

RICERCA VACCINO ANTI COVID-19: LO STATO ATTUALE DELLA RICERCA EUROPEA ED INTERNAZIONALE

I ricercatori di tutto il mondo sono coinvolti in una corsa contro il tempo per sviluppare un vaccino anti-Covid19 capace di rafforzare il sistema immunitario dell'individuo stimolandolo a sviluppare anticorpi che combattano il virus in modo tale da fornirgli un livello di protezione capace di eliminare pericoli di futuri *lockdown*, *social distancing* e mascherine evitando così l'aggravarsi di una crisi economica che interessa gravemente l'intero pianeta.

Dalle enormi quantità di denaro pubblico e risorse private investite nello sviluppo del vaccino, l'attuale mappatura della ricerca internazionale mostra oggi una rete globale con cca. 165 piattaforme di cui 140 cca. già monitorate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization/WHO*). Di queste però solo una ventina sono in fase di avanzata sperimentazione umana (primo stadio) mentre si contano sulle dita di una mano quelle che hanno raggiunto la seconda e terza fase di test effettuati su larga scala.

In un'ottica geopolitica, la mappa ci mostra a sua volta diverse aree su cui è concentrata la ricerca: Europa, USA, Canada, Medio Oriente e Subcontinente Indiano, Sud-Est Asiatico e Oceania con Cina, Sud Corea, Giappone e Australia. Nel continente africano la parte del leone la fa il Sudafrica mentre in Sud America i principali attori sono Brasile, Messico e Chile. E' un vero e proprio confronto geopolitico tra vari paesi e aree del globo che misura il livello di ricerca raggiunto in ciascuno di questi mettendo in palio ritorni economici e prestigio politico considerevoli.

UE protagonista della sfida per trovare un vaccino

In tutto questo, l'Europa è apparsa subito protagonista ponendosi al centro di una sfida che considera globale pur dalla sua specifica ottica continentale comprendendo di essere al sicuro solo quando l'intero pianeta avrà accesso al vaccino. Una Strategia Europea per il Vaccino, c.d. *EU Vaccine Strategy*, basata finanziariamente sui fondi dell'*Emergency Support Instrument* (2.7 miliardi Euro), che si avvale della cornice giuridico commerciale dell'*Advance Purchase Agreement* come strumento di pagamento parziale anticipato alle multinazionali farmaceutiche coinvolte per far fronte agli altissimi rischi finanziari della ricerca. Per chiarezza, basti pensare alle enormi quantità di materie prime da stoccare nei magazzini in vista di un possibile successo che porti alla produzione su larga scala delle dosi. Alle linee di produzione da allestire in nuove unità produttive capaci di far fronte all'improvviso esplodere della domanda e all'eventuale insuccesso della ricerca che comporta la complicata gestione dei rischi relativi alla riconversione industriale del progetto. Non è un caso quindi che allo stato attuale le piattaforme di ricerca con serie *chance* di riuscita siano molto poche, una manciata in tutto, e facciano tutte capo ad alleanze strategiche miste pubblico-private costituite da primari soggetti internazionali.

L'*EU Vaccine Strategy* fa a sua volta perno sui cardini della qualità, sicurezza ed efficacia del vaccino proposto e nell'assicurarne rapido ed equo accesso sia a tutti gli stati membri che a quei paesi che per condizioni macroeconomiche sono i principali destinatari della solidarietà

internazionale. Una volta che ad uno stato membro viene assicurato l'accesso al vaccino quest'ultimo deciderà poi internamente il prezzo di vendita sul mercato e i criteri di prioritizzazione da seguire nella distribuzione alle varie categorie di persone.

Mobilitatasi agli inizi di giugno, la Strategia Europea per il Vaccino si è dapprima concretizzata nella creazione di una alleanza *ad hoc*, la *Inclusive Vaccine Alliance* propugnata da Francia, Germania, Italia e Olanda in collaborazione con i laboratori di ricerca della *Oxford University*, la multinazionale farmaceutica anglo-svedese AstraZeneca e l'italiana IRBM Spa di Pomezia, azienda leader a livello mondiale nel campo della biotecnologia molecolare. Vera e propria *task force* finanziario-scientifico-industriale il consorzio va annoverato fra i primi in assoluto ed è forse quello più accreditato a portare quanto prima su mercati un vaccino efficace e sicuro. Sta sviluppando un antidoto con vettore virale, codice: ChAdOx1 nCoV-19, conosciuto anche come AZD1222, sostanzialmente un “Trojan horse” da veicolare nel sistema immunitario della persona.

Successivamente, i quattro paesi promotori della *Inclusive Vaccine Alliance* hanno formalmente chiesto alla Commissione di assumere la titolarità del contratto con gli attuali partners scientifico-industriali al fine di assicurare unità di indirizzo, nonché aumentare la propria forza contrattuale nei confronti delle multinazionali farmaceutiche riducendo nel contempo il rischio finanziario. In quella che oggi possiamo chiamare la Fase Due dell'*EU Vaccine Strategy*, la Commissione ha iniziato a negoziare con diverse case farmaceutiche sviluppatrici di vaccini e in parallelo a favorire nuove alleanze inserite nel più ampio *Coronavirus Global Response* approvato nel Maggio scorso, intervenendo col proprio peso e forza contrattuale nell'interesse di paesi in via di sviluppo agendo come catalizzatore negli approvvigionamenti delle dosi. E' un ulteriore ruolo di solidarietà globale assunto dalla Commissione impegnata a far valere principi di accesso universale al vaccino ad un prezzo equo ed abbordabile specialmente per i paesi più vulnerabili agendo irrobustendo la massa critica dei *buyer* nel processo di approvvigionamento delle future dosi.

In quest'ottica, la Commissione ha concluso qualche giorno fa con il consorzio farmaceutico *Sanofi-GlaxoSmithKline* un secondo accordo di sviluppo per la produzione di 300 milioni di dosi poche ore dopo che lo stesso aveva strappato al governo USA un finanziamento di 2.1 miliardi di dollari per 100 milioni di dosi da immettere nel mercato statunitense. Diverso dal vaccino sviluppato dalla *Oxford/AstraZeneca/IRBM*, quello *Sanofi/GSK* si basa sulla tecnologia di proteine ricombinanti già utilizzata per produrre vaccini antiinfluenzali e verrà prodotto negli stabilimenti di Francia, Belgio, Germania e Italia. Da notare che rispetto al consorzio *Oxford/AstraZeneca/IRBM* quello di *SanofiPasteur/Sanofi/GSK* appare tempisticamente in ritardo con la sperimentazione delle Fasi I/II programmate per il prossimo settembre e la Fase III prevista addirittura per dicembre 2020. Non è un caso quindi che non sia ancora disponibile la sigla/codice del loro vaccino.

La ricerca fuori dall'Europa

Fuori dall'Europa, le piattaforme di ricerca scientificamente più avanzate ed attualmente più accreditate di successo sono le seguenti:

- la statunitense *Moderna Therapeutics*, società di biotecnologia del *Massachusetts* che collabora con il *National Institutes of Health* per un vaccino di tipo RNA in stato avanzato di ricerca con la terza fase di sperimentazione iniziata lo scorso luglio. Grazie ad un recente accordo con la svizzera *LONZA* dichiara di poter far fronte fino a un miliardo di dosi. Cod. vaccino: mRNA-1273;
- Il consorzio tra la statunitense *Pfizer*, multinazionale farmaceutica a livello globale e la società di biotecnologie tedesca *BioNTech*, per un vaccino mRNA in avanzata fase di sperimentazione con Fasi II e III appena concluse. Capacità produttiva prevista: 1,3 miliardi di dosi per fine 2021. Cod. vaccino: BNT162b2
- La cinese *CanSino Biologics*, società di biofarmacologia con in cantiere un vaccino a vettore virale. Recenti pubblicazioni scientifiche dimostrano un raggiunto alto grado di risposta immunologica nella maggioranza dei soggetti iniettati. Cod. vaccino: Ad5-nCoV.

Rispondere oggi alla domanda sul QUANDO il vaccino approderà nelle farmacie equivale affidarsi alle divinazioni del *Mago di Arcella* o ad estrarre numeri dal classico cilindro. Conviene perciò focalizzare l'attenzione su come siano strutturati il processo di ricerca e sperimentazione. Proceduralmente parlando, la prima consta di più fasi. Si parte dalla c.d. Fase Pre-Clinica, con somministrazioni e sperimentazioni del vaccino nelle cavie animali per vedere se questo inneschi o meno una risposta immunitaria, per poi passare alla Fase Clinica 1 con test effettuati su un ristretto gruppo di persone verificando sicurezza e il corretto dosaggio da predisporre. Nella successiva Fase Clinica 2, sia amplia la base dei test somministrando il vaccino a centinaia di persone che diventano poi migliaia nella Fase 3, al fine di confermare in maniera certa ed incontrovertibile la sua l'efficacia rispettando nel contempo elevatissimi standard di sicurezza relativi agli effetti collaterali, comuni e rari.

Lo disamina mostra altresì come non esista un unico vaccino per il CoronaVirus bensì vari tipi che differiscono per i principi su cui si basano e i protocolli di preparazione seguiti, tra cui i più importanti sono:

- Vaccino a RNA: si tratta di una sequenza di RNA sintetizzata in laboratorio che, una volta iniettata nell'organismo umano, induce le cellule a produrre una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria (producendo anticorpi che conseguentemente saranno attivi contro il virus);
- Vaccino a DNA: il meccanismo è simile al vaccino a RNA. In questo caso viene introdotto un frammento di DNA sintetizzato in laboratorio in grado d'indurre le cellule a sintetizzare una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria;
- Vaccino proteico: utilizzando la sequenza RNA del virus si sintetizzano proteine o frammenti di proteine del capsido virale. Conseguentemente, iniettandole nell'organismo

combinare con sostanze che esaltano la risposta immunitaria, si induce la risposta anticorpale da parte dell'individuo.

Quanto tempo ci vorrà per il vaccino?

Normalmente la fase clinica di sviluppo di un vaccino viene plasmata su diversi anni (fino ed oltre 10) ma nel caso del COVID-19, vista la gravità e l'urgenza della cosa nonché la magnitudine dello sforzo profuso a livello globale, gli scienziati contano di sviluppare un vaccino entro 12-18 mesi dalla prima deflagrazione pandemica. La recentissima recrudescenza del CoronaVirus che in molti paesi è già percepita come una vera e propria seconda fase dell'epidemia sta ponendo ai ricercatori questioni sull'efficace calibramento del vaccino a seconda delle mutevoli caratteristiche della carica virale del COVID-19 il che potrebbe far allungare i tempi inizialmente previsti. Sebbene le tesi siano discordi, sembra prevalere quella secondo cui un dato vaccino sia comunque efficace anche se sono intervenute delle mutazioni.

Per ciò che concerne invece i soggetti coinvolti nella corsa all'antidoto, l'attuale scenario mostra una larga serie di *stakeholders* quali Governi, Organizzazioni Internazionali, Università ed istituti di ricerca, fondazioni private e pubbliche, *Authorities* nazionali deputate al controllo della salute e dei farmaci, industrie farmaceutiche, reti logistiche e distributive, tesi in uno sforzo comune finanziato da ingentissime somme di denaro pubblico e privato in un'ottica che è ad un tempo di collaborazione e competizione. Esiste infatti *in fieri* un potenziale conflitto di interessi di tipo 'triangolare' tra gli utilizzatori finali che chiedono l'accesso ai medicinali considerati come beni pubblici globali, le multinazionali farmaceutiche che insistono sui loro diritti economici basati su costosissimi brevetti frutto di anni di ricerca ed ingentissime profusioni di risorse e le tendenze dei Governi a perorare un 'nazionalismo vaccinale' giustificato dalla necessità di salvaguardare *in primis* la salute dei propri cittadini.

Se la pandemia di COVID-19 ha scoperto gravi lacune nei sistemi sanitari di molti paesi inclusi quelli più avanzati ed industrializzati, l'attuale stadio della ricerca del vaccino espone un sistema di *governance* globale frammentato che necessita di strutture comuni per coordinare non solo la ricerca bensì la condivisione dei futuri vaccini con prezzi accessibili a tutti in una logica che superi sia il conflitto sopra descritto che il protezionismo sanitario già emerso durante la fase di *lockdown* quando le diverse nazioni si affannavano per ammassare scorte di dispositivi di protezione individuale e ventilatori. Esiste cioè il pericolo di una potenziale 'guerra' di offerte plurime di vaccini, con i governi in competizione politica e le industrie farmaceutiche in concorrenza economica per ragioni di profitto a contendersi un numero sì elevato e tuttavia limitato di dosi, ancora prima che questo arrivino sul mercato.

Chi avrà il vaccino e a che prezzo?

Rispondendo alle domande di chi si chiede CHI nel mondo e a che PREZZO avrà accesso alle prossime dosi sottolineo che su questo (e non solo) si è ultimamente concentrato lo sforzo del WHO nel cercare di mettere a punto un *Governance* mondiale che metta ordine non solo tra i protocolli e gli standard di preparazione farmacologica del vaccino ma anche sulla regolamentazione all'accesso delle future dosi da parte di tutti i paesi della Terra secondo criteri generali di equità economico-sociale che superino gli interessi particolari di parte. A tutt'oggi

nessuno, ne' i singoli governi, ne' la Commissione, ne' i rappresentanti delle multi farmaceutiche sono in grado di formulare ipotesi concrete circa prezzo effettivo delle dosi per i cittadini europei o di altra parte del pianeta anche perchè nessuno è ancora in grado, fra l'altro, di dire quante dosi ci vorranno per immunizzare un individuo.

In quest'ottica di *Global Governance*, lo scorso aprile il WHO ha lanciato un'iniziativa internazionale denominata *Accesso all'Acceleratore COVID-19 Tools (ACT Accelerator)* condivisa da una serie di soggetti istituzionali che ne fanno parte integrante tra cui il GAVI (*Global Alliance for Vaccines and Immunizations*) ed il CEPIM (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) allo scopo di garantire che i vari vaccini anti COVID-19 siano sviluppati il più rapidamente possibile, in maniera sicura e resi disponibili a tutti i paesi in modo economicamente equo.

GAVI e CEPIM sono sostanzialmente delle *partenarship sanitarie* internazionali, delle elaborate e complesse mediazioni tra interessi pubblici e privati con l'obiettivo di facilitare l'accesso all'immunizzazione nei paesi poveri. Sotto il loro cappello in qualità di membri troviamo Paesi industrializzati ed in via di sviluppo, l'Unione Europea, il WHO, l'UNICEF, la Banca Mondiale, varie multinazionali farmaceutiche, agenzie di ricerca, soggetti della c.d. società civile come la *Bill & Melinda Gates Foundation* e altri enti filantropici privati. Dapprima separate e distinte si sono successivamente unite in un consorzio comune, il *COVAX Facility*, che a sua volta è uno dei pilastri portanti della *Governance* propugnata dal WHO con il suo *ACT Accelerator*.

Dopo che un vaccino sarà stato scoperto ed approvato dalle varie *Authority* di controllo, la *Global Governance* si troverà ad affrontare e gestire assieme ai vari governi enormi problematiche in materia di regolamentazione mondiale della produzione e distribuzione logistica, adoperandosi per un'ordinata ed equa gestione nella ripartizione delle dosi su base planetaria. Com'è altresì probabile che molti dei vaccini sviluppati oggi dalle varie piattaforme scientifiche rimangano per sempre bloccati nella cosiddetta *Fase Quattro* caratterizzata da una perpetua ricerca senza mai trovare sbocchi commerciali e risultati economici apprezzabili.