

8. Marzo

Andrew Pollard racconta come è stato prodotto il vaccino Oxford-AstraZeneca covid-19

"Ebbi una visione abbastanza catastrofica di ciò che sarebbe potuto accadere al mondo da quel momento. È stato un momento incredibilmente agghiacciante perché ho capito che le nostre vite sarebbero cambiate completamente durante il 2020. Ho subito pensato che avevamo bisogno di un vaccino".

Andrew Pollard

Andrew Pollard ha guidato gli studi clinici sui vaccini di Oxford nel Regno Unito, Brasile e Sud Africa. In questo articolo racconta alla giornalista Elisabeth Mahase del BMJ come è nato il vaccino di Oxford, come è stato elaborato il dosaggio e se resisterà alle nuove varianti

Il mondo è ovviamente preoccupato per le nuove varianti emerse nel Regno Unito e in Sud Africa. Quanto dovrebbe mutare il virus per rendere inefficace un vaccino?

I vaccini che sono attualmente in fase avanzata di sviluppo, o che sono autorizzati per l'uso, utilizzano gran parte di questa proteina spike, che è una proteina molto grande. Quindi, la risposta immunitaria è contro *molti pezzi diversi* di quella proteina. Ciò significa che, per fuggire completamente, il virus deve mutare parecchio, quindi questo può dare alcuni vantaggi contro la fuga che si verifica a breve termine. Possono sorgere mutanti che sfuggono al vaccino quando c'è molta pressione sul virus per cambiare. In questo momento quasi nessuno al mondo è stato vaccinato e quasi nessuno al mondo ha avuto una malattia, anche se sembra un impatto enorme. La maggior parte delle persone non ha ancora avuto un'infezione. E così, il virus non è sottoposto a un'enorme selezione immunitaria. Quando molte persone hanno avuto una malattia o sono state vaccinate, il virus subirà molte pressioni e quando ciò accadrà alcuni virus non possono competere contro quell'immunità.

Invece muterà?

Con questo coronavirus non sappiamo ancora la risposta a questa domanda, ed è per questo che la sorveglianza sarà fondamentale nell'anno a venire per assicurarsi che non siamo in una posizione in cui, al punto dell'immunità della popolazione, il virus scappa. E se lo fa, dobbiamo saperlo, in modo da poter riprogettare i vaccini.

Quanto sarebbe facile riprogettare un vaccino?

Per i vaccini a RNA e i vettori virali è relativamente semplice, perché nel nostro caso devi solo sintetizzare un nuovo frammento di DNA - o RNA nei casi [Pfizer e Moderna] - e poi inserirlo nel nuovo vaccino. Poi c'è un po' di lavoro da fare per produrre il nuovo vaccino, che è un lavoro ragionevolmente pesante. Ma verrebbero utilizzati gli stessi processi. La seconda componente è che quasi sicuramente saranno necessari alcuni test, sia sugli animali che sugli esseri umani, per dimostrare che è ancora possibile generare risposte immunitarie, e quindi il regolatore dovrebbe approvare quel nuovo prodotto.

SARS-CoV-2 è nuovo per noi, ma proviene da una nota famiglia di virus. Questo è stato utile per far decollare lo sforzo del vaccino?

Questa è stata la cosa grandiosa di questo essere un coronavirus, perché sappiamo così tanto sulla biologia di questi virus e in particolare su come fare vaccini contro di loro. Negli ultimi 20 anni abbiamo avuto due enormi focolai di coronavirus: uno nel 2002, che era il coronavirus SARS con

una mortalità di circa l'11%, e poi circa otto anni fa il coronavirus MERS, che aveva una mortalità del 35%. Poiché quelli erano così orribili e c'erano circa un migliaio di casi in ogni occasione, sono stati fatti molti sforzi per realizzare vaccini, che sono stati per lo più testati sugli animali. Abbiamo scoperto da quegli studi che la risposta immunitaria contro la proteina spike potrebbe portare alla protezione. La mia collega **Sarah Gilbert** stava già lavorando a un vaccino contro il coronavirus MERS poco prima dell'attuale pandemia. Stava essenzialmente cambiando la proteina spike dal coronavirus MERS alla proteina spike di SARS-CoV-2.

Tutti i vaccini attualmente disponibili sono due regimi di dose e l'intervallo tra le dosi è stato oggetto di intensi dibattiti. C'è un caso per una strategia di una dose o, in alternativa, due mezze dosi? Perché due dosi sono l'impostazione predefinita?

La strategia a due dosi per il nostro vaccino è in realtà un cambiamento. Inizialmente avevamo pianificato una strategia a una dose, e questo tornava davvero a quelle discussioni con i modellisti a febbraio, dove sembrava che il Regno Unito sarebbe stato colpito da una prima enorme ondata di malattia che è stata devastante. Allora pensavo che, se avessi aspettato due dosi, avremmo avuto un numero enorme di pazienti ricoverati e morti, mentre, se avessi ricevuto una dose, potremmo essere in una posizione molto migliore per gestirla. Quindi, la strategia originale quando abbiamo iniziato le nostre prove era solo una singola dose. Ma avevamo un sottogruppo in cui abbiamo somministrato due dosi e abbiamo scoperto in quel gruppo che abbiamo ottenuto risposte immunitarie molto migliori. Siamo tornati dai regolatori e abbiamo concordato di passare a una strategia a due dosi, con l'idea che si spera che si possa ottenere un po' di protezione dalla prima dose ma che la seconda dose darebbe una protezione migliore e forse più duratura. Di conseguenza, abbiamo dovuto produrre dosi sufficienti per somministrare la seconda dose e ciò ha inevitabilmente portato a un ritardo nella disponibilità della seconda dose. Questo ci ha dato questo fenomeno davvero interessante nel nostro studio, che non era previsto all'inizio, dove [ora] abbiamo alcune persone che sono state vaccinate un mese dopo la prima dose e alcune persone, perché erano state vaccinate prima della produzione è successo, che ha dovuto aspettare quasi tre mesi per la seconda dose. Quindi, abbiamo questo spettro di persone tra le quattro e le 12 settimane che sono state vaccinate e il regolatore ha approvato quell'intervallo perché ci sono molti dati su quei diversi intervalli. In modo assolutamente affascinante, e forse prevedibile, coloro che hanno avuto un intervallo più lungo in realtà producono risposte immunitarie molto migliori dopo la seconda dose. Lo vediamo con altri vaccini, come il vaccino contro il cancro cervicale. La mezza dose ha il vantaggio di ridurre la dose, ma la stragrande maggioranza dei dati che abbiamo è di circa due dosi complete. Per il regolatore, questo è il pacchetto dati convincente. Lo svantaggio [di una strategia a mezza dose] è che è un po' più complicato da somministrare per un medico che deve decidere se si tratta di una persona a metà dose o di una persona a dose piena.

Perché un intervallo tra le dosi più lungo sembra fornire una migliore risposta immunitaria?

È quasi certamente perché la risposta immunitaria matura dopo aver somministrato una prima dose e, se la dai abbastanza a lungo da maturare, ottieni un'ottima risposta di richiamo della memoria alla seconda dose. Se hai la seconda dose troppo presto, la risposta immunitaria non è maturata completamente: c'è un po' di feedback negativo in modo che non superi il limite e ottieni una risposta molto più piccola alla seconda dose.

Vengono raccolti più dati su questi diversi regimi di dosaggio?

L'analisi che ha portato all'autorizzazione del Regno Unito del vaccino [Oxford-AstraZeneca] è stata un'analisi ad interim, quindi abbiamo ancora 23.000 persone osservate nei miei studi nel Regno Unito, Brasile e Sud Africa. Stiamo accumulando più dati e questo potrebbe essere molto importante perché avremo dati sulla nuova variante e, si spera, sull'efficacia contro le nuove varianti, sia qui che in Sud Africa. Non abbiamo in programma nuovi studi per esaminare regimi diversi qui nel Regno Unito, ma stiamo passando a nuovi studi per valutare diversi gruppi di età, ad esempio i bambini.

Perché il tuo gruppo ha aspettato più a lungo rispetto alle altre sperimentazioni, come quelle gestite da Pfizer, AstraZeneca e Moderna, per rilasciare il suo protocollo di fase III?

Per tutto il tempo penso che abbiamo seguito i normali processi e in realtà, per i nostri studi, abbiamo cinque pubblicazioni sugli studi clinici. Tutti i dati sono disponibili per essere visti dalle persone. Ed è un po' perplesso che ci sia questa costante accusa di mancanza di trasparenza. In realtà è qualcosa a cui, come università, siamo assolutamente impegnati e abbiamo fatto fino in fondo. Quello che normalmente facciamo con i nostri progetti di ricerca è scrivere un documento di protocollo, e *BMJ Open* è uno dei luoghi in cui di solito li lanciamo. Devo dire che, in questa pandemia, siamo stati solo un po' occupati. Non ci siamo concentrati sulla pubblicazione di un documento di protocollo mentre procedevamo; abbiamo appena detto che lo metteremo nelle pubblicazioni quando saremo lì. Ma penso che sia solo la portata di ciò che abbiamo fatto come piccolo gruppo di ricerca universitario: non potevamo fare tutto ciò che forse le grandi aziende farmaceutiche avrebbero potuto fare.

Com'è stato avere i riflettori su di te, con ogni piccola azione esaminata e ogni evento che ha fatto notizia a livello internazionale?

Ad essere onesti, l'anno non è stato per molti versi eccezionale abbiamo fatto le cose banali che normalmente facciamo: è il lavoro quotidiano. Eppure entri nel mondo esterno e all'improvviso ti rendi conto che tutti ti stanno guardando e vogliono sapere esattamente cosa farai dopo e perché hai fatto quello che hai fatto ieri. Penso che per molti versi sia stato un anno del tutto normale nello sviluppo del vaccino. Ciò che è stato diverso sono state ore molto più lunghe e quindi un'enorme pressione sulla squadra, a causa di quei riflettori esterni su di noi e dell'urgenza di una pandemia.

Cosa può imparare il Regno Unito dallo sviluppo del vaccino covid-19?

Potremmo essere meglio sistemati nel Regno Unito di quanto lo siamo noi, e siamo uno dei paesi migliori in termini di capacità di sostenere più siti di prova. Nel Regno Unito abbiamo 19 siti di prova che aiutano a eseguire i test e sono stati creati in circa tre settimane. Hanno svolto un lavoro straordinario nella configurazione, ma non avevano già un'infrastruttura dedicata. Ci è voluto molto lavoro per farlo funzionare. Ci sono più centri per i vaccini già stabiliti negli Stati Uniti, dove stanno facendo lo sviluppo di vaccini, la ricerca e la valutazione dei vaccini e il lavoro di laboratorio per testare le risposte immunitarie. Ne abbiamo molto poco nel Regno Unito, quindi [una cosa è] averne più di questo consolidato, ben finanziato e funzionante in modo che la capacità sia presente sul lato della ricerca. E poi c'è il lato della consegna clinica. Penso che uno dei veri stress per tutti sia stato riuscire a trovare il personale, trovare lo spazio e la formazione necessari per sostenere uno studio su larga scala. Se stessimo facendo di più di questo giorno per

giorno, penso che potremmo fare anche di più di quanto siamo stati in grado di fare, e più rapidamente.

Mahase E.

How the Oxford-AstraZeneca covid-19 vaccine was made.

BMJ. 2021 Jan 12;372:n86.

Andrew Pollard si è ritirato dalle riunioni e dalle discussioni del Comitato misto per la vaccinazione e l'immunizzazione sul covid-19 per prevenire qualsiasi conflitto di interessi. Questo articolo è reso disponibile gratuitamente per l'uso in conformità con i termini e le condizioni del sito Web di BMJ per la durata della pandemia covid-19 o fino a quando diversamente determinato da BMJ.