

1 ottobre

Clover, Il nuovo vaccino cinese, ha dimostrato di proteggere da cinque varianti

Tra due mali, scelgo sempre quello che non ho mai provato prima.

Mae West

Con due dozzine di vaccini COVID-19 già in uso in tutto il mondo, una prova di efficacia riuscita di un altro candidato potrebbe suscitare sbadigli in chi legge. Ma i risultati annunciati dalla cinese **Clover Biopharmaceuticals** il 22 settembre, in un comunicato stampa e in una presentazione piena di informazioni insolitamente dettagliate, va assolutamente segnalata.

Due dosi del **vaccino Clover**, basato su una proteina SARS-CoV-2 modificata, hanno offerto una solida protezione contro *cinque varianti del virus*, incluso il ceppo Delta altamente infettivo ora dominante in tutto il mondo. Le somministrazioni hanno abbassato il *rischio di malattia* sia nelle persone mai contagiate dal virus che in quelle che erano state precedentemente infettate. Il **vaccino Clover** può essere conservato in frigorifero, a differenza dei prodotti a RNA messaggero (mRNA), che richiedono basse temperature di stoccaggio.

Kathleen Neuzil della *University of Maryland School of Medicine*, che co-guida una rete statunitense di studi sui vaccini COVID-19, afferma che i dati presentati sono "*fantastici*".

Se approvato, il **vaccino di Clover** potrebbe rafforzare ulteriormente la posizione della Cina come il più grande fornitore mondiale di vaccini, contribuendo anche a migliorare le percezioni in patria e all'estero sulla qualità dei suoi prodotti. Le aziende cinesi hanno già prodotto metà degli oltre 6 miliardi di dosi vaccino Covid-19 utilizzate in tutto il mondo, circa 2 miliardi nella stessa Cina, il che è di per sé "notevole", afferma **Nicholas Jackson**, amministratore delegato dell'ufficio cinese della *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)*, che ha impegnato fino a 328 milioni di dollari per supportare lo sviluppo di **Clover**.

Ma l'efficacia dei due blockbuster cinesi, prodotti da **Sinopharm in e Sinovac Biotech**, è stata ben al di sotto di quella della maggior parte dei vaccini sviluppati nei paesi occidentali e crescono le domande e le perplessità sulla durata effettiva della loro protezione. Il **vaccino clover** potrebbe rivelarsi particolarmente prezioso per il *COVID-19 Vaccines Global Access Facility (COVAX)*, l'organizzazione no-profit creata da CEPI per fornire vaccini ai paesi a basso reddito che attualmente è in ritardo rispetto alle consegne previste, in base ad un accordo per acquistare fino a 414 milioni di dosi di **Clover**

Il **vaccino Clover** contiene spike protein prodotte in cellule ovariche di criceto cinese e mescolato con un insolito adiuvante, uno stimolante immunitario, che combina un sale di alluminio con nucleotidi del DNA. Le aziende cinesi hanno fornito 2 miliardi di dosi di vaccino COVID-19 a livello nazionale e firmato accordi per fornire un importo uguale all'estero, circa la metà attraverso il *COVID-19 Vaccines Global Access Facility (COVAX)*.

Lo **studio Clover** ha arruolato **30.000 persone** in quattro continenti. Tra i partecipanti che non avevano avuto COVID-19 prima, lo studio ha registrato 52 casi in persone che hanno ricevuto il vaccino contro 155 nel gruppo placebo, con un'efficacia del **67,2%**. L'efficacia aumenta **all'83,7%** se si considera solo la malattia da moderata a grave e al **100%** in caso di ospedalizzazione e morte. L'efficacia complessiva contro la variante Delta è stata del **78,7%**, anche se il picco era

basato su un virus circolante all'inizio della pandemia, non sulla variante Delta. Nella fascia bassa, la protezione contro la *variante Mu* era solo del **58,6%**.

Una caratteristica insolita dello studio è che il 49% dei partecipanti aveva anticorpi SARS-CoV-2, dovuti ad una precedente infezione. Un'analisi di questo gruppo ha mostrato che il vaccino aveva un'efficacia del 64,2% nel prevenire un altro attacco di COVID-19

Neuzil evidenzia che il monitoraggio dei partecipanti allo studio è durato solo per 90 giorni: Tuttavia, i risultati di **Clover** sono un *incoraggiante contrasto* con quelli di **Sinopharm** e **Sinovac**. Entrambi sono stati autorizzati in dozzine di paesi e le due società insieme hanno esportato più di 900 milioni di dosi ed entrambi sono stati autorizzati per l'uso d'emergenza dall'Organizzazione mondiale della sanità, un sigillo di approvazione indispensabile per consentire a COVAX di acquistare un prodotto. Ed entrambi sembrano offrire una solida protezione contro le malattie gravi. Ma in ampi studi, i vaccini non hanno funzionato così bene come i vaccini mRNA realizzati da Moderna e dalla partnership Pfizer-BioNTech: l'efficacia è scesa fino al 51% in uno studio Sinovac, rispetto ad un massimo del 95% con i vaccini mRNA. Entrambi hanno prodotto i livelli più bassi degli anticorpi più potenti rispetto ai vaccini basati su mRNA, un adenovirus o proteine. "Certamente funzionano, anche se non buoni come altri vaccini", afferma **Florian Krammer**, virologo presso la Icahn School of Medicine del Monte Sinai.

Ultimamente sono emersi ancora altri dubbi. Uno studio su *60 milioni di brasiliani vaccinati*, pubblicato come preprint il *25 agosto*, ha mostrato che nelle persone di età inferiore agli 80 anni, Sinovac ha funzionato quasi come il vaccino a base di adenovirus sviluppato dall'Università di Oxford e da AstraZeneca. Ma al di sopra di quell'età, il quadro è cambiato. "L'efficacia è davvero notevolmente diversa nelle persone anziane e/o molto anziane", afferma **Manoel Barral Netto**, immunologo presso il campus *Bahia della Fondazione Oswaldo Cruz* che ha guidato lo studio. L'efficacia contro la morte, il parametro più significativo, è sceso al **35,4%** con Sinovac, rispetto al 70,5% con AstraZeneca e Oxford.

Conclusioni (personali) : "Non si dovrebbe mai trarre conclusioni su un singolo studio sull'efficacia"

Ma il Brasile a settembre ha iniziato a somministrare alle persone di età superiore ai 70 anni utilizzando per i richiami esclusivamente il vaccino Pfizer-BioNTech. Il paese ha anche eliminato gradualmente Sinovac quando sono diventati disponibili altri vaccini.

Anche le esperienze con il vaccino di Sinopharm hanno sollevato preoccupazioni. Gli **Emirati Arabi Uniti (EAU)** hanno condotto il più grande studio sull'efficacia del vaccino e ne hanno autorizzato l'uso nel settembre 2020, mentre lo studio era ancora in corso. A maggio, con l'aumento dei casi nonostante un tasso di vaccinazione molto alto, gli Emirati Arabi Uniti sono diventati il primo paese a offrire dosi di richiamo su larga scala. Nello stesso mese, si è verificato un numero allarmante di casi rivoluzionari alle *Seychelles*, che avevano anche un'elevata copertura vaccinale, principalmente con Sinopharm.

Gli studi sull'efficacia in **Cina** sono rari, perché il paese ha pochissimi casi. Ma un focolaio di maggio a *Guangzhou* che ha coinvolto 153 casi, tutti della variante Delta, ha permesso ai ricercatori di determinare che l'efficacia dei vaccini Sinovac e Sinopharm contro malattie di qualsiasi gravità era del 13% per una singola dose e del 59% per due dosi. Lo studio pubblicato il 2 settembre, ha esaminato solo persone di età compresa tra 18 e 59 anni, quindi non ha detto nulla sulla popolazione anziana.

IL SUCCESSO DI CLOVER è una notizia particolarmente gradita a COVAX, che ha faticato a soddisfare la domanda dei paesi con popolazioni in gran parte non vaccinate. COVAX ha negoziato l'acquisto di 11 vaccini, di cui 110 milioni di dosi da Sinopharm e Sinovac, con l'opzione per l'acquisto di altri 440 milioni. Ma una previsione pubblicata l'8 settembre diceva che problemi di produzione e altri problemi avrebbero ridotto la consegna di COVAX quest'anno da 1,8 miliardi a 1,4 miliardi di dosi. Le prospettive si sono materializzate il 20 settembre quando l'India ha dato al **Serum Institute of India**, che produce il vaccino AstraZeneca-Oxford, il via libera per fornire a COVAX centinaia di milioni di dosi; il governo ha bloccato le esportazioni dalla primavera a causa di un'ondata di casi COVID-19 in India. Due giorni dopo, l'amministrazione Biden si è impegnata ad aggiungere 500 milioni di dosi del vaccino mRNA Pfizer-Biotech alla scorta di COVAX l'anno prossimo.

ALL'INTERNO DELLA CINA, il ruolo che potrebbe svolgere Clover non è chiaro, perché la maggior parte della popolazione è già vaccinata, anche se la Cina ha iniziato le vaccinazioni di massa mesi dopo rispetto a molti paesi occidentali. Il Paese potrebbe permettersi di inviare prima i vaccini all'estero: ha controllato la diffusione di COVID-19, grazie a politiche di quarantena molto rigorose per chiunque abbia il permesso di entrare nel Paese e test aggressivi e isolamento ogni volta che emergono casi. Ma ora la Cina sta rapidamente aumentando la copertura, in parte perché le epidemie da Delta sono molto più difficili da soffocare. Circa il 70% dei suoi 1,4 miliardi di persone ha ricevuto due dosi.

I regolatori cinesi non hanno autorizzato alcun vaccino sviluppato all'estero, anche se BioNTech e AstraZeneca hanno partner nel paese per produrre e vendere i loro vaccini. Il governo teme che i cinesi più ricchi preferiscano vaccini stranieri rispetto a quelli prodotti in Cina, dove l'industria dei vaccini ha avuto una serie di scandali negli ultimi dieci anni.

Sebbene **Clover** compaia in ritardo sulla ribalta dei vaccini, potrebbe svolgere un importante ruolo di supporto per la Cina. Il CEPI sta studiando se la combinazione di un vaccino proteico con un mRNA o un'iniezione di adenovirus potrebbe costituire un intervento immunitario più forte di uno qualsiasi di quei vaccini da soli. **Clover** potrebbe essere il candidato ideale per realizzare una *importante novità* nella realizzazione di una buona protezione contro le varianti.

Le persone sono assolutamente aperte nei confronti delle novità, la cosa importante è che le cose nuove siano assolutamente identiche a quelle vecchie. (Charles F. Kettering)

A chi legge

I dati riportati provengono dalle corrispondenze degli ultimi due mesi di John Cohen aggiornate al 28 settembre. Le sue corrispondenze da S. Diego (california) sono consultabili in rete.