

TRA PUBLIC HEALTH, REGULATORY AFFAIRS E COMUNICAZIONE, LE NOVITÀ SUI VACCINI COVID-19 SOTTOLINEANO IL RUOLO CRUCIALE DELLE AUTORITÀ DI CONTROLLO ANCHE NELL'EVOLUZIONE IN TERMINI DI CLINICAL DEVELOPMENT.

SERGIO GUIDA

Independent Researcher, Sr.Data/Information Governance Mgr.

Key-words: healthcare services - public health - Covid-19

Category: Legal Area

Di fronte agli impatti devastanti della pandemia COVID-19[1], l'attività di ricerca per la realizzazione di un vaccino contro il SARSCoV-2 sta viaggiando ad una velocità mai sperimentata in passato[2] e molto più velocemente di quanto chiunque avrebbe potuto immaginare all'inizio del 2020[3].

Tra le principali tecnologie per indurre la risposta immunitaria, in fase di studio vi sono vaccini:

Ø “a virus”: si utilizza direttamente il virus dopo averlo attenuato o inattivato, ad es. in quelli per morbillo e poliomielite;

Ø basati sugli acidi nucleici (DNA o RNA): si utilizzano le informazioni genetiche di una proteina del virus, di solito la proteina *spike* che si trova sulle “punte” della corona del virus;

Ø a vettore virale: si utilizza un virus innocuo per l'uomo, geneticamente ingegnerizzato in modo da trasportare le proteine del virus contro il quale si vuole sviluppare l'immunità; ad es., il vaccino sperimentato per Ebola nel corso dell'ultima epidemia in Congo;

Ø basati su proteine: si utilizzano le proteine che si trovano sulla superficie del virus, o loro frammenti, oppure “*Virus-Like Particles*” (VLP), di fatto l'involucro esterno del virus svuotato del suo contenuto genetico.

Al momento non esistono vaccini commercialmente disponibili contro il SARS-CoV-2[4], anche se, secondo i rilevamenti effettuati da OMS, *London School of Hygiene and Tropical Medicine* e *NIH*[5], i candidati vaccini sono in totale 250: 19 basati su DNA, 32 su RNA, 53 su vettore virale, 18 su virus attenuato o inattivato, 76 su proteine, 15 su particelle simil-virus (VLC), e 37 che utilizzano altre piattaforme o per i quali non si hanno dettagli.[5] “L'OMS ha lanciato un trial randomizzato internazionale dei candidati vaccini, denominato *Solidarity*, con l'obiettivo di coordinare, per i

candidati in fase di sviluppo, la valutazione di sicurezza ed efficacia, in un'ottica di cooperazione internazionale e di equità di accesso. In generale, le tempistiche per mettere a punto i medicinali ed i vaccini sono difficili da prevedere[6]”.

Tuttavia, diversi tra i vaccini che si stanno testando sono in fase piuttosto avanzata. Tra questi, sono particolarmente interessanti i “casi” seguenti.

AstraZeneca[7], in collaborazione con l'Università di Oxford sta sviluppando il candidato “ChAdOx1 nCoV-19”, che è un vettore virale, essenzialmente un "cavallo di Troia" presentato al sistema immunitario. Il team di ricerca di Oxford ha trasferito la proteina *spike* SARS-CoV-2, che aiuta il coronavirus a invadere le cellule, in una versione indebolita di un adenovirus, che in genere causa il comune raffreddore. Quando questo adenovirus viene iniettato negli esseri umani, la speranza è che la proteina *spike* inneschi una risposta immunitaria. AstraZeneca e Oxford hanno in programma di produrre un miliardo di dosi di vaccino che hanno deciso di vendere a prezzo di costo.

I risultati preliminari delle prime due fasi di sperimentazione clinica di questo candidato hanno rivelato che il vaccino aveva innescato una forte risposta immunitaria[8], inclusi un aumento degli anticorpi e delle risposte dei linfociti T, con solo effetti collaterali minori come affaticamento e mal di testa. È nella fase tre dei test clinici, con l'obiettivo di reclutare fino a 50.000 volontari in Brasile, Regno Unito, Stati Uniti e Sud Africa. L'8 settembre AstraZeneca ha sospeso le prove per una revisione della sicurezza a causa di una reazione avversa in un partecipante nel Regno Unito.

In attesa degli esami europei[9], negli USA la sperimentazione clinica di fase 3 sul vaccino AstraZeneca[10] contro il coronavirus è stata sospesa per più di un mese per approfondimenti sulla sicurezza ad opera della *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti.

Come noto, ***Food and Drug Administration (FDA)*** è l'agenzia del governo americano che si occupa di regolamentare i prodotti che vengono immessi in commercio, dagli alimenti fino ai farmaci etici. I corrispettivi europei sono l'EFSA ovvero l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e l'EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, Agenzia Europea per i Medicinali).

L'obiettivo primario della FDA è quello di proteggere e garantire la sicurezza e la salute dei cittadini attraverso l'emanazione di regole e principi che controllino e siano di riferimento per l'immissione in commercio di prodotti studiati secondo processi rigorosi.

La FDA sta valutando se consentire ad AstraZeneca di ricominciare il processo dopo che un partecipante si era ammalato: naturalmente, la questione è se la malattia fosse un evento fortuito o se potesse essere correlata al vaccino.

Secondo un articolo della CNN, la causa del prolungamento del tempo di risposta è che il partecipante si trovava nel Regno Unito e che l'Agenzia europea per i medicinali e la FDA memorizzano i dati in modo diverso.

Intanto, mentre l'*audit* di sicurezza interno di AstraZeneca cerca di far luce sulle condizioni neurologiche subite dal partecipante allo studio del vaccino, secondo fonti citate dalla CNN la FDA potrebbe richiedere test specializzati o qualche ulteriore *follow-up*". "E non è solo una questione di dati grezzi. Vogliono ascoltare le opinioni degli esperti e aggregare tutto questo, e questo può richiedere del tempo". In pratica potrebbero esserci differenze di opinione all'interno di AstraZeneca o all'interno della FDA su ciò che è accaduto esattamente a questi partecipanti e se può dipendere in qualche modo dal vaccino.

"AstraZeneca sta continuando a lavorare con la FDA per facilitare la revisione delle informazioni necessarie per prendere una decisione in merito alla ripresa del processo negli Stati Uniti. Spetta agli organismi di regolamentazione rivedere e prendere decisioni di approvazione sulla base dei dati", secondo una dichiarazione da un portavoce dell'azienda.

La Cnn ribadisce come secondo la sua fonte l'agenzia sarà molto metodica nel riesaminare i dati: "sono sicuro che la FDA vuole prendere la sua decisione il prima possibile, ma deve anche assicurarsi che la decisione sia valida. È fondamentale per il pubblico americano. Ed è fondamentale che il pubblico americano abbia fiducia nella FDA".

Il secondo esempio che prendo in esame riguarda il vaccino Covid-19 in corso di sviluppo da parte di **Pfizer**, una delle più grandi aziende farmaceutiche del mondo, con sede a New York, **in collaborazione con l'azienda biotecnologica tedesca BioNTech**.

“BNT162b2” è un vaccino mRNA[11] basato sui precedenti sforzi dell'azienda tedesca per utilizzare la tecnologia in vaccini antitumorali sperimentali. Pfizer ha firmato un contratto da quasi 2 miliardi di dollari con il governo degli Stati Uniti per fornire 100 milioni di dosi entro dicembre 2020, un accordo che entrerà in vigore quando e se il farmaco sarà approvato e consegnato.

A fine luglio Pfizer e BioNTech hanno avviato una sperimentazione che combina la fase due e la terza arruolando una popolazione diversificata in aree con trasmissione significativa di SARS-CoV-2. Ha ampliato lo studio fino a includere 44.000 persone in più paesi. Il progetto mira a richiedere una revisione normativa entro la fine dell'anno e spera di fornire 1,3 miliardi di dosi entro la fine del

2021. I risultati preliminari dei dati di fase uno /due mostrano che il vaccino produce anticorpi e risposte delle cellule T specifiche per SARS-CoV-2[12].

In considerazione dei molteplici aspetti che entrano in gioco quando si parla di vaccini Covid-19, qualche giorno fa il presidente e CEO Pfizer Albert Bourla ha pubblicato una lettera aperta.

“Mentre ci avviciniamo a un'importante lettura di dati dal nostro programma di vaccino COVID-19[13], volevo parlare direttamente a miliardi di persone, milioni di aziende e centinaia di governi in tutto il mondo che stanno investendo le loro speranze in un vaccino COVID - 19 sicuro ed efficace per superare questa pandemia. So che c'è molta confusione riguardo esattamente a cosa ci vorrà per assicurarne lo sviluppo e l'approvazione e, date le considerazioni critiche sulla salute pubblica e l'importanza della trasparenza, vorrei fornire maggiore chiarezza sulle scadenze di sviluppo per Pfizer e per il nostro vaccino COVID-19 del partner BioNTech”, esordisce la *open letter*.

Per tutti i vaccini sono tre le aree chiave per ottenere l'approvazione per l'uso pubblico. In primo luogo, il vaccino deve essere dimostrato **sicuro**, con dati di sicurezza affidabili generati da migliaia di pazienti. Poi deve essere dimostrato **efficace**, il che significa che può aiutare a prevenire la malattia COVID-19 in almeno la maggior parte dei pazienti vaccinati. Infine, bisogna dimostrare che il vaccino può essere coerentemente **prodotto** secondo i **più elevati standard di qualità**.

E quindi Bourla afferma che “per garantire la fiducia del pubblico e chiarire una grande quantità di confusione, credo che sia essenziale che il pubblico comprenda i nostri tempi stimati per ciascuna di queste tre aree”. (..) “potremmo sapere se il nostro vaccino è efficace o meno entro la fine di ottobre. Per fare ciò, dobbiamo accumulare un certo numero di casi COVID-19 nel nostro studio per confrontare l'efficacia del vaccino negli individui vaccinati con quelli che hanno ricevuto un placebo. Poiché dobbiamo attendere che si verifichi un certo numero di casi, questi dati possono arrivare prima o poi in base ai cambiamenti nei tassi di infezione. Un comitato di scienziati indipendenti esaminerà i dati completi e ci informerà se il vaccino è efficace o meno sulla base di criteri predeterminati.. Condivideremo qualsiasi lettura conclusiva (positiva o negativa) con il pubblico non appena possibile”.

Per richiedere l'approvazione per uso pubblico, “il secondo requisito è dimostrare che il vaccino è sicuro. I nostri standard interni per la sicurezza dei vaccini e quelli richiesti dalle autorità di regolamentazione sono elevati. Nel caso dell'autorizzazione all'uso di emergenza negli Stati Uniti per un potenziale vaccino COVID-19, la FDA richiede che le aziende forniscano due mesi di dati di sicurezza su metà dei partecipanti alla sperimentazione dopo la dose finale del vaccino. Sulla base della nostra attuale iscrizione di prova e del ritmo di dosaggio, stimiamo di raggiungere questo

traguardo nella terza settimana di novembre. La sicurezza è e rimarrà la nostra priorità numero uno e continueremo a monitorare e riportare i dati sulla sicurezza per tutti i partecipanti allo studio per due anni”.

Infine, dopo aver ottenuto un robusto profilo di sicurezza e una lettura positiva dell'efficaci, l'altro requisito sarà la presentazione dei dati di produzione che dimostrino la qualità e la coerenza del vaccino che verrà prodotto.

Quindi “supponendo dati positivi, Pfizer richiederà l'uso dell'autorizzazione di emergenza (EUA) negli Stati Uniti[14] subito dopo il raggiungimento del traguardo di sicurezza nella terza settimana di novembre. Tutti i dati contenuti nella nostra domanda negli Stati Uniti sarebbero quindi stati esaminati non solo dagli scienziati della FDA, ma anche da un gruppo esterno di esperti indipendenti in una riunione pubblica convocata dall'agenzia”.

La sperimentazione di Fase 3 condotta ha incluso 43.358 partecipanti e Pfizer riferisce che finora "non sono stati osservati seri problemi di sicurezza" oltre al tasso di prevenzione positivo. Sulla base di questi primi dati, le persone che ricevono il vaccino sono protette 28 giorni dopo la prima dose e il vaccino utilizza un processo a due dosi[15].

Ci sono ancora ulteriori test di sicurezza da condurre e gli sperimentatori stimano che due mesi interi di tali dati (richiesti da FDA per l'autorizzazione all'uso di emergenza di cui *infra*) saranno disponibili entro fine mese. Al fine di testare gli effetti a lungo termine, i partecipanti saranno poi monitorati per due anni dopo aver ricevuto la seconda e ultima dose. Pfizer pensa di poter produrre fino a 50 milioni di dosi del suo vaccino entro la fine di quest'anno e fino a 1,3 miliardi di dosi fino al 2021[16].

I dati completi dello studio devono ancora essere sottoposti a *peer-review* e pubblicazioni scientifiche, ma questa è sicuramente la notizia più promettente dal fronte dello sviluppo del vaccino e potrebbe significare che la distribuzione su larga scala di un vaccino inizi entro il 2020[17].

Va ora ribadito che, poiché i vaccini, in quanto ‘risorsa preziosa per i cittadini e per i sistemi sanitari per l’immunizzazione contro le malattie infettive prevenibili’, sono rigorosamente controllati in tutte le fasi del loro sviluppo, dal laboratorio alla pratica clinica, in condizioni normali servono periodi di tempo lunghi affinché i processi di controllo possano venire completati nel rispetto di tutte le *guidelines* e standard fissati.

Per quanto riguarda la Ue, ricordiamo che dal punto di vista regolatorio esistono due procedure: quella comunitaria e quella nazionale. La procedura comunitaria può essere centralizzata (con il

coinvolgimento di tutti i Paesi membri dell'UE coordinati dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)), o di mutuo riconoscimento e decentrata, ma i vaccini biotecnologici (ad esempio, a DNA ricombinante) possono essere autorizzati esclusivamente con la procedura centralizzata (EMA).

In casi di emergenza - come appunto una pandemia[18] - viene avviata una procedura accelerata per stabilire se autorizzare l'uso del farmaco quanto più velocemente possibile, ma assolutamente nel rispetto delle norme applicabili. In particolare, una revisione continua (*rolling review*[19]) è uno degli strumenti normativi che l'EMA utilizza per accelerare la valutazione di un farmaco o vaccino promettente durante un'emergenza di salute pubblica. Normalmente, tutti i dati sull'efficacia, la sicurezza e la qualità di un medicinale e tutti i documenti richiesti devono essere presentati all'inizio della valutazione in una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio. Nel caso di una revisione progressiva, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA rivede i dati non appena diventano disponibili dagli studi in corso, prima che venga presentata una domanda formale. Una volta che il CHMP decide che sono disponibili dati sufficienti, la società deve presentare la domanda formale. Riesaminando i dati non appena diventano disponibili, il CHMP può esprimere prima il suo parere sull'opportunità o meno di autorizzare il medicinale o il vaccino[20],[21].

Negli ultimi anni, ci sono stati progressi significativi nell'uso delle *Real World Evidence* (RWE) nello sviluppo clinico. Storicamente, le autorità di regolamentazione sono state riluttanti a consentire l'uso di RWE. Ma nel 2016, “gli Stati Uniti hanno approvato il *21st Century American Cures Act*, che ha stabilito un nuovo quadro normativo per RWE e nel 2017 la FDA si è affidata a RWE per espandere l'uso del dispositivo di sostituzione della valvola aortica transcateretere per le procedure *valve-in-valve*, la prima approvazione FDA basata su RWE senza richiedere nuovi dati di studi clinici”[22]. “La FDA ha anche approvato o esteso le indicazioni per una serie di farmaci basati in parte su RWE, tra cui *Ibrance* di Pfizer per HR+, carcinoma mammario metastatico HER2 negli uomini”[23].

La generazione di prove cliniche (*clinical evidence*) sta diventando quindi sempre più integrata, con RWE come elemento chiave insieme ai classici studi randomizzati controllati (RCT) utilizzati durante tutto il ciclo di vita. COVID-19 ha accelerato questa tendenza verso l'aumento della RWE come un modo per testare nuovi trattamenti in settimane o mesi piuttosto che nella linea temporale pluriennale tipica degli RCT e degli studi osservazionali tradizionali. Ad esempio, il Regno Unito ha istituito il suo studio di punta *Recovery*[24] per COVID-19 in modo che i dati vengano riportati

attraverso la piattaforma *NHS DigiTrials*[25]: ciò consente agli investigatori di collegare i dati della sperimentazione e RWE sotto forma di set di dati di assistenza primaria e secondaria del NHS, fornendo ai ricercatori intuizioni rapidamente una volta che le domande sui trattamenti COVID-19 hanno ricevuto risposta nello studio stesso[26].

Un altro esempio di utilizzo di RWE è caratterizzare meglio le coorti a rischio COVID-19 e valutare potenziali interventi. Le autorità di regolamentazione hanno recentemente iniziato a collaborare con le aziende per sfruttare una gamma più ampia di set di dati al di fuori degli RCT tradizionali per approfondire la comprensione della malattia e informare le priorità di ricerca e gli interventi clinici. Queste collaborazioni dimostrano il crescente interesse per RWE di "livello normativo" e come il settore si stia concentrando sempre più su dati di alta qualità per supportare le discussioni normative. Le aziende biofarmaceutiche dovrebbero rivedere le attuali partnership o sforzi in cui i dati non sono di livello normativo e aggiornare la raccolta dei dati o ridistribuire le risorse a sforzi di qualità superiore. “Nella nostra esperienza nel settore, il "punto debole" per RWE è descrivere la risposta di coorti specifiche (in questo caso, all'infezione da COVID-19) e generare prove per le terapie già in uso *on-label* o *off-label*”[27].

Nell'industria biofarmaceutica non è mai mancata la pressione per accelerare le tempistiche di sviluppo clinico. Per accelerare il *time to market* e stare al passo con la nuova realtà emergente di linee temporali competitive aggressive, gli sviluppatori devono sfruttare tutti gli strumenti a disposizione e i regolatori hanno spesso sostenuto questi sforzi; nel 2017, ad esempio, il 92% dei nuovi farmaci oncologici approvati dalla FDA ha utilizzato un percorso accelerato (revisione prioritaria, corsia preferenziale, terapia innovativa o approvazione accelerata). Anche così, le tempistiche di sviluppo clinico sono rimaste relativamente piatte nel tempo (fasi da I a III: circa sette anni per i farmaci; circa 7,5 anni per i vaccini; e circa 5,5 anni per i farmaci contro le malattie infettive)[28].

Ma COVID-19 sta ‘cambiando il gioco’ e mostra cosa è possibile fare quando c'è bisogno urgente di un paziente e un regolatore altamente motivato.

Negli Stati Uniti, l'operazione *Warp Speed* [29] sta spendendo 10 miliardi di dollari in fondi pubblici per accelerare lo sviluppo dei vaccini, della diagnostica e delle terapie COVID-19. Dato che l'obiettivo è accelerare i test clinici in 12-18 mesi, circa cinque volte più velocemente dei tempi di sviluppo del vaccino "standard", le fasi COVID-19 devono essere eseguite in parallelo. Lo stesso vale

per le terapie COVID-19 nell'ambito del suo *Coronavirus Treatment Acceleration Program* (CTAP)[30], la FDA sta rispondendo alle richieste di avviare le sperimentazioni entro un giorno e fornendo un input "ultra rapido" e collaborativo sulla maggior parte dei piani di sviluppo.

E proprio in quest'ottica vediamo il terzo caso: **Moderna**[31] sta lavorando con i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC), *Operation Warp Speed* e McKesson, un distributore di vaccini sotto contratto col governo degli Stati Uniti, nonché con parti interessate globali per essere preparati per la distribuzione di mRNA-1273, il suo candidato vaccino contro COVID-19, nel caso in cui riceva un'EUA[32] e autorizzazioni globali simili.

Entro la fine del 2020, la Società prevede di avere circa 20 milioni di dosi di mRNA-1273 pronte per la spedizione negli Stati Uniti, con l'obiettivo di produrre da 500 milioni a 1 miliardo di dosi a livello globale nel 2021[33]. Il 10 novembre, l'*American Medical Association* (AMA) ha emesso un codice CPT (*Current Procedural Terminology*) per segnalare la vaccinazione con mRNA-1273[34].

Nella presse release del 16 novembre, Moderna ha annunciato che il Consiglio indipendente di monitoraggio della sicurezza dei dati (DSMB) nominato dal *National Institutes of Health* (NIH) per lo studio di fase 3 su mRNA-1273, ha informato Moderna che lo studio ha soddisfatto le statistiche criteri pre-specificati nel protocollo di studio per l'efficacia, con un'efficacia del vaccino del 94,5%[35]. Questo studio, noto come studio COVE[36], ha arruolato più di 30.000 partecipanti negli Stati Uniti ed è condotto in collaborazione con il *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), parte del NIH e il *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA), che rientra nel Dipartimento della salute.

L'analisi *ad interim* includeva una revisione simultanea dei dati di sicurezza dello studio COVE di fase 3 disponibili da parte del DSMB, che non ha segnalato alcun problema di sicurezza significativo. Una revisione degli eventi avversi richiesti ha indicato che il vaccino era generalmente ben tollerato. La maggior parte degli eventi avversi è stata di gravità lieve o moderata[37] e generalmente di breve durata. Questi dati sono soggetti a modifiche sulla base dell'analisi in corso di ulteriori dati dello studio COVE di fase 3 e dell'analisi finale, necessariamente.

L'analisi preliminare suggerisce un profilo di sicurezza ed efficacia sostanzialmente coerente in tutti i sottogruppi valutati; tuttavia, la Società prevede che la stima puntuale per l'efficacia del vaccino possa cambiare e comunque di inviare i dati dello studio COVE completo di Fase 3 a una pubblicazione sottoposta a *peer review*.

Stéphane Bancel, CEO di Moderna ha ringraziato, tra gli altri, "il NIH, in particolare il NIAID, per la loro leadership scientifica, anche attraverso anni di ricerca fondamentale sulle potenziali

minacce pandemiche presso il Centro di ricerca sui vaccini che ha portato alla scoperta del modo migliore per produrre antigeni proteici *Spike* che vengono utilizzati nel nostro vaccino e altri'. Voglio ringraziare i nostri partner di BARDA e *Operation Warp Speed* che sono stati fondamentali per accelerare i nostri progressi fino a questo punto”.

Sulla base di questi dati provvisori di sicurezza ed efficacia, Moderna intende presentare un'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA)[38] alla FDA nelle prossime settimane e prevede di l'EUA sui dati finali di sicurezza ed efficacia (la durata mediana è in genere pari ad almeno 2 mesi). Moderna prevede inoltre di presentare le richieste di autorizzazione alle agenzie di regolamentazione globali.

E così in data 16 novembre 2020 l'EMA ha reso noto che “il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha avviato la revisione ciclica (*rolling review*)[39] dei dati sul vaccino per COVID-19, noto come mRNA-1273, sviluppato da Moderna Biotech Spain, S.L. (una controllata di Moderna, Inc.)”[40].

“La decisione del CHMP di avviare la revisione ciclica del vaccino mRNA-1273 si basa sui risultati preliminari di studi non clinici e di studi clinici negli adulti che suggeriscono che il vaccino induce la produzione di anticorpi e cellule T (cellule del sistema immunitario, ossia le difese naturali dell'organismo) che colpiscono il virus[41].

Il comitato ha intrapreso la valutazione del primo set di dati sul vaccino provenienti da studi di laboratorio (dati non clinici). Al momento sono in corso studi clinici di grandi dimensioni che coinvolgono diverse migliaia di persone e i cui risultati dovrebbero essere disponibili in tempi brevi. Questi risultati forniranno informazioni sull'efficacia del vaccino in termini di protezione contro COVID-19 e saranno valutati nel momento in cui saranno presentati all'Agenzia. Saranno inoltre esaminati tutti i dati disponibili sulla sicurezza del vaccino e sulla sua qualità (come la composizione, il processo di produzione, la stabilità e le condizioni di conservazione).

La revisione ciclica proseguirà fino a quando non saranno disponibili sufficienti prove a sostegno di una domanda formale di autorizzazione all'immissione in commercio.

Nell'ambito della sua valutazione, EMA stabilirà se il vaccino rispetta gli usuali standard di efficacia, sicurezza e qualità. Sebbene non sia ancora possibile prevedere la tempistica complessiva della revisione, la procedura dovrebbe essere più breve rispetto a quella ordinaria, grazie al tempo risparmiato durante la revisione ciclica”.

Infine, anche in altri Paesi ricercatori e regolatori stanno acquisendo esperienza nell'implementazione di nuovi costrutti di sperimentazione per accelerare i tempi di ciclo e fornire maggiore agilità per indagare sulle combinazioni terapeutiche: ad esempio, lo studio **UK**

RECOVERY (*Randomised Evaluation of Covid-19 Therapies*)[42] ha un design altamente ambizioso con sei bracci di prova che coprono diverse modalità: piccole molecole tradizionali (ad esempio, desametasone o idrossiclorochina), farmaci biologici (ad esempio, tocilizumab) e prodotti sanguigni (ad esempio, plasma convalescente).

Con questo disegno di sperimentazione, i ricercatori hanno aumentato rapidamente i siti, arruolando oltre 11.500 pazienti in 175 siti tra marzo e metà giugno. Il design consente inoltre agli sperimentatori di aggiungere e rimuovere bracci di prova non appena le informazioni diventano disponibili: ad esempio, hanno rimosso l'idrossiclorochina a causa della mancanza di efficacia e aggiunto plasma convalescente. I dati dello studio *Recovery* sul desametasone[43] forniscono la prima evidenza di alta qualità per la riduzione della mortalità farmacologica di qualsiasi terapia COVID-19.

In definitiva, questi livelli eccezionali di impegno e reattività di autorità regolatorie stanno mostrando le possibili enormi sinergie tra le stesse e l'industria se lavorano insieme per raggiungere obiettivi comuni, anche se questo livello di coinvolgimento è specifico per COVID-19 e potrebbe non essere applicabile nella stessa misura ad altre aree terapeutiche.

Molti aspetti delle reazioni alla pandemia lasciano però supporre che, dopo aver 'resettato le aspettative', esse avranno reso possibili cambiamenti tutt'altro che momentanei nel mondo post-COVID-19.

[1] Al 19/11/20, secondo i dati WHO “55.659.785 Confirmed cases, 1.338.769 Confirmed deaths, 220 Countries, areas or territories with cases-Last update: 19 November 2020, 10:29 am CET” in <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

[2] Cfr. “Coronavirus: quello che c'è da sapere – 16 ottobre 2020”, a cura di Salvatore Curiale - Istituto Nazionale Malattie infettive ‘Lazzaro Spallanzani’ ” IRCCS – Roma – © INMI 2020, pag. 11, in https://www.inmi.it/wp-content/uploads/2020/10/coronavirus_comunicato_16_10.pdf.

[3] Cfr. “How the Pandemic Is Redefining Clinical Development” by Chris Meier, Andrew Rodriguez, Asher Steene, and Mathias Bädeker, September 11, 2020 in <https://www.bcg.com/publications/2020/how-the-pandemic-is-redefining-clinical-development>.

[4] Cfr. “Coronavirus: quello che c'è da sapere – 16 ottobre 2020”, a cura di Salvatore Curiale - Istituto Nazionale Malattie infettive ‘Lazzaro Spallanzani’ ” IRCCS – Roma – © INMI 2020, pag. 11, in https://www.inmi.it/wp-content/uploads/2020/10/coronavirus_comunicato_16_10.pdf, cit..

[5] Ibidem.

[6] Ibidem, pag. 14.

[7] Cfr. “Dozens of COVID-19 vaccines are in development. Here are the ones to follow. Here are the COVID-19 vaccine prospects that have made it to phase three trials and beyond” by Amy McKeever, October 30, 2020 in <https://www.nationalgeographic.com/science/health-and-human-body/human-diseases/coronavirus-vaccine-tracker-how-they-work-latest-developments-cvd/>.

[8] Cfr. “Vaccine hopes rise as Oxford jab prompts immune response among old as well as young adults” by Guy Faulconbridge, Kate Kelland, Kate Holton, October 26, 2020 in <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-astrazeneca-vaccin/oxford-covid-19-vaccine-prompts-immune-response-among-adults-old-and-y%E2%80%A6>, cit.

[9] Cfr. “EMA’s human medicines committee (CHMP) has started the first ‘rolling review’ of a COVID-19 vaccine, which is being developed by the company AstraZeneca in collaboration with the University of Oxford”, in “EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU | European Medicines Agency”, at <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>.

[10] Cfr. “CNN - AstraZeneca Covid-19 vaccine trial 1 month safety data to the FDA, source tells CNN” in <https://edition.cnn.com/2020/10/14/health/astrazeneca-covid-vaccine-trial/index.html>.

[11] Il meccanismo d’azione può essere così descritto: *“all’interno del corpo umano, l’RNA messaggero fornisce le informazioni che il DNA utilizza per produrre proteine, che regolano le nostre cellule e i nostri tessuti. I virus usano l’RNA per uno scopo molto più diabolico. Mancano del meccanismo cellulare per replicarsi, quindi invadono le cellule sane e si propagano al loro interno, a volte causando malattie o morte. Ad esempio, l’mRNA nel nuovo coronavirus abilita una "proteina spike" che perfora le cellule in tutto il corpo. Ciò è particolarmente dannoso ogni volta che il virus invade i polmoni, rendendo difficile il semplice atto di respirare. Un vaccino a mRNA contiene una versione sintetica dell’RNA che un virus utilizza per formare proteine. Il vaccino non contiene abbastanza informazioni genetiche per produrre proteine virali, ma quel tanto che basta per ingannare il sistema immunitario facendogli credere che un virus sia presente in modo che entri in azione per produrre anticorpi. I vaccini tradizionali, ad es. contro l’influenza o il morbillo, attivano invece il sistema immunitario iniettando piccole quantità di un virus. I vaccini possono includere forme più deboli "attenuate" del virus, o un virus che gli scienziati hanno ucciso ma le cui proteine virali possono ancora stimolare l’immunità. (...) In alcuni casi molto rari il virus non è morto o la dose attenuata è così forte da far ammalare. Ecco che i vaccini a mRNA eliminano questa preoccupazione perché non contengono virus. (...) Con una pandemia in corso, la velocità è essenziale, e quindi i ricercatori sui vaccini stanno cercando di accelerare. (...) Una volta che i ricercatori determinano l’mRNA che fa sì che il virus in questione produca le sue proteine, gli scienziati possono creare l’RNA sintetico che diventa la base di un nuovo vaccino. In uno scenario ideale, gli scienziati utilizzerebbero enzimi appositamente selezionati per stimolare la produzione di questo mRNA sintetico e quindi avvolgerebbero l’mRNA in un involucro protettivo per evitare che si degradi”* in “How mRNA Vaccines Could Work Against COVID-19” | Science |

Smithsonian Magazine, 2/11/2020 in <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/mrna-vaccines-covid-19-180975330>.

[12] Cfr. “Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates” by Edward E. Walsh, Robert W. Frenck, Jr., Ann R. Falsey, Nicholas Kitchin et al. October 14, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2027906 in <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2027906>.

[13] Cfr. “An Open Letter from Pfizer Chairman and CEO Albert Bourla October 16, 2020” in https://www.pfizer.com/news/hot-topics/an_open_letter_from_pfizer_chairman_and_ceo_albert_bourla.

[14] L’FDA ha emesso eccezionali **autorizzazioni all’uso di emergenza** (*Emergency Use Authorization, EUA*) per garantire che i pazienti e gli operatori sanitari abbiano accesso tempestivo e continuo a terapie, diagnostici e **dispositivi medici** utilizzati soprattutto per diagnosticare, prevenire e trattare COVID-19. Tutti i dettagli al sito <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

[15] Cfr. [Darrell Etherington](#), *Pfizer’s COVID-19 vaccine proves 90% effective in first results from Phase 3 clinical trial*, November 9, 2020 in https://techcrunch.com/2020/11/09/pfizers-covid-19-vaccine-proves-90-effective-in-first-results-from-phase-3-clinical-trial/?guccounter=1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xlLmNvbS8&guce_referrer_sig=AQAAABNiqt4KS7K_rfvAlMvaEs04vRP2Udh8cxEdVNuO1AIC6WyxbyZgKeaLnXDvEgu1QKzHB_7By9609vh5Ea-bQOP_IUMhOVb199_ru3yqH-w7YPprNMuLyGjd4eSKb-Xfmqw_OxuEZchXxaB7ITRG4buhLdl2pcS2bNsVXKC8yvwo.

[16] Ibidem.

[17] Ibidem.

[18] Di fronte a una simile emergenza planetaria, il Direttore Generale OMS ha annunciato che “184 paesi hanno ora aderito a COVAX. I paesi più recenti che si sono uniti durante il fine settimana sono Ecuador e Uruguay. COVAX rappresenta il più ampio portafoglio di potenziali vaccini COVID-19 e il modo più efficace per condividere in modo equo vaccini sicuri ed efficaci in tutto il mondo”, WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 19 October 2020 in <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---19-october-2020>.

[19] La revisione ciclica è uno degli strumenti regolatori di cui EMA si serve per accelerare la valutazione di un medicinale o vaccino promettenti durante un'emergenza sanitaria pubblica. “Di norma, tutti i dati sull’efficacia, la sicurezza e la qualità di un medicinale e tutti i documenti richiesti devono essere presentati all’inizio della valutazione nell’ambito di una domanda formale di autorizzazione all’immissione in commercio. Nel caso della revisione ciclica, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di EMA provvede ad esaminare i dati non appena diventano disponibili dagli studi in corso, prima che venga presentata la domanda completa. Una volta che il CHMP stabilisce che vi sono dati sufficienti, l’azienda deve presentare una domanda formale. Grazie alla possibilità di esaminare i dati quando diventano

disponibili, il CHMP può formulare il proprio parere sull'eventuale autorizzazione di un medicinale o di un vaccino in tempi più brevi” in Press Release *Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study* - November 16, 2020 in <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>.

[20] Cfr. “EMA’s human medicines committee (CHMP) has started the first ‘rolling review’ of a COVID-19 vaccine, which is being developed by the company AstraZeneca in collaboration with the University of Oxford”, in “EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU | European Medicines Agency”, at <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>, cit..

[21] Cfr. “Covid, Ema avvia iter approvazione vaccino BionTech-Pfizer”, 06/10/2020 in https://www.adnkronos.com/fatti/esteri/2020/10/06/covid-ema-avvia-iter-approvazione-vaccino-biontech-pfizer_ZLdN2q29Wo3WIAt0tYNW8N.html .

[22] Cfr. “How the Pandemic Is Redefining Clinical Development” by Chris Meier, Andrew Rodriguez, Asher Steene, and Mathias Bädeker September 11, 2020 in <https://www.bcg.com/publications/2020/how-the-pandemic-is-redefining-clinical-development>, cit..

[23] Ibidem.

[24] Vedasi *infra*.

[25] “NHS DigiTrials aiuterà i pazienti NHS lungo l’Inghilterra a partecipare a studi clinici di nuovi trattamenti. I risultati generati influenzeranno l’assistenza quotidiana di milioni di futuri pazienti con un’ampia gamma di condizioni, oltre a supportare la pianificazione e la ricerca su COVID-19. Abbiamo creato il servizio NHS DigiTrials per fornire dati, competenze e infrastrutture specifiche per gli studi clinici” si legge in NHS DigiTrials - The Health Data Research Hub for Clinical Trials, in <https://www.hdr.uk/help-with-your-data/our-hubs-across-the-uk/nhs-digital> .

[26] Sempre più verso le *Digital Therapeutics*. Su questo punto, tornerò ampiamente in un prossimo articolo.

[27] Cfr. “How the Pandemic Is Redefining Clinical Development” by Chris Meier, Andrew Rodriguez, Asher Steene, and Mathias Bädeker, September 11, 2020 in <https://www.bcg.com/publications/2020/how-the-pandemic-is-redefining-clinical-development>, cit..

[28] Ibidem.

[29] “L’obiettivo di *Operation Warp Speed* è quello di produrre e fornire 300 milioni di dosi di vaccini sicuri ed efficaci con le dosi iniziali disponibili entro gennaio 2021, come parte di una strategia più ampia per accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini COVID-19, terapie e diagnostica (noti collettivamente come *contromisure*)”. Tutti i dettagli sono disponibili in <https://www.hhs.gov/coronavirus/explaining-operation-warp-speed/index.html>.

[30] “Il *Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP)* è un programma speciale di emergenza istituito dalla *Food and Drug Administration (FDA)* statunitense in risposta alla pandemia COVID-19.

L'obiettivo principale del programma è accelerare la disponibilità di nuovi trattamenti e vaccini per i pazienti COVID-19 il più rapidamente possibile utilizzando ogni possibile risorsa, percorso applicabile e processo in tutta l'agenzia". Tutti dettagli al sito <https://www.fda.gov/drugs/emergency-preparedness-drugs/coronavirus-covid-19-drugs>.

[31] Moderna Inc. è una società di biotecnologie che sperimenta terapie e vaccini con RNA messaggero (mRNA, *ut supra*) per creare una nuova generazione di farmaci trasformativi per i pazienti.

[32] Come visto per Pfizer, è l'autorizzazione di emergenza.

[33] Cfr. Press Release *Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study* - November 16, 2020

in <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>.

[34] Ibidem.

[35] Nella stessa *release* si legge “L'endpoint primario dello studio COVE di fase 3 si basa sull'analisi dei casi di COVID-19 confermati e validati a partire da due settimane dopo la seconda dose di vaccino. Questa prima analisi ad interim si è basata su 95 casi, di cui 90 casi di COVID-19 sono stati osservati nel gruppo placebo rispetto a 5 casi osservati nel gruppo mRNA-1273, risultando in una stima puntuale dell'efficacia del vaccino del 94,5% ($p < 0,0001$).

Un endpoint secondario ha analizzato i casi gravi di COVID-19 e includeva 11 casi gravi (come definiti nel protocollo di studio) in questa prima analisi ad interim. Tutti gli 11 casi si sono verificati nel gruppo placebo e nessuno nel gruppo vaccinato con mRNA-1273. I 95 casi COVID-19 includevano 15 adulti più anziani (età 65+) e 20 partecipanti che si identificavano come appartenenti a comunità diverse (inclusi 12 ispanici o LatinX, 4 neri o afroamericani, 3 asiatici americani e 1 multirazziale)”.

[36] La *release* fornisce il riepilogo: “Lo studio di fase 3 COVE è uno studio randomizzato, controllato con placebo 1:1, che testa l'mRNA-1273 al livello di dose di 100 µg in 30.000 partecipanti negli Stati Uniti, di età pari o superiore a 18 anni. L'endpoint primario è la prevenzione della malattia sintomatica COVID-19. Gli endpoint secondari chiave includono la prevenzione della grave malattia COVID-19 e la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2. Lo studio continuerà ad accumulare dati aggiuntivi rilevanti per la sicurezza e l'efficacia anche dopo la presentazione di una UEA. Le stime finali dell'efficacia del vaccino per gli endpoint sia primari che secondari dipenderanno dalla totalità dei dati che si accumuleranno per informare l'analisi finale. Moderna ha lavorato a stretto contatto con BARDA e NIH, inclusa la COVID-19 Prevention Network (CoVPN) del NIAID, per condurre lo studio COVE di fase 3 nell'ambito dell'Operazione Warp Speed. Lo studio di fase 3 COVE è stato progettato in collaborazione con FDA e NIH per valutare gli americani a rischio di grave malattia, compresi quelli ad alto rischio di grave complicanze della malattia COVID-19. Lo studio COVE include più di 7.000 americani di età superiore ai 65 anni. Include anche più di 5.000 americani di età inferiore ai 65 anni ma con malattie croniche ad alto rischio che li espongono a un rischio maggiore di COVID-19 grave, come diabete, obesità grave e malattie cardiache. Questi gruppi ad

alto rischio medico rappresentano il 42% del totale dei partecipanti allo studio COVE di fase 3. Lo studio ha incluso anche comunità che sono state storicamente sottorappresentate nella ricerca clinica e sono state influenzate in modo sproporzionato da COVID-19. Lo studio include più di 11.000 partecipanti provenienti da comunità di colore, che rappresentano il 37% della popolazione in studio, che è simile alla diversità degli Stati Uniti in generale. Ciò include più di 6.000 partecipanti che si identificano come ispanici o LatinX e più di 3.000 partecipanti che si identificano come neri o afroamericani”.

[37] Ecco il riepilogo fornito nella *release*: “*eventi di grado 3 (gravi) con frequenza maggiore o uguale al 2% dopo la prima dose includevano dolore al sito di iniezione (2,7%) e dopo la seconda dose includevano affaticamento (9,7%), mialgia (8,9%), artralgia (5,2%), mal di testa (4,5%), dolore (4,1%) ed eritema / arrossamento al sito di iniezione (2,0%)*”.

[38] Ut supra.

[39] Vedasi supra, nota 19.

[40] Cfr. la Press release “*EMA avvia la revisione ciclica del vaccino a base di mRNA per COVID-19 di Moderna Biotech Spain, S.L.*” EMA/548228/2020, 16 novembre 2020 in https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.11.16_Com-EMA_su_vaccino_a_base_di_mRNA_per_COVID-19.pdf/0063ee9d-fad6-2bfc-d044-e19e4e5d21d6.

[41] Nella *release* vengono fornite anche indicazioni sul meccanismo d’azione previsto del vaccino. “*Il vaccino mRNA-1273 dovrebbe predisporre l’organismo a difendersi contro l’infezione da coronavirus SARS-CoV-2. Il virus si serve delle proteine presenti sulla sua superficie esterna, denominate proteine “a spuntone” (proteine spike), per penetrare all’interno delle cellule umane e diffondere la malattia. mRNA-1273 contiene le informazioni genetiche (mRNA) che servono per la produzione della proteina spike e si presenta avvolto da piccole particelle grasse (lipidi) che favoriscono il trasporto dell’mRNA e ne impediscono la degradazione. Una volta iniettato il vaccino, le cellule dell’organismo umano leggeranno le informazioni genetiche e produrranno la proteina spike. Il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà questa proteina come estranea e risponderà producendo le proprie difese naturali (ossia gli anticorpi e le cellule T). Qualora, in un momento successivo, la persona vaccinata dovesse entrare in contatto con il SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario riconoscerà il virus e sarà pronto a combatterlo: anticorpi e cellule T possono lavorare insieme per uccidere il virus, prevenirne l’ingresso nelle cellule dell’organismo e distruggere quelle infette, contribuendo pertanto a proteggere la persona contro COVID-19*”. Vedasi anche supra, nota 11.

[42] “*Una gamma di potenziali trattamenti è stata suggerita per COVID-19, ma nessuno sa se qualcuno di loro si rivelerà più efficace nell’aiutare le persone a riprendersi rispetto al solito standard di cure ospedaliere che riceveranno tutti i pazienti. La sperimentazione RECOVERY sta attualmente testando alcuni di questi trattamenti suggeriti*”, come si legge al sito <https://www.recoverytrial.net>.

[43] Si veda lo studio “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report” by The RECOVERY Collaborative Group* July 17, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2021436 in <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436>.