



19 Conversations - Ep. 19

Come possono gli anticorpi monoclonali aiutare a lottare contro il COVID-19?

INTRO: Chi decide il prezzo dei farmaci? Come sono fatti i vaccini?

SUE: Avete domande sull'industria sanitaria? Benvenuti a 19 Conversations! Oggi, chiediamo alla dott.ssa Janelle Sabo, responsabile della piattaforma mondiale per le terapie anti COVID in Lilly, come possono gli anticorpi monoclonali aiutare a lottare contro il COVID-19. Salve, sono Sue Saville. Grazie di partecipare a questa discussione. Benvenuta, Janelle. Innanzitutto, mi dica, cosa sono gli anticorpi monoclonali? E come funzionano?

JANELLE: Quando stiamo male e il virus entra nel nostro organismo, il nostro sistema immunitario produce anticorpi, normalmente, per sconfiggere il virus. Ma l'organismo ha bisogno di tempo per produrre gli anticorpi reattivi al nuovo virus proprio perché non l'ha mai incontrato prima. Nel frattempo però, le nostre condizioni possono degradarsi significativamente. Gli anticorpi neutralizzanti dei vaccini sono simili agli anticorpi che il nostro organismo produrrebbe normalmente tranne che vengono prelevati da pazienti guariti dal COVID-19. Questi trattamenti sono quindi derivati da un campione di sangue dei primi sopravvissuti al COVID-19, dal quale vengono isolati alcuni degli anticorpi più potenti individuati. Quando poi vengono somministrati, questi anticorpi neutralizzanti limitano la proliferazione del virus nell'organismo, proprio perché prendono di mira il virus che si innesta su di essi, e consentono all'organismo di liberarsene rapidamente, dando la possibilità al sistema immunitario di operare e sconfiggerlo.

SUE: Gli anticorpi monoclonali erano già stati utilizzati in precedenza nella lotta contro il cancro. È stata una sfida difficile, adattarli alla lotta contro il COVID-19?

JANELLE: Non più di quanto si potrebbe pensare, ma l'input scientifico è colossale e per di più lo stiamo facendo a passo speditissimo. Abbiamo lavorato sulla proteina "spike".... molti hanno probabilmente già visto l'immagine della piccola sfera irta di aculei o spinule. Questi aculei alla superficie del virus sono delle strutture proteiche che siamo riusciti a mirare con il nostro anticorpo neutralizzante in modo che il virus si leghi all'anticorpo anziché penetrare nelle cellule dell'organismo e lo infetti.

SUE: Chiaramente, si tratta di strutture biologiche notevolmente complesse, e non semplici da riprodurre. Quali sono le difficoltà per produrre concretamente questi anticorpi monoclonali?

JANELLE: Questi trattamenti farmacologici specifici contro il COVID-19 necessitano di linee produttive dedicate in grado di assicurare rapidamente la produzione su larga scala e richiedono parimenti personale specializzato, sia in ambito scientifico che tecnico. Basti pensare che per produrre uno di questi occorrono circa 28.000 m² di superficie di produzione, oltre 64 km di tubazioni collegate a 50 reattori di processo e una sfilza di *clean room*. Occorrono circa 90 giorni per produrre un singolo lotto sia di principio attivo, vale a dire gli anticorpi neutralizzanti, sia del farmaco stesso. Si tratta quindi di un processo notevolmente complesso, assoggettato a condizioni di produzione scrupolosamente

controllate e a numerose verifiche di qualità e sicurezza. Ma è un processo importante nel quale abbiamo saputo investire con tempestività, ragion per cui siamo ora capaci di produrre ingenti volumi di dosi in tempi brevissimi.

SUE: Cosa ci può dire circa l'accelerazione dell'innovazione e dei tempi di sviluppo? Ha accennato al lavoro svolto dalla sua azienda, all'investimento in termini di tempo, impianti e ricerca. Come avete fatto a portare tutto ciò a regime in tempi così brevi?

JANELLE: L'innovazione e il cosiddetto "investimento di rischio" sono probabilmente i due principali fattori che hanno contribuito ad accelerare i tempi. Basti pensare che solitamente, i tempi di sviluppo in questo campo si misurano in anni. Di norma, dieci anni tra il momento della scoperta e l'immissione sul mercato. In tema di innovazione, un approccio decisamente innovativo è stato di ripensare drasticamente lo sviluppo clinico. Nella fattispecie, abbiamo preso atto che le persone affette trascorrevano quarantena a casa. Esaminare questi pazienti è indispensabile. Pazienti che tuttavia non possono tornare nel sistema sanitario e nelle strutture sanitarie tradizionali per sottoporsi a studi clinici, per cui abbiamo fatto due cose importanti. La prima è stata di elaborare lo studio in modo che potesse svolgersi in gran parte in remoto, e cioè tranquillamente a casa del paziente con l'ausilio di una tecnologia digitale controllata a distanza. La seconda è stata di recarci fisicamente presso il paziente, come abbiamo fatto molto spesso. Per svolgere il nostro studio presso le RSA, abbiamo attrezzato alcuni veicoli in modo da trasportare l'intero sito di sperimentazione clinica presso la RSA. Queste 2 innovazioni hanno consentito di accelerare l'arruolamento di pazienti che corrispondevano esattamente alla tipologia di alta vulnerabilità mirata appunto da queste terapie. E chiaramente abbiamo assunto il rischio e investito. Per il settore, si tratta di uno dei maggiori esempi di investimento precoce nella produzione e scalabilità del processo pur senza disporre dei dati clinici completi. Tradizionalmente, avremmo dovuto attendere la verifica concreta dei dati teorici e vederli replicati nella fase 3 prima di investire massicciamente nel potenziamento della capacità produttiva. Ed invece, abbiamo realizzato questi investimenti in una fase molto precoce del processo di scoperta.

SUE: Lo scorso novembre, la FDA dava il suo nulla osta all'utilizzo in America dei vostri anticorpi monoclonali in un contesto di emergenza sanitaria e avete ricevuto di recente un'analoga autorizzazione per poter combinare due tipi di anticorpi. A quando l'introduzione in Europa? Come stanno andando le cose?

JANELLE: Privilegiamo i paesi con il più alto carico di morbidità, vale a dire quelli con il più alto numero di casi e collaboriamo con autorità governative e di regolamentazione in tutto il mondo. Oggi, disponiamo in pratica di autorizzazioni nella maggior parte dei continenti, tra cui anche l'Europa.

SUE: Tra le aziende farmaceutiche, c'è sempre stata una forte dinamica di concorrenza. Oggi, invece prevale lo spirito di collaborazione. Lavorate ora in partenariato con aziende quali GSK e Vir. È la prima volta che aziende indipendenti produttrici di anticorpi monoclonali si associano in uno studio clinico comune. Quale importanza rivestono queste collaborazioni?

JANELLE: La collaborazione è un'altra leva importante usata per accelerare i tempi. Si tratta infatti di un'inedita e innovativa tipologia di collaborazione, non solo a livello di settore ma anche con associazioni professionali, organismi privati, e autorità governative e enti di regolamentazione. Ciascuno di questi soggetti ha, in qualche modo, contribuito a quest'accelerazione, chi condividendo prassi virtuose, chi risultati scientifici importanti. Un contributo che a volte si è sostanziato in nuove ed

innovative modalità di collaborazione. Come con la FDA. Dovevamo passare molto rapidamente alla fase produttiva in modo da disporre del materiale per produrre le prime dosi umane. Abbiamo pertanto collaborato con la FDA per passare rapidamente alla fase di sperimentazione sugli esseri umani. Abbiamo addirittura allestito dei laboratori mobili nei nostri parcheggi e incaricato un farmacista di provvedere ai prelievi e alla produzione dell'anticorpo in queste nuove postazioni, sostanzialmente delle *clean room*. Normalmente, occorrerebbero 3 anni per fare quello che abbiamo fatto praticamente nel giro di tre mesi. Questa importante collaborazione per ricercare nuovi modi di pensare la produzione degli anticorpi e in particolare la produzione dedicata in queste unità speciali ha permesso di accelerare significativamente i tempi di sviluppo.

SUE: Alcuni dei vostri partner sono stati autenticamente internazionali, uno dei quali coinvolge un'azienda cinese. Qual è l'importanza di questa collaborazione internazionale?

JANELLE: In verità, sugli anticorpi, abbiamo collaborato con due aziende. La prima è Junshi, in Cina; la seconda AbCellera, in Canada. Entrambe le aziende hanno lavorato sulle prime fasi di sviluppo per isolare gli anticorpi monoclonali neutralizzanti dai campioni di sangue prelevati su soggetti guariti. Ottenuti i primi risultati utili, abbiamo collaborato con loro per accelerarne lo sviluppo e portare a regime la produzione onde poter fornirli ai pazienti che più ne necessitavano.

SUE: E per il futuro? Secondo lei, come si configurano le prossime tappe di sviluppo per la sua azienda?

JANELLE: Dobbiamo badare a stare al passo con l'evoluzione del virus che, sotto pressione per effetto dei programmi vaccinali e delle nuove terapie disponibili, continuerà a mutare e variare per sopravvivere. Servono ulteriori sviluppi, preferibilmente in entrambi i campi: vaccini e terapie, per affrontare i nuovi mutanti e varianti. Ed infatti, stiamo valutando nuovi e potenti anticorpi monoclonali neutralizzanti a largo spettro di seconda generazione. Inoltre, come osservava, collaboriamo con GSK e Vir per iniziare le sperimentazioni cliniche su una combinazione di seconda generazione. Sono elementi importanti che devono alimentare la riflessione su come mantenere il nostro vantaggio sul virus sapendo che, messo sotto pressione, continuerà a produrre mutanti o varianti.

SUE: Quindi come si prospettano le principali sfide all'orizzonte? Quali piste le sembrano interessanti?

JANELLE: Al momento, vedo prospettive molto positive. Con la vaccinazione che arriva ora a regime in tutto il mondo, con la molteplicità delle terapie anti COVID-19 sul mercato, e nuove terapie in arrivo, penso non ci sono mai state tante opzioni a disposizione, possibilità che continueranno a crescere nei prossimi mesi.

Ritengo ciononostante che dobbiamo restare prudenti e ci sono 4 punti veramente importanti sui quali vorrei insistere.

1. Ci sono innanzitutto le misure di prevenzioni di base, ovvero l'uso delle mascherine e l'igiene interpersonale che resteranno molto importanti per qualche tempo ancora. So bene che la gente comincia ad essere arcistufa ma dobbiamo continuare a rispettare queste regole fondamentali perché sono la nostra prima barriera di protezione.
2. Secondo: la vaccinazione che resta un elemento decisivo. Dobbiamo aumentare le somministrazioni e velocizzare i tempi di messa a disposizione delle dosi. Per alcuni dei vaccini già noti, i produttori parlano ora di *booster* per contrastare alcune delle varianti e mutazioni del virus, due aspetti che saranno molto importanti in futuro. Dobbiamo sensibilizzare sull'assoluta

necessità di assumere tutte le dosi di vaccino raccomandate dagli studi scientifici per garantirne l'efficienza complessiva.

3. Il terzo punto di attenzione riguarda le terapie anti COVID-19 propriamente dette. Dobbiamo assicurarci che vi sia, a livello mondiale, la consapevolezza che esistono terapie anti COVID-19 non solo per le prime fasi della malattia, fasi nelle quali gli anticorpi monoclonali neutralizzanti agiscono, ma che esistono anche dei trattamenti per i pazienti più affetti, quelli cioè in terapia intensiva. Accertarsi che la comunità medico-sanitaria ne sia perfettamente consapevole ma anche che vi sia concreta disponibilità nelle zone più duramente e massicciamente colpite dalla pandemia.
4. Infine, e certo non meno importante, deve proseguire l'attività di ricerca e sviluppo necessaria per stare al passo con l'evoluzione del virus e raggiungere l'immunità di gregge e garantire la stabilizzazione del decorso della pandemia.

SUE: Dott. Janelle Sabo (responsabile della piattaforma mondiale per le terapie anti COVID in Lilly), la ringrazio di cuore per i suoi approfondimenti. E grazie a voi ascoltatori di 19 Conversations. Se il podcast ti è piaciuto, iscriviti al canale per essere il primo informato della nostra prossima puntata, ed esprimi un apprezzamento e/o un commento. Nell'attesa del nostro prossimo episodio, segui la discussione su Twitter, #QuestionsInspireSolutions. A presto.