

## Η αναγκαιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ενόψει της έγκρισης των εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2

Η επικείμενη έγκριση κυκλοφορίας εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 δημιουργεί στην επιστημονική κοινότητα το εύλογο ερώτημα του κατά πόσο είναι αναγκαία η συνέχιση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στις οποίες κάποιοι συμμετέχοντες λαμβάνουν εικονικό εμβόλιο και οι υπόλοιποι το ενεργό εμβόλιο. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ιωάννης Ντάνασης**, **Πάνος Μαλανδράκης**, **Μαρία Γαβριατοπούλου** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) ανασκοπούν τα δεδομένα δημοσίευσης στο έγκριτο επιστημονικό περιοδικό The New England Journal of Medicine

(<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2033538>)

ομάδα ειδικών από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation) σχολιάζει την αναγκαιότητα συνέχισης των κλινικών μελετών που αφορούν εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2. Σύμφωνα με τους αρθρογράφους, η μεγάλη αποτελεσματικότητα των εμβολίων θα μας βοηθήσει να ελέγξουμε την πανδημία. Ταυτόχρονα, οι περιορισμένες ποσότητες κατά την αρχική διάθεσή τους κάνει δυνατή και ηθικά αποδεκτή την απρόσκοπτη συλλογή δεδομένων περαιτέρω αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Αυτή είναι απαραίτητη καθώς η μικρή περίοδος παρακολούθησης των εθελοντών των κλινικών δοκιμών φάσης III αφήνει προς το παρόν αναπάντητα ερωτήματα για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια των εμβολίων και για τη διάρκεια προστασίας που προσφέρουν. Παράλληλα, χρειαζόμαστε πληροφορίες για το πότε εξασθενεί η προστασία από το εμβόλιο και για το αν η εξασθένιση της προστασίας καθιστά τον οργανισμό πιο ευάλωτο στην μόλυνση, για το μέγεθος της προστασίας απέναντι στις κλινικά σοβαρές μορφές της νόσου, για συσχετίσεις του βαθμού προστασίας με την ηλικία ή με τα προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας. Ακόμη, είναι σημαντικό να αξιολογηθούν και τα μελλοντικά εμβόλια που θα καλύψουν μέρος των παγκόσμιων αναγκών. Σε αυτό το πλαίσιο, στις 6 Νοεμβρίου 2020 σε διαβούλευση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας συζητήθηκαν τα ερευνητικά δεδομένα που πρέπει να συλλεχθούν για να καθοριστούν οι συστάσεις που θα εξασφαλίσουν τους πρώτους πετυχημένους εμβολιασμούς και τη μετέπειτα βελτίωσή τους. Συμφωνήθηκε ότι πρέπει να συνεχιστούν οι υπάρχουσες και να ξεκινήσουν καινούριες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης μεταξύ εμβολίων και εικονικών φαρμάκων (placebo). Αυτή η πρόταση στηρίχθηκε σε γεγονότα όπως ότι τα εμβόλια παραμένουν υπό διαρκή αξιολόγηση σε ερευνητικά πρωτόκολλα, η διανομή τους είναι περιορισμένη και δεν υπάρχουν ακόμη οδηγίες για την χρήση τους από τους οργανισμούς δημόσιας υγείας. Επιπλέον, ήταν κοινός τόπος ότι οι μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες παρατήρησης μετά την διάθεση εμβολίων δεν θα μπορούσαν να δώσουν αξιόπιστα στοιχεία καθώς υπόκεινται σε περιορισμούς. Πιο αναλυτικά, οι εμβολιασμένοι και οι μη εμβολιασμένοι άνθρωποι θα διαφέρουν ως προς τον κίνδυνο έκθεσής τους σε λοίμωξη και σοβαρή ασθένεια λόγω των κυμαινόμενων ποσοστών μόλυνσεων και επειδή κατά τη διάρκεια των πρώτων φάσεων της ανάπτυξης εμβολίων, οι εμβολιασμένοι μπορεί να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο μόλυνσης. Επίσης, τυχαία γεγονότα μετά τον εμβολιασμό μπορεί να αποδοθούν λανθασμένα στο εμβόλιο και να διαδοθούν σκόπιμα από ομάδες που αντιτίθενται στον εμβολιασμό. Αντίθετα, οι μακροχρόνιες και με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

φάσης III μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τις αβεβαιότητες που υπάρχουν για τη διάρκεια της προστασίας και τις μακροπρόθεσμες παρενέργειες των εμβολίων. **Είναι σημαντικό να καθοριστούν οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και η προσφερόμενη προστασία ώστε να μειωθεί η διστακτικότητα απέναντι σε αυτά.** Εάν, λοιπόν, ένας σημαντικός αριθμός συμμετεχόντων παραμείνει στις τυφλά τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η συνέχιση της παρακολούθησής τους μέσα σε έναν πληθυσμό για τον οποίο δεν έχει χορηγηθεί άδεια χρήσης κάποιου εμβολίου θα μπορούσε να αποφέρει ευρήματα που θα ήταν δύσκολο να αποκτηθούν αξιόπιστα με οποιοδήποτε άλλο τρόπο. Γίνεται εμφανές ότι η έγκαιρη ανάπτυξη πειραματικών εμβολίων και η έγκρισή τους υπό συνθήκες έκτακτης ανάγκης ή παρόμοιων ρυθμιστικών μηχανισμών όπως προγράμματα πρώιμης πρόσβασης ή παρηγορητικής χρήσης πρέπει να συνδυαστεί με τη διατήρηση της τυφλής παρακολούθησης των συμμετεχόντων σε τρέχοντες ή μελλοντικές δοκιμές σύγκρισης με εικονικό φάρμακο (placebo) μέχρι να εγκριθεί η κυκλοφορία κάποιου εμβολίου. Καθώς εκατοντάδες εκατομμύρια άνθρωποι θα εμβολιαστούν κατά προτεραιότητα κατά του SARS-CoV-2, αναπόφευκτα ο εμβολιασμός θα συσχετιστεί με σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν εκδηλώθηκαν στις κλινικές μελέτες φάσης III που αριθμούν περίπου 40.000 συμμετέχοντες, από τους οποίους οι μισοί εμβολιάστηκαν. Απάντηση στα νέα ερωτήματα θα δώσουν δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό εμβόλιο, κατά τη διάρκεια της επείγουσας άδειας χρήσης ή αμέσως μετά τη γενική διάθεση του εμβολίου, όπου οι εθελοντές που θα λάβουν το εικονικό φάρμακο θα εμβολιαστούν με το αληθινό σκεύασμα δύο μήνες αργότερα. **Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι ο τελικός αντίκτυπος των εμβολίων COVID-19 μπορεί να εξαρτηθεί περισσότερο από τη συμμετοχή στον εμβολιασμό παρά από το μέγεθος της αποτελεσματικότητάς τους.** Δυσκολία στην εφαρμογή της παραπάνω πρότασης υπάρχει για όσα εμβόλια δεν έχουν φτάσει στην φάση III των κλινικών μελετών όταν διατεθούν τα πρώτα εμβόλια στον γενικό πληθυσμό κάποιων περιοχών. Η ανάπτυξη καινούριων εμβολίων, ειδικά αν προκύψουν ζητήματα ασφαλείας στα πρώτα, με χαρακτηριστικά όπως η εύκολη παραγωγή σε μεγάλη κλίμακα και οι μικρές απαιτήσεις συμμόρφωσης στον πρόγραμμα εμβολιασμού είναι επιθυμητή και απαιτεί την πραγματοποίηση κλινικών μελετών. Για παράδειγμα, ένα εμβόλιο με 70% αποτελεσματικότητα που χορηγείται σε μια δόση μπορεί να έχει μεγαλύτερη αξία από ένα εμβόλιο με 90% αποτελεσματικότητα που χορηγείται σε δύο δόσεις και έχει μεγαλύτερες προκλήσεις ως προς την ευρεία αποδοχή από τους πολίτες. Ειδικά οι χώρες με περιορισμένη ή καθόλου πρόσβαση σε ένα γνωστό αποτελεσματικό εμβόλιο θα μπορούσαν ηθικά να τις επιτρέψουν. **Συμπερασματικά, η συνέχιση των τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών φάσης III καθώς και η διενέργεια νέων παραμένουν οι πιο αποτελεσματικοί τρόποι για απόκτηση αξιόπιστων δεδομένων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εμβολίων.** Αυτές οι πρακτικές θα αύξαναν την πιθανότητα εντοπισμού πολλαπλών εμβολίων με ευνοϊκά προφίλ κινδύνου-οφέλους και θα μεγάλωναν την αποδοχή τους, ώστε να μπορέσουμε να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά την πανδημία COVID-19 σε παγκόσμια κλίμακα.