basati su tecnologie “tradizionali”, di provata efficacia, il cui sviluppo richiede tempi lunghi. Altri sono basati su tecnologie molto innovative, veloci da sviluppare ma che richiedono ancora una dimostrazione certa della loro capacità di indurre sia la produzione di anticorpi diretti verso i costituenti del virus, sia di attivare i linfociti capaci di eliminare le cellule che il virus ha infettato.

Come altri vaccini che hanno contribuito a salvare milioni di vite, anche i nuovi vaccini anti COVID-19 dovranno riuscire a porre sotto controllo l’infezione a livello globale. Infatti, un’infezione viene eradicata quando la maggioranza delle persone del mondo è diventata immune verso essa.

## **Che cosa sono gli studi clinici di Fase 3 (10 Novembre)**

- Dopo l’ideazione in laboratorio e alcune prove sperimentali sugli animali, i vaccini vengono studiati sull’uomo in una serie di studi clinici successivi, detti di Fase 1, Fase 2 e Fase 3. Gli studi di Fase 1 sono portati

avanti su pochi volontari per accertare il dosaggio del vaccino, gli inconvenienti suscitati e la sua capacità di attivare una risposta immunitaria. Se il vaccino supera questa fase, la sua sicurezza e la sua efficacia vengono ricontrollate in studi più ampi, detti di Fase 2, eseguiti su qualche centinaio di persone di entrambi i sessi e di differente età. Se anche in questi studi il vaccino fornisce risultati promettenti, esso viene studiato in studi di Fase 3.

- Gli studi di Fase 3 sono ampi, complessi e costosi perché coinvolgono venti - trenta mila o più persone distribuite nelle diverse aree del mondo dove la pandemia è più rampante. Una parte di queste persone viene vaccinata mentre un'altra parte riceve un placebo. Si valuta quindi quante persone si ammalano nel gruppo vaccinato e nel gruppo di controllo. Seguendo attentamente un numero così ampio di volontari si può ottenere un'indicazione realistica sull'efficacia del vaccino e sui possibili eventi avversi che possono essere connessi con la sua somministrazione.
- Dall'esito degli studi di Fase 3 dipende il destino del vaccino: inaccettabili effetti collaterali o deludenti dati di protezione portano la ditta ad abbandonare il progetto. Se invece i dati sono favorevoli, la ditta produttrice del vaccino può chiedere alla autorità regolatorie delle varie nazioni di valutare la documentazione prodotta ed eventualmente di approvare la somministrazione del vaccino alla popolazione.
- Nel caso dei vaccini anti-COVID-19, le autorità regolatorie statunitensi hanno indicato che un vaccino, per essere approvato, deve essere in grado di proteggere almeno il 50% delle persone vaccinate. Alcune ditte hanno deciso di andare avanti con il loro progetto solo se il loro vaccino protegge oltre il 60% delle persone.
- Le autorità regolatorie statunitensi hanno anche imposto di mantenere in osservazione i volontari vaccinati per almeno due mesi dopo la fine dello studio clinico. Variamente l'amministrazione Trump ha cercato di abbreviare la durata degli studi di Fase 3 in modo da poter distribuire il vaccino prima delle elezioni presidenziali. Sia le autorità regolatorie che le ditte produttrici si sono opposte a queste pressioni politiche e non hanno voluto andare contro prassi consolidate per garantire la sicurezza del vaccino-
- Ben diverso è invece il punto di vista cinese e russo. In queste nazioni, vari vaccini sono già stati somministrati ad alcune fasce della

popolazione prima che gli studi di Fase 3 siano conclusi. Il concetto è che, con elevata probabilità, l'ipotetica pericolosità e la scarsa efficacia di un vaccino che non abbia concluso lo studio di Fase 3 costituiscono un rischio inferiore a quello di contrarre la COVID-19.

- Le autorità regolatorie che approvano l'utilizzazione di farmaci e vaccini sono diverse nella varie parti del mondo. Per Europa opera l'EMA (European Medicines Agency) mentre negli USA questa responsabilità è affidata alla FDA (Food and Drug Administration). È quindi importante tener presente che in Italia non potranno essere utilizzati vaccini per la COVID-19 che non siano stati autorizzati dall'EMA.

Fonti:

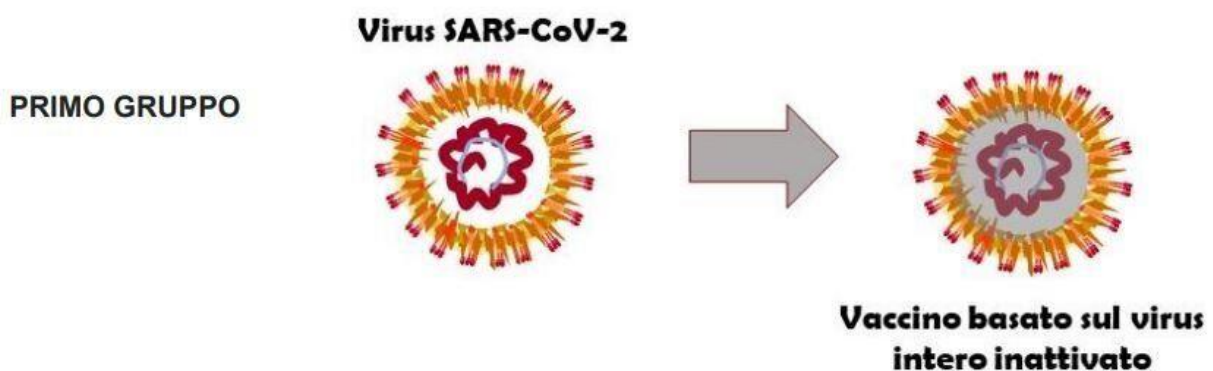
Accademia Nazionale dei Lincei, I vaccini

Cohen J, 'There's only one chance to do this right' — FDA panel wrestles with COVID-19 vaccine issues, Science, 2020

Cohen J, 'Calm down about political 'mischief' around COVID-19 vaccines, scientists say, Science 2020

**I vaccini che sono attualmente valutati in studi clinici di Fase 3 (10 Novembre)**

Attualmente, sono undici i progetti che hanno portato alla messa a punto di vaccini che hanno raggiunto lo studio in Fase 3. Passando dalle tecnologie più tradizionali a quelle più innovative, questi progetti possono essere suddivisi in quattro gruppi.

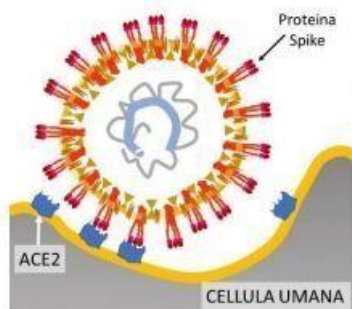
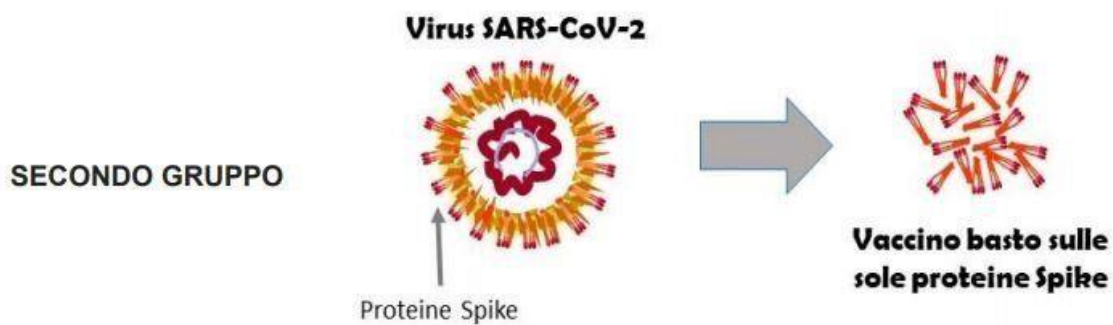


ACCADEMIA DEI LINCEI Primo gruppo

Ditta e nazione	Nome del vaccino	Numero di dosi	Stadio dello studio e procedure di registrazione
Beijing Institute of Biological Products - Sinopharm, Cina	BBIBP-CorV	2	Approvato in Cina per una somministrazione limitata al personale sanitario e a militari prima che lo studio di Fase 3 sia concluso
Sinovac Biotech, China	---	2	Approvato in Cina per la somministrazione alle persone coinvolte in mansioni essenziali
Wuhan Institute of Biological Products, Cina	---	2	Approvato in Cina per una somministrazione limitata al personale sanitario e a militari prima che lo studio di Fase 3 sia concluso.
Bharat Biotech, India	COVAXIN	2	Lo studio di Fase 3 su 26 000 volontari potrebbe essere chiuso a febbraio 2021

ACCADEMIA DEI LINCEI Primo gruppo

- Il virus SARS-CoV-2, che causa la COVID-19 viene inattivo chimicamente. La risposta immunitaria indotta da questi vaccini è spesso intensa, ma è diretta verso le varie componenti del virus, e non solo verso quelle coinvolte nei meccanismi di infezione. I dati preclinici e clinici degli studi di Fase 1 e 2 relativi a questi progetti di vaccino spesso dimostrano convincentemente le loro efficacia.
- Tre progetti sono portati avanti in Cina, in centri dove la ricerca scientifica è avanzata. I problemi potrebbero essere connessi con gli standard qualitativi della produzione del vaccino che, spesso, potrebbero non essere così garantiti.
- La comunità scientifica ha ritenuto una violazione grave e inopportuna della prassi per la messa a punto di vaccini sicuri ed efficaci che questi tre vaccini cinesi venissero somministrati a fasce (volontarie?) della popolazione cinese prima che fossero conclusi gli studi di Fase 3.
- Per essere utilizzati al di fuori della Cina, soprattutto in Europa e negli USA, la documentazione relativa a questi vaccini dovrà comunque superare il vaglio da parte di autorità regolatorie esterne e indipendenti.
- Uno di questi progetti è portato avanti in India, paese che ha una grande esperienza nella produzione di vaccini.



La proteina Spike che sporge all'esterno della particella del virus SARS-CoV-2 svolge un ruolo fondamentale nel permettere al virus di infettare le cellule umane. Legandosi ad un enzima (l'ACE2) normalmente presente sulla superficie delle cellule umane, la proteina Spike permette al virus SARS-CoV-2 di infettare la cellula.

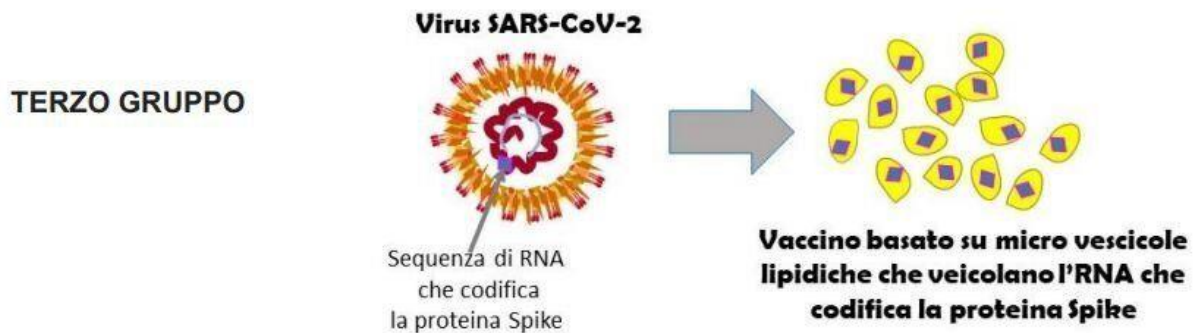
ACCADEMIA DEI LINCEI Secondo Gruppo

Ditta e nazione	Nome del vaccino	Numero di dosi	Stadio dello studio e procedure di registrazione
Novavax, USA	NVX-CoV2373	2	Uno studio di Fase 3 è in corso in Inghilterra e uno, più ampio con 30 000 volontari è iniziato negli USA

ACCADEMIA DEI LINCEI Gruppo Due

- In genere vaccini costituiti da proteine associate ad adiuvanti (come quello della Novavax) inducono intense e persistenti risposte immunitarie. Esistono già numerosi vaccini basati su questa tecnologia.
- Il tipo di proteina Spike prodotta dalla Novavax, una piccola ditta di biotecnologia del Maryland, sembra essere particolarmente stabile e

capace di indurre una risposta immunitaria eccezionalmente intensa, senza evidenti effetti collaterali.



ACCADEMIA DEI LINCEI Terzo Gruppo

Quando le micro vescicole lipidiche (liposomi) che veicolano l'RNA vengono inoculate intramuscolo, esse si fondono con le membrane delle cellule umane. Una volta entrato, l'RNA fa produrre dalle cellule umane la proteina Spike. Con questa tecnica viene indotta una risposta immunitaria diretta esclusivamente verso la proteina Spike. Per rimanere efficaci, però, le micro vescicole lipidiche devono essere conservate a  $-80^{\circ}\text{C}$ , il che crea varie difficoltà logistiche e organizzative. È da tener presente che non esistono ancora vaccini registrati per uso umano basati su questa tecnologia.

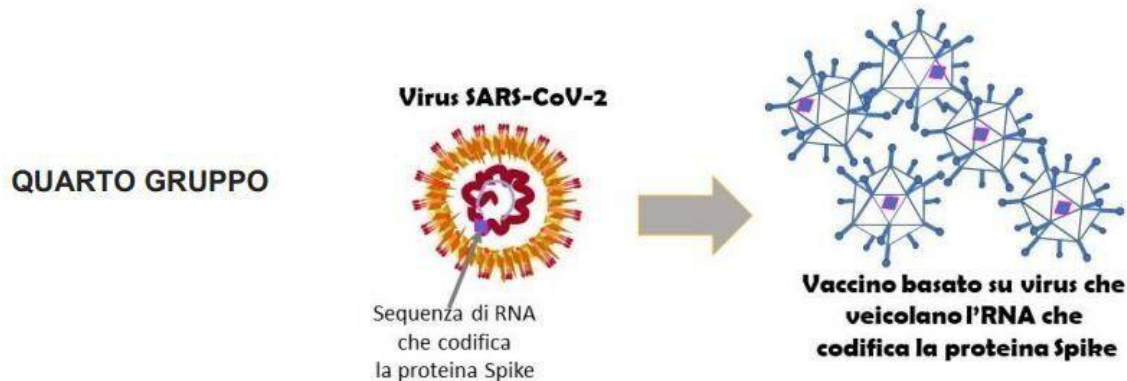
Ditta e nazione	Nome del vaccino	Numero di dosi	Stadio dello studio e procedure di registrazione
Moderna/NIH, USA	mRNA-1273	2	Lo studio di Fase 3 è in via di conclusione e Moderna si appresta ad aprire la pratica per la registrazione presso le agenzie regolatorie degli USA
Pfizer/BioNTech USA, Germania	BNT162b2	2	Lo studio di Fase 3 con 44 000 volontari è in via di conclusione e la Pfizer si appresta ad aprire la pratica per la registrazione presso le agenzie regolatorie degli USA

ACCADEMIA DEI LINCEI Terzo gruppo

- Il vaccino della ditta di biotecnologie Moderna in collaborazione con i National Institutes of Health (NIH) del governo degli Stati Uniti è stato il primo ad essere prodotto e saggiato su volontari. Fino ad ora, però, Moderna non mai sviluppato un vaccino registrato per uso umano.



- La Pfizer, una grande multinazionale del farmaco, ha sviluppato il progetto inizialmente messo a punto dalla ditta tedesca BioNTech.



ACCADEMIA DEI LICEI Quarto gruppo

Un altro modo per far arrivare nelle cellule umane la sequenza di RNA che codifica la proteina Spike è quello di inserirla in un adenovirus inattivato che funge da mezzo di trasporto. Quando l'adenovirus, incapace di replicarsi, infetta una cellula umana, l'RNA entra nella cellula e attiva la produzione temporanea della proteina Spike. In questo modo la grande capacità degli adenovirus di infettare le cellule umane viene sfruttata per veicolare l'RNA. Un altro vantaggio di questa tecnica consiste nel fatto che questi vaccini non devono essere conservati a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Ditta e nazione	Nome del vaccino	Numero di dosi	Stadio dello studio e procedure di registrazione
CanSino Biologicals	Ad5-nCov	1	Approvato in Cina per una somministrazione limitata al personale sanitario e ai militari, prima che lo studio di Fase 3 sia concluso
Gamaleya Res Inst, Russia	Sputnik 5	2	Approvato in Russia per somministrazioni limitate, prima che lo studio di Fase 3 sia concluso
Johnson&Johnson, USA	Ad26COVs1	2	Uno studio di Fase 3 su 60 000 volontari si sta concludendo e la compagnia si appresta ad aprire la pratica per la registrazione presso le agenzie regolatorie
AstraZeneca, Univ Oxford, IRBM, Svezia, Inghilterra, Italia	ChAdOx1	2	Un ampio studio di Fase 3, in corso in varie parti del mondo, si sta concludendo nonostante le interruzioni. L'AstraZeneca prevede di chiuderlo a Dicembre

ACCADEMIA DEI LINCEI Gruppo Quarto

- Anche la somministrazione a fasce della popolazione dei vaccini della CanSino Biologicals in Cina e della Gamaleya Research Institute in Russia è stata considerata un'inopportuna violazione della prassi che garantisce la sicurezza ed efficacia dei vaccini.
- Il vaccino della CanSino Biologicals utilizza come vettore l'adenovirus umano di tipo 5 (Adeno5), mentre quello della Johnson&Johnson utilizza l'adenovirus umano di tipo 26 (Adeno26). Il vaccino della della Gamaleya Research Institute utilizza come vettori sia l'Adeno 5 che l'Adeno26.
- Un serio limite nell'utilizzo degli adenovirus come vettori è costituito dal fatto che questi vettori funzionano male nelle persone che hanno sviluppato anticorpi contro questo tipo di adenovirus a causa di infezioni che si sono avute prima della vaccinazione. Per superare questo limite, nel vaccino dell'AstraZeneca si utilizza come vettore non un adenovirus umano ma un adenovirus di scimpanzé, verso cui è assai improbabile che una persona abbia sviluppato anticorpi.

#### Fonti:

Accademia Naz. Lincei, COVID-19 vaccines: November 2020 report

Akst J., COVID-19 vaccine frontrunners. The Scientist, 2020

Corum J e al., Coronavirus Vaccine Tracker, NY Times

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing COVID-19 vaccines at pandemic speed. New Engl J Med 2020; 382:1969

WHO, Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, WHO 2020b

Articolo pubblicato il 10 novembre 2020 su

<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>