



Lotta al SARS-CoV-2: prevenzione e vaccini

Luglio 2020

Campo: Science Output

Studio di: Antonia Mazzeo – Senior Consultant and Cecilia Parra – Project Manager

Abstract

La nuova pandemia di SARS-CoV-2 rappresenta una nuova sfida per la salute mondiale. Attualmente colpisce la popolazione mondiale, soprattutto quelle con comorbidità e tuttavia nessun trattamento si è rivelato efficace; per questi motivi, lo sviluppo di un vaccino efficace e sicuro diventa cruciale per la sua prevenzione. L'esperienza acquisita nella ricerca di altre infezioni da Coronavirus e la tecnologia dei vaccini oggi disponibile, servono come base per il rapido sviluppo di candidati vaccini Covid-19, insieme a studi clinici ridotti basati sul rischio, che possono rappresentare un conflitto etico allo stesso tempo. Tuttavia altre sfide dovrebbero essere affrontate all'interno di questa corsa, la quota di mercato e l'offerta per soddisfare la popolazione mondiale, o almeno quelle a più alto rischio il prima possibile e la politicizzazione giocata da alcuni leader nazionali. Per tutti questi motivi, governi, aziende farmaceutiche e organizzazioni mondiali si sono uniti come parte di questo sforzo senza precedenti.

Introduzione

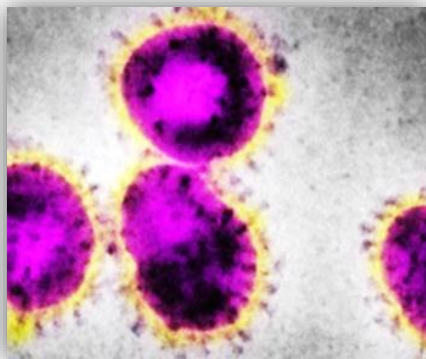


Figura 1. Una micrografia elettronica del coronavirus, a causa della sindrome respiratoria acuta grave o SARS. (Getty Images)

La sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è il virus emergente che causa la malattia da coronavirus 2019 (Covid-19). Identificata per la prima volta in Cina (dicembre 2019), l'epidemia è stata dichiarata pandemia dall'OMS nel marzo 2020. La continua diffusione del COVID-19 in tutto il mondo sta guidando gli sforzi collettivi della comunità scientifica verso la scoperta di terapie più efficaci

Sebbene recentemente ci sia stato uno sviluppo significativo su varie terapie, non c'è ancora nessuna terapia eletta come prima scelta, a causa della mancanza di solide evidenze cliniche. Per questo motivo il vaccino contro il COVID-19, considerato un'efficace strategia profilattica per il controllo e la prevenzione, è in fase di sviluppo in circa 90 istituzioni in

tutto il mondo. La vaccinazione è il modo più efficace per ridurre i tassi di morbilità e mortalità causati dai virus influenzali. I progetti precedenti per sviluppare vaccini per i virus della famiglia Coronaviridae che colpiscono gli esseri umani erano stati mirati alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS, 2002) e alla sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS, 2012). Sfortunatamente, sia per la SARS che per la MERS, a partire da luglio 2020, non esiste alcun trattamento o vaccino protettivo che sia sicuro ed efficace per l'uomo [1] [2]. Le esperienze e le lezioni incontrate nella precedente ricerca sui vaccini SARS e MERS possono essere utilizzate come riferimento nello sviluppo del vaccino COVID-19.



Piattaforme di tecnologia dei vaccini in atto per COVID-19: processo di sviluppo del "cortocircuito"

Poiché la pandemia di COVID-19 si è dimostrata molto aggressiva in termini di diffusione, sviluppatori e governi stanno accettando un alto rischio di "cortocircuito" nel processo di sviluppo del vaccino [3]. Significa che, per abbreviare le tradizionali tempistiche di sviluppo dei vaccini, in particolare gli studi clinici di Fase II – III tipicamente condotti nel corso degli anni, sono stati compressi a pochi mesi. Questi studi impegnativi sono eticamente discutibili a causa dei rischi sconosciuti per i volontari sani di contrarre la malattia COVID-19. Per questo motivo, l'OMS ha sviluppato un documento guida con i criteri per condurre studi di sfida COVID-19, tra cui valutazione scientifica ed etica, consultazione e coordinamento pubblico, selezione e consenso informato dei partecipanti e monitoraggio da parte di esperti indipendenti.

Vengono sfruttati altri modi, oltre a comprimere la sequenza temporale della prova, come testare il maggior numero possibile di tecnologie diverse allo stesso tempo.

La CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations [4], organizzazione fondata nel 2016 a Davos dai governi di Norvegia e India, la Bill & Melinda Gates Foundation, il Wellcome Trust e il World Economic Forum) coordina lo sviluppo di futuri vaccini contro i patogeni epidemici mirati identificati dall'OMS. Da quando è stata pubblicata la sequenza genetica di SARS-CoV-2 (gennaio 2020) [5], la CEPI, che già promuove la ricerca finanziariamente indipendente per lo sviluppo di vaccini contro le malattie infettive emergenti, sta lavorando con le autorità sanitarie globali e gli sviluppatori di vaccini per sostenere lo sviluppo di vaccini contro COVID-19. Secondo gli scienziati della CEPI, ci sono dieci diverse piattaforme tecnologiche in fase di valutazione per trovare i migliori vaccini candidati [6]:

- Virus vivo attenuato
- Inattivato
- Vettore virale non replicante
- Replicazione del vettore virale
- Proteina ricombinante
- Peptide-based
- Particella simile a virus
- DNA
- RNA
- Altro

Applicando queste nuove tecnologie, è possibile non solo aumentare la velocità di sviluppo di nuovi vaccini ma anche ottenerne di molto specifici per i sottotipi di popolazione (come gli anziani, le donne in gravidanza o i pazienti immunodepressi).

Vaccini candidati

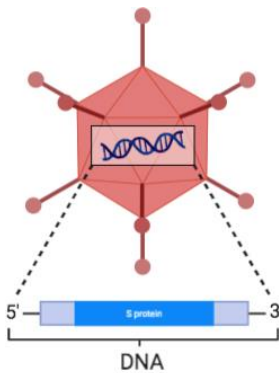
Un database che include programmi di sviluppo di vaccini e un elenco continuamente aggiornato di tutti i vaccini candidati è disponibile nel sito web dell'OMS [7]. Secondo l'OMS, ci sono 23 vaccini candidati nella valutazione clinica (vedere tabella 1) e 140 vaccini candidati nella valutazione preclinica. È una strategia interessante valutare quanti più vaccini possibile perché non possiamo



prevedere quanti si riveleranno vitali. L'analisi del settore sullo sviluppo del vaccino passato mostra tassi di fallimento dell'84-90% [3] [6], il che significa che un investimento aziendale su un nuovo vaccino ha solo il 10-16% della possibilità di concederlo in licenza. Pertanto, è molto importante esplorare quante più strade possibili, per finire con un vaccino commerciabile sicuro ed efficiente.

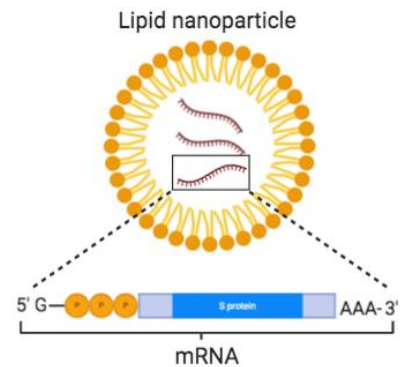
Nelle figure seguenti, è possibile trovare alcune caratteristiche dei vaccini più avanzati negli studi clinici.

è costituito da una dispersione di nanoparticelle lipidiche (LNP) contenente un mRNA che codifica per la proteina spike stabilizzata alla prefusione di SARS-CoV-2. Dopo la vaccinazione, le cellule ospiti assorbono l'mRNA, generano la proteina e la mostrano al sistema immunitario. L'ospite può quindi generare una risposta immunitaria contro la proteina spike che sarà protettiva contro l'infezione da SARS-CoV-2.



ChAdOx1 nCoV-19 è un adenovirus attenuato che mostra la proteina spike SARS-CoV-2 sulla sua superficie. Il **vaccino Ad5-nCov** viene generato incorporando un gene della proteina spike SARS-CoV-2 a lunghezza intera in un vettore di Adenovirus di tipo 5 difettoso di replicazione. Questo tipo di vaccini stimolerà la generazione di anticorpi contro la proteina spike SARS-CoV-2.

LNP encapsulated mRNA è costituito da una dispersione di nanoparticelle lipidiche (LNP) contenente un mRNA che codifica per la proteina spike stabilizzata alla prefusione di SARS-CoV-2. Dopo la vaccinazione, le cellule ospiti assorbono l'mRNA, generano la proteina e la mostrano al sistema immunitario. L'ospite può quindi generare una risposta immunitaria contro la proteina spike che sarà protettiva contro l'infezione da SARS-CoV-2.



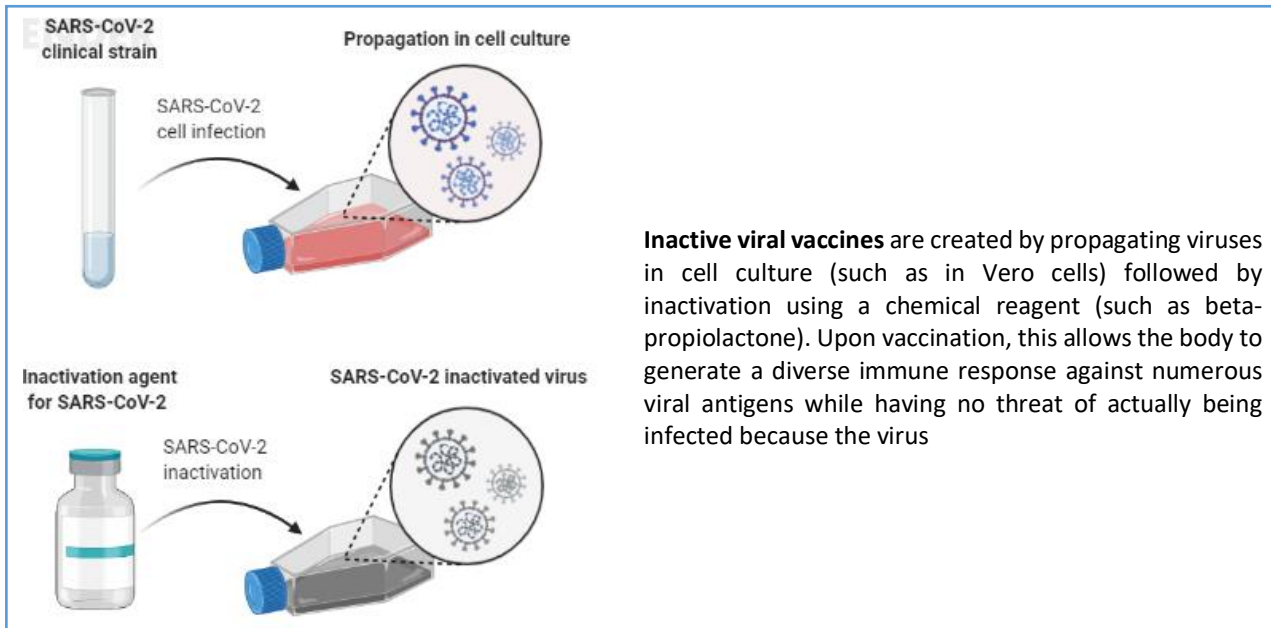


Figura 2: Diversi tipi di vaccini candidati contro COVID-19 che hanno partecipato alle fasi cliniche [8]

Piattaforma	Tipo di vaccino	Sviluppatore	Fase attuale della valutazione clinica
Inattivato	Inactivated + alum	Sinovac	Fase 3
Vettore virale non replicante	ChAdOx1-S	Oxford University /AstraZeneca	Fase 3
Vettore virale non replicante	Adenovirus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Fase 2
RNA	LNP encapsulated mRNA	Moderna/NIAID	Fase 2
Proteina ricombinante	Adjuvanted Recombinant protein (RBDDimer)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Fase 2
Inattivato	Inactivated	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Fase 1/2
Inattivato	Inactivated	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Fase 1/2
Proteina ricombinante	Full length Recombinant SARS CoV-2 Glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M	Novavax	Fase 1/2
RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Fase1/2
DNA	DNA plasmid vaccine + Adjuvant	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	Fase1/2
DNA	DNA plasmid vaccine	Cadila Healthcare Limited	Fase1/2
Inattivato	Whole-Virion Inactivated	Bharat Biotech	Fase1/2

DNA	DNA plasmid vaccine with electroporation	Inovio Pharmaceuticals	Fase 1/2
Inattivato	Inactivated	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Fase 1
DNA	DNA vaccine (GX-19)	Genexine Consortium	Fase 1
Vettore virale non replicante	Adeno-based	Gamaleya Research Institute	Fase 1
Proteina ricombinante	Native like Trimeric subunit Spike Protein vaccine	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Fase 1
Proteina ricombinante	Adjuvanted Recombinant protein (RBDDimer)	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Fase 1
Proteina ricombinante	Recombinant spike protein with Advax™ adjuvant	Vaxine Pty Ltd/Medytox	Fase 1
Proteina ricombinante	Molecular clamp stabilized Spike protein with MF59 adjuvant	University of Queensland/CSL/Seqirus	Fase 1
RNA	LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	Fase 1
RNA	mRNA	Curevac	Fase 1
RNA	mRNA	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/ Walvax Biotech.	Fase 1
VLP	Plant-derived VLP adjuvanted with GSK or Dynavax adjs.	Medicago Inc.	Fase 1

Tabella1: Bozza dei vaccine candidate al Covid-19. Aggiornato al 17 Luglio 2020. Elenco completo di 23 vaccini candidate alla valutazione clinica [8]

Mercato dei vaccini: offerta del mercato globale dei vaccini

La tecnologia usata per la produzione dei vaccini è diversa da quella dei farmaci, di solito infatti si richiede una struttura dedicata per essere specificamente fabbricata a causa delle loro caratteristiche chimiche e biologiche.

In media, sono necessari dai 12 ai 36 mesi per produrre un vaccino prima che sia pronto per la distribuzione, a seconda della sua complessità. La produzione di successo di vaccini di alta qualità richiede la standardizzazione internazionale dei materiali di partenza, la produzione e i test di controllo della qualità e la definizione di elevate aspettative per la supervisione normativa dell'intero processo di produzione dall'inizio alla fine [9].

Devono essere conformi agli standard definiti per le buone pratiche di fabbricazione (GMP). Questi forti requisiti di qualità comportano diversi controlli di qualità in ogni fase e un'infrastruttura adeguata e la separazione delle attività per garantire l'identità, la purezza, la sterilità, l'efficacia e la sicurezza del vaccino.

Secondo l'OMS, oggi circa l'80% delle vendite globali di vaccini proviene da cinque grandi multinazionali (MNC), risultanti da fusioni e acquisizioni di aziende farmaceutiche negli ultimi decenni. Per competere su questi mercati, le multinazionali spesso esternalizzano e partecipano ad attività di sviluppo congiunto e trasferimenti tecnologici.

Altre sfide nello sviluppo e nella produzione del vaccino Covid-19

Le sfide etiche, economiche e politiche possono essere previste durante il completamento dello sviluppo del vaccino COVID-19.

I ricercatori hanno spesso trovato una connessione tra convinzioni politiche e atteggiamenti verso i vaccini. Sottolineano una questione cruciale per gli interventi di salute pubblica: "come possiamo assicurare al pubblico che le raccomandazioni riflettano lo stato delle conoscenze scientifiche piuttosto che gli interessi politici?" Questo problema è aggravato in tempi di crisi, durante i quali vi è una notevole incertezza scientifica, le misure disponibili hanno un effetto limitato e i politici - piuttosto che gli esperti - sono il volto pubblico della gestione delle crisi [11]. Ciò è stato osservato durante la pandemia influenzale H1N1 del 2009 in Francia come esempio e oggi abbiamo sentito parlare di promesse di una fornitura di vaccini "in tempi stretti" nel caso degli Stati Uniti, senza fatti di base a sostegno della dichiarazione.

Come risultato del Global Vaccine Summit, i leader mondiali, insieme alla Bill & Melinda Gates Foundation, hanno promesso \$ 750 milioni ad AstraZeneca per 300 milioni di dosi di AZD1222 senza scopo di lucro come parte del Gavi [12] Covax Advance Market Commitment e il Serum Institute of India si era anche impegnato a produrre fino a 1 miliardo di dosi per i paesi a basso e medio reddito.

Rimangono ancora molte grandi domande. I finanziatori hanno acconsentito a un accesso equo? Come verranno valutati i vaccini? I governi si impegneranno a condividere i vaccini secondo le regole di allocazione equa sviluppate dall'OMS? La tecnologia può essere trasferita senza royalty ai produttori? C'è un'urgente necessità di nuove disposizioni a livello globale per facilitare lo sviluppo, il finanziamento, la produzione e l'equa distribuzione dei vaccini COVID-19.

Conclusioni

Poiché al momento non esistono trattamenti specifici per COVID-19, la disponibilità di un vaccino è una strategia efficace per il controllo e la prevenzione di questa malattia, a livello locale e globale. L'intera comunità scientifica sta compiendo uno sforzo enorme per abbreviare le tradizionali sperimentazioni cliniche e le tempistiche di produzione dei vaccini, investendo enormi quantità di denaro e risorse pubbliche nella ricerca e nel loro sviluppo. Questo sforzo ha portato finora a più di 150 vaccini candidati contro il COVID-19. Inutile dire che è necessaria la solidarietà globale e le risorse devono essere messe in comune e condivise per raggiungere una soluzione per tutta l'umanità.

Al fine di garantire un sistema di assegnazione equo a livello globale per eventuali vaccini, CEPI ha pubblicato a giugno le linee guida per un'equa distribuzione dei vaccini COVID-19. Particolare attenzione è stata prestata ai prezzi che dovrebbero essere fissati il più bassi possibile: ad esempio AstraZeneca, trattenendo il candidato vaccino più avanzato negli studi clinici, ha dichiarato che il prezzo iniziale del suo vaccino non avrebbe incluso un margine di profitto per l'azienda.



In uno scenario "ottimistico", la maggior parte degli esperti pensa che un vaccino sarà probabilmente disponibile entro la metà del 2021. Anche se ci sono già candidati vaccini molto promettenti, considerando l'enorme quantità di possibilità di fallimento, non ci sono ancora garanzie che queste ipotetiche tempistiche saranno raggiunte.



Figura 3 Campione di vaccino Penn mRNA contro SARS-CoV-22 (images via AP)

Referenze

- [1] Jiang S, Lu L, Du L (January 2013). "Development of SARS vaccines and therapeutics is still needed". F Shehata MM, Goma MR, Ali MA, Kayali G (20 January 2016).
- [2] "Middle East respiratory syndrome coronavirus: a comprehensive review". *Frontiers of Medicine*. 10 (2): 120–136.
- [3] Wiedermann U, Garner-Spitzer E, Wagner A (2016). "Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do?". *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 12 (1): 239–243.
- [4] CEPI, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations - <https://cepi.net/about/whoweare/>
- [5] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang BA (2020). Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. *N Engl J Med* 382: 727-733.
- [6] Tung Thanh Le, Zacharias Andreadakis, Arun Kumar, Raúl Gómez Román, Stig Tollefsen, Melanie Saville, Stephen Mayhew (2020). The COVID-19 Vaccine Development Landscape
- [7] WHO, World Health Organization - <https://www.who.int/>
- [8] COVID-19 Vaccine & Therapeutics Tracker. Biorender - https://biorender.com/covid-vaccine-tracker?utm_campaign=COVID-19+Weekly+Updates%3A+July+6+-+July+12&utm_content=COVID-19+Weekly+Updates%3A+July+6+-July+12+-+Standard&utm_medium=email_action&utm_source=customer.io
- [9] Vaccines Europe. How are vaccines produced - <https://www.vaccineseuropa.eu/about-vaccines/how-are-vaccines-produced>
- [10] Top 20 Vaccine Companies In-Depth Analysis, 2020 - Featuring Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline & Pfizer Among Others (April 2020). Research and Markets. ID: 5021675, 165 pages.
- [11] The COCONEL Group: Peretti-Watel P, Seror V, Cortaredona S, Launay O, Raude J, Verger P, Beck F, Legleye S, L'Haridon O, Ward J. A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of



vaccine hesitancy and politicisation (May 20th, 2020). The Lancet Vol. 20 pag. 769-770.

- [12] Gavi, the Vaccine Alliance, created in 2000 by Bill & Melinda Gates; an international organization, a global vaccine alliance, bringing together public and private sectors with the shared goal of creating equal access to new and underused vaccines for children living in the world's poorest countries - <https://www.gavi.org/>