

Περίληψη της έκθεσης του FDA για το εμβόλιο BNT162b2 της Pfizer/BioNTech

Στις 20 Νοεμβρίου 2020, η Pfizer και η BioNTech υπέβαλαν αίτημα εξουσιοδότησης έκτακτης ανάγκης (EUA) στον FDA για το ερευνητικό εμβόλιο BNT162b2 με σκοπό την πρόληψη της COVID-19. Το αντιγόνο στο οποίο βασίζεται το εμβόλιο είναι η πρωτεΐνη-ακίδα του ιού SARS-CoV-2 που κωδικοποιείται από RNA και εγκοιλώνεται σε σχηματίζεται σε νανοσωματίδια λιπιδίων (LNPs). Η συμβουλευτική επιτροπή εμβολίων και συναφών βιολογικών προϊόντων του FDA συνεδρίασε στις 10 Δεκεμβρίου 2020 και τα συμπεράσματά της έγιναν διαθέσιμα στο κοινό, σε ένα αναλυτικό κείμενο 53 σελίδων (<https://www.fda.gov/media/144245/download>). Με βάση αυτή την εισήγηση ο FDA, εξέδωσε την πρώτη άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης (EUA) για το εμβόλιο αυτό. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης, Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Ιωάννης Ντάνας, Πάνος Μαλανδράκης, Μαρία Γαβριατοπούλου και Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα σημαντικότερα δεδομένα.

Σύνοψη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

Συνολικά, ο πληθυσμός της μελέτης που εκτιμήθηκε για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου στις μελέτες φάσης 2 & 3 περιλάμβανε 49,4% γυναίκες, 81,9% λευκούς, 9,8% Αφροαμερικανοί, 4,4% Ασιάτες και <3% από άλλες φυλετικές ομάδες ενώ 26,2% των συμμετεχόντων ήταν Ισπανόφωνοι / Λατίνοι. Το 21,4% των συμμετεχόντων ήταν > 65 ετών. Η διάμεση ηλικία ήταν 51 έτη, 21,38% ήταν >65 ετών και 4,3% >75 ετών. Τα συχνότερα αναφερόμενα υποκείμενα νοσήματα ήταν η παχυσαρκία (35,1%), ο διαβήτης (με και χωρίς χρόνιες επιπλοκές, 8,4%) και πνευμονική νόσος (7,8%). Γεωγραφικά, 76,7% των συμμετεχόντων ήταν από τις ΗΠΑ, 15,3% από την Αργεντινή, 6,1% από τη Βραζιλία και 2% από τη Νότια Αφρική. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν το εμβόλιο και αυτών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο, ήταν παρόμοια.

Αποτελεσματικότητα

Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν σε αυτό το αίτημα για χορήγηση EUA ήταν σύμφωνα με τις συστάσεις που διατυπώνονται στην οδηγία του FDA για την «Άδεια Έκτακτης Χρήσης για Εμβόλια για την Πρόληψη του COVID-19» και

πληρούν τα προκαθορισμένα κριτήρια επιτυχίας που καθορίζονται στο πρωτόκολλο.

Σε ανάλυση που έγινε στα μέσα Νοεμβρίου, μεταξύ 36.621 συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1: 1 είτε στο εμβόλιο ή σε εικονικό φάρμακο, και που συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό ανάλυσης αποτελεσματικότητας σύμφωνα με το πρωτόκολλο, χωρίς ενδείξεις λοίμωξης με τον SARS-CoV-2 μέχρι 7 ημέρες πριν και μετά την ολοκλήρωση του σχήματος εμβολιασμού, η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη επιβεβαιωμένης λοίμωξης COVID-19, που να διαγνωστική τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου ήταν 95%: διαπιστώθηκαν 8 περιπτώσεις COVID-19 στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο και 162 περιπτώσεις COVID-19 στην ομάδα που έλαβε το εικονικό εμβόλιο. Οι αναλύσεις υποομάδων για το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (την διάγνωση COVID-19) έδειξαν παρόμοιες εκτιμήσεις για την αποτελεσματικότητα σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, φύλα και φυλετικές ομάδες και συμμετέχοντες με υποκείμενα νοσήματα που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο σοβαρής COVID-19.

Στις προγραμματισμένες ενδιάμεσες και τελικές αναλύσεις, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου μετά από 7 ημέρες μετά τη 2^η δόση ήταν 95%, (95% CI 90,3-97,6) μεταξύ των συμμετεχόντων χωρίς προηγούμενη ένδειξη λοίμωξης SARS-CoV-2 και > 94% στην ομάδα των συμμετεχόντων με ή χωρίς προηγούμενη μόλυνση. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν σταθερά ισχυρά ($\geq 93\%$) σε διαφορετικές δημογραφικές υποομάδες. Η αποτελεσματικότητα κατά της σοβαρής COVID-19 μετά την πρώτη δόση ήταν 88,9% (95% CI 20,1-99,7), με εκτιμώμενη αποτελεσματικότητά του εμβολίου 75,0% (95% CI -152,6- 99,5) (1 περίπτωση COVID στην ομάδα του BNT162b2 και 4 περιπτώσεις στην ομάδα του placebo) έναντι σοβαρού COVID-19 που εμφανίστηκε τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη 2^η δόση.

Μεταξύ όλων των συμμετεχόντων (ανεξάρτητα από από την παρουσία στοιχείων μόλυνσης πριν ή κατά τη διάρκεια του σχήματος εμβολιασμού), 50 περιπτώσεις COVID-19 εμφανίστηκαν μετά την 1^η δόση στην ομάδα BNT162b2 σε σύγκριση με 275 περιπτώσεις στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, υποδεικνύοντας εκτιμώμενη αποτελεσματικότητα του εμβολίου 82% (95% CI: 75,6%- 86,9%) έναντι επιβεβαιωμένης COVID-19 που εμφανίστηκε μετά την 1^η δόση, με αποτελεσματικότητα του εμβολίου 52,4% (95% CI: 29,5%- 68,4%) μεταξύ της 1^{ης} δόσης και της 2^{ης} δόσης.

Η αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε μετά την 1^η δόση και πριν τη 2^η δόση, από μια post-hoc ανάλυση, δεν μπορεί να οδηγήσει σε συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα μιας μόνο δόσης του εμβολίου, επειδή ο χρόνος παρατήρησης περιορίζεται από το γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες έλαβαν μια δεύτερη δόση μετά από τρεις εβδομάδες, ενώ η

κλινική δοκιμή δεν είχε βραχίονα μίας δόσης ώστε να κάνει μια επαρκή τέτοια σύγκριση.

Οι δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας δείχνουν όφελος από το εμβόλιο στην πρόληψη σοβαρής COVID-19, στην πρόληψη της COVID-19 μετά την πρώτη δόση και στην πρόληψη της COVID-19 σε άτομα με προηγούμενη λοίμωξη SARS-CoV-2, όμως τα διαθέσιμα δεδομένα για αυτά τα αποτελέσματα δεν επιτρέπουν ισχυρά συμπεράσματα.

Ασφάλεια

Τα δεδομένα ασφάλειας από περίπου 38.000 συμμετέχοντες ηλικίας ≥ 16 ετών που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στο εμβόλιο ή σε εικονικό φάρμακο και μετά από διάμεση παρακολούθηση 2 μηνών μετά τη δεύτερη δόση δείχνουν ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, χωρίς να εντοπίζονται συγκεκριμένες ανησυχίες για την ασφάλεια που θα απέκλειαν την έκδοση άδειας ΕΥΑ.

Τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας από όλους τους συμμετέχοντες που εντάχθηκαν έως την 14η Νοεμβρίου 2020 (N = 43.252, όπου περιλαμβάνει και την μεταγενέστερη ένταξη επιπλέον εφήβων και ενηλίκων συμμετεχόντων), ήταν σύμφωνα με το προφίλ ασφάλειας από τους περίπου 38.000 συμμετέχοντες που είχαν την διάμεση παρακολούθηση 2 μηνών και επίσης δεν έθεσε συγκεκριμένα προβλήματα ασφάλειας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (84,1%), κόπωση (62,9%), κεφαλαλγία (55,1%), μυϊκός πόνος (38,3%), ρίγη (31,9%), πόνος στις αρθρώσεις (23,6%), πυρετός (14,2 %). Η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλή (<0,5%) χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (εμβόλιο έναντι placebo) ή μεταξύ των μελετών. Γενικά ήταν συχνότερες μετά τη 2^η δόση από ότι μετά την 1η δόση και ήταν γενικά λιγότερο συχνές στους συμμετέχοντες ηλικίας ≥ 55 ετών σε σύγκριση με τους νεότερους συμμετέχοντες.

Ο FDA διεξήγαγε ανεξάρτητη διερεύνηση των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών με επικέντρωση σε πιθανές επιπλοκές που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν διάφορες ασθένειες και καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών, νευρολογικών, φλεγμονωδών και αυτοάνοσων επιπλοκών. Υπήρξε μια μικρή αριθμητική αύξηση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που αντιπροσωπεύουν πιθανές αλλεργικές αντιδράσεις, καθώς περισσότεροι συμμετέχοντες ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με συμβάντα υπερευαισθησίας στην ομάδα εμβολίων (137 συμμετέχοντες, ποσοστό 0,63%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού

φαρμάκου (111 συμμετέχοντες, ποσοστό 0,51%). **Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.**

Οι αναφορές για λεμφαδενοπάθεια ήταν σημαντικά περισσότερες στην ομάδα του εμβολίου (64 περιπτώσεις) έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (6 περιπτώσεις), και σχετίζεται εύλογα με τον εμβολιασμό. **Αναφέρθηκαν 4 περιπτώσεις περιφερικής πάρεσης του προσωπικού νεύρου (παράλυση Bell) στην ομάδα του εμβολίου και καμμία στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.** Η παρατηρούμενη συχνότητα της αναφερόμενης παράλυσης του Bell στην ομάδα του εμβολίου είναι σύμφωνη με το αναμενόμενο ποσοστό στο γενικό πληθυσμό, αλλά ο FDA θα προτείνει παρακολούθηση για περιπτώσεις παράλυσης του Bell παράλληλα με την επέκταση του εμβολιασμού σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Θάνατοι: Συνολικά έξι θάνατοι καταγράφηκαν (2 στην ομάδα του εμβολίου και 4 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) μεταξύ 43.448 συμμετεχόντων (0,01%, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς από 29 Απριλίου 2020 (πρώτος συμμετέχων, πρώτη επίσκεψη) έως 14 Νοεμβρίου 2020 (διακοπή). Και οι δύο λήπτες εμβολίου που πέθαναν ήταν > 55 ετών. Ο πρώτος υπέστη καρδιακή ανακοπή 62 ημέρες μετά τον 2^ο εμβολιασμό και ο άλλος πέθανε από επιπλοκές αρτηριακής νόσου 3 ημέρες μετά τον 1^ο εμβολιασμό. Από τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο και κατέληξαν, τα αίτια ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου (n = 1), αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (n = 1) ή άγνωστες αιτίες (n = 2). Τρεις από τους τέσσερις θανάτους σημειώθηκαν στην ηλικιακή ομάδα > 55 ετών.

Μη θανατηφόρες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: Στο σύνολο των συμμετεχόντων στις μελέτες (συνολικά N = 43.448), τα ποσοστά των ατόμων που ανέφεραν τουλάχιστον μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 0,6% στην ομάδα του εμβολίου BNT162b2 και 0,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η πιο κοινή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια στην ομάδα του εμβολίου που ήταν αριθμητικά υψηλότερη από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν η σκωληκοειδίτιδα (0,04%), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (0,02%) και αγγειακό εγκεφαλικό (0,02%), και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου αριθμητικά υψηλότερο από ότι στο σκέλος εμβολίου ήταν πνευμονία (0,03%), κολπική μαρμαρυγή (0,02%) και συγκοπή (0,02%). Η σκωληκοειδίτιδα αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε 8 συμμετέχοντες στην ομάδα του εμβολίου και σε 4 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι περιπτώσεις θεωρήθηκαν άσχετες με τον εμβολιασμό από τους ερευνητές της μελέτης και η συχνότητα

τους δεν ήταν μεγαλύτερη από το αναμενόμενο στις δεδομένες ηλικιακές ομάδες. Ο FDA συμφώνησε ότι δεν υπάρχει σαφής υποψία ότι πράγματι σχετίζεται με το εμβόλιο.

Τρεις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στην ομάδα του εμβολίου θεωρήθηκαν από τον ερευνητή ότι σχετίζονται με τον εμβολιασμό: τραυματισμός ώμου, κοιλιακή αρρυθμία και λεμφαδενοπάθεια. Ο ερευνητής και ο χορηγός θεώρησαν ότι ο τραυματισμός στον ώμο σχετίζεται με την χορήγηση του εμβολίου. Κατά τη γνώμη του FDA, δύο από αυτά τα γεγονότα θεωρήθηκαν πιθανώς σχετιζόμενα με το εμβόλιο: ο τραυματισμός στον ώμο που πιθανώς σχετίζεται με τη χορήγηση εμβολίου ή με το ίδιο το εμβόλιο και η λεμφαδενοπάθεια (μασχαλαία αντίθετα προς το σημείο της ένεσης).

Αναλύσεις υποομάδων: Δεν υπήρξαν συγκεκριμένες ανησυχίες για την ασφάλεια σε αναλύσεις υποομάδων ανά ηλικία, φυλή, εθνικότητα, συννοσηρότητες ή προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2 και η εμφάνιση ανεπιθύμητων και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις υποομάδες ήταν γενικά παρόμοια με αυτές στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Χορήγηση

Το εμβόλιο Pfizer-BioNTech COVID-19 (αναφέρεται επίσης ως BNT162b2) χορηγείται ενδομυϊκά ως σειρά 2 δόσεων σε απόσταση 21 ημερών με δόση 30 μg έκαστη. Το εμβόλιο παρέχεται ως φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων (5 δόσεις) που περιέχει ένα κατεψυγμένο εναιώρημα (σε θερμοκρασία -80 ° C έως -60 ° C) του BNT162b2 που πρέπει να ξεπαγώσει και να αραιωθεί με 1,8 mL αποστειρωμένου χλωριούχου νατρίου 0,9%, επιτρέποντας πέντε Δόσεις των 0,3 mL. Το εμβόλιο είναι χωρίς συντηρητικά.

Προτεινόμενη χρήση στο πλαίσιο της άδειας EUA

Η προτεινόμενη ένδειξη και χρήση του εμβολίου βάσει της άδειας EUA είναι «για ενεργό ανοσοποίηση για την πρόληψη της COVID-19 που προκαλείται από το ιό SARS-CoV-2 σε άτομα ηλικίας 16 ετών και άνω».

Τεκμηριωμένα οφέλη από τη χρήση του εμβολίου

Τα γνωστά οφέλη του εμβολίου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο είναι:

- Μείωση του κινδύνου επιβεβαιωμένης COVID-19, τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη 2^η δόση
- Μείωση του κινδύνου επιβεβαιωμένης COVID-19 μετά την 1η και πριν από τη 2^η δόση
- Μείωση του κινδύνου επιβεβαιωμένης σοβαρής COVID-19 οποιαδήποτε στιγμή μετά την 1^η δόση

Το πρόγραμμα εμβολιασμού 2 δόσεων που καθορίστηκε από το πρωτόκολλο ήταν πολύ αποτελεσματικό στην πρόληψη της εμφάνισης COVID-19 επιβεβαιωμένης με PCR (μοριακό έλεγχο) τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση του σχήματος εμβολιασμού.

Τα ευρήματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν επίσης παρόμοια σε διάφορες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των φυλετικών και εθνοτικών μειονοτήτων, των συμμετεχόντων ηλικίας 65 ετών και άνω, και εκείνων με μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες καταστάσεις: παχυσαρκία, διαβήτης, υπέρταση και χρόνιες καρδιοπνευμονικές ασθένειες.

Παρόλο που είναι περιορισμένα, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα άτομα με προηγούμενη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο COVID-19 (δηλαδή, επανεμφάνιση) και μπορεί να ωφεληθούν από τον εμβολιασμό.

Μεταξύ των συμμετεχόντων χωρίς ένδειξεις COVID-19 πριν από τον εμβολιασμό, το εμβόλιο ήταν αποτελεσματικό στη μείωση του κινδύνου νόσησης από COVID-19 και σοβαρής COVID-19 μετά τη 1^η δόση. Λιγότερες σοβαρές περιπτώσεις παρατηρήθηκαν επίσης στους λήπτες του εμβολίου σε σχέση με τους αποδέκτες του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά την 1^η Δόση.

Τα ευρήματα μετά την 1^η δόση 1, δεν μπορούν να τεκμηριώσουν πιθανή αποτελεσματικότητα του εμβολίου μετά από εφάπαξ δόση, επειδή η περίοδος παρατήρησης περιορίζεται από το γεγονός ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες έλαβαν μια δεύτερη δόση τρεις εβδομάδες μετά την πρώτη.

Άγνωστα πιθανά οφέλη και παράμετροι αποτελεσματικότητας

Διάρκεια προστασίας: Καθώς οι ενδιάμεσες και τελικές αναλύσεις έχουν περιορισμένη διάρκεια παρακολούθησης, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η διάρκεια αποτελεσματικότητας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2 μηνών.

Αποτελεσματικότητα σε ορισμένους πληθυσμούς με υψηλό κίνδυνο σοβαρής COVID-19: Παρόλο που το ποσοστό των συμμετεχόντων σε υψηλό κίνδυνο σοβαρής COVID-19 είναι επαρκές για τη συνολική αξιολόγηση της ασφάλειας κατά την περίοδο παρακολούθησης μέχρι σήμερα, **το υποσύνολο ορισμένων ομάδων όπως ανοσοκατεσταλμένοι άτομα (π.χ., άτομα με HIV / AIDS) είναι πολύ μικρό για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα.**

Αποτελεσματικότητα σε άτομα που είχαν προηγουμένως μολυνθεί με SARS-CoV-2: Το κύριο τελικό σημείο αξιολογήθηκε σε άτομα χωρίς προηγούμενη ένδειξη της νόσου COVID-19 και πολύ λίγες περιπτώσεις επιβεβαιωμένης COVID-19 εμφανίστηκαν μεταξύ των συμμετεχόντων με ενδείξεις μόλυνσης πριν από τον εμβολιασμό (αν και περισσότερες περιπτώσεις εμφανίστηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα εμβολίων). Επομένως, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με το όφελος σε άτομα με προηγούμενη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα, αν και είναι περιορισμένα, **υποδηλώνουν ότι τα άτομα που είχαν μολυνθεί προηγουμένως μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο επανεμφάνισης COVID-19 (δηλαδή, επαναμόλυνσης) και θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τον εμβολιασμό.**

Αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς πληθυσμούς: Η εκπροσώπηση των παιδιατρικών συμμετεχόντων στον πληθυσμό της μελέτης είναι πολύ περιορισμένη για να αξιολογηθεί επαρκώς η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες κάτω των 16 ετών. **Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας από συμμετέχοντες ηλικίας 15 ετών και κάτω.** Αν και οι έφηβοι ηλικίας 16 έως 17 ετών συμπεριλήφθηκαν στη συνολική ανάλυση αποτελεσματικότητας, μόνο μία επιβεβαιωμένη περίπτωση COVID-19 αναφέρθηκε σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Ωστόσο, είναι βιολογικά λογικό να υποθέσουμε ότι η αποτελεσματικότητα σε ηλικίες 16 έως 17 ετών θα ήταν παρόμοια με την αποτελεσματικότητα σε νεότερους ενήλικες. Η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας συνεχίστηκε και μετά τις 14 Νοεμβρίου 2020 και ο Χορηγός έχει δηλώσει ότι θα είναι σε θέση να παρέχει πρόσθετα δεδομένα όταν αιτηθεί πλήρη αδειοδότηση.

Πως μπορεί να επηρεαστεί η μελλοντική αποτελεσματικότητα του εμβολίου από τα χαρακτηριστικά της πανδημίας, τις αλλαγές στον ιό και / ή τις πιθανές επιπτώσεις της λοίμωξης: Η ένταξη εθελοντών στην μελέτη πραγματοποιήθηκε κατά την περίοδο 27 Ιουλίου έως 14 Νοεμβρίου 2020, σε διάφορες γεωγραφικές τοποθεσίες. Η εξέλιξη των χαρακτηριστικών της πανδημίας, όπως

τα αυξημένα ποσοστά προσβολής, η αυξημένη έκθεση των διαφόρων υποπληθυσμών, καθώς και οι πιθανές αλλαγές στη μολυσματικότητα του ιού, οι αντιγονικά σημαντικές μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη S ή / και η επίδραση των λοιμώξεων ενδέχεται να περιορίσουν τη γενικευση των συμπεράσματος για την αποτελεσματικότητα με την πάροδο του χρόνου. Η συνεχής αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου μετά την έκδοση της ειδικής άδειας EUA ή / και τελική αδειοδότησης θα είναι κρίσιμη για την αντιμετώπιση αυτών των αβεβαιοτήτων.

Αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της ασυμπτωματικής μόλυνσης: Τα δεδομένα για την αξιολόγηση της επίδρασης του εμβολίου έναντι της ασυμπτωματικής λοίμωξης, όπως εκτιμάται με ανίχνευση του ιού και / ή ανίχνευση αντισωμάτων έναντι αντιγόνων (που δεν προκύπτουν μετά από τον εμβολιασμό), είναι περιορισμένα. Θα χρειαστούν πρόσθετες αξιολογήσεις για να εκτιμηθεί η επίδραση του εμβολίου στην πρόληψη ασυμπτωματικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από κλινικές δοκιμές και από τη χρήση του εμβολίου μετά την έγκριση.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της νόσου COVID-19: Η νόσος COVID-19 μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις και προς το παρόν δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί εάν το εμβόλιο θα έχει αντίκτυπο σε συγκεκριμένες μακροπρόθεσμες συνέπειες της COVID -19 σε άτομα που έχουν μολυνθεί παρά τον εμβολιασμό. Η αποδεδειγμένη υψηλή αποτελεσματικότητα έναντι της συμπτωματικής COVID-19 θα πρέπει να μεταφράζεται στη συνολική πρόληψη των σχετιζόμενων με την COVID-19 μακροπρόθεσμων επιπλοκών σε εμβολιασμένους πληθυσμούς, αν και είναι πιθανό οι ασυμπτωματικές λοιμώξεις να μην προλαμβάνονται τόσο αποτελεσματικά όσο οι συμπτωματικές λοιμώξεις και μπορεί επίσης να σχετίζονται με επακόλουθα που είτε εμφανίζονται αρκετά αργότερα είτε δεν έχουν διαγνωστεί ή δεν είναι εμφανείς τη στιγμή της μόλυνσης (π.χ. μυοκαρδίτιδα). Θα χρειαστούν πρόσθετες αξιολογήσεις για να εκτιμηθεί η επίδραση του εμβολίου στην πρόληψη των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της COVID-19, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από κλινικές δοκιμές και από τη χρήση του εμβολίου μετά την έγκριση.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου όσον αφορά στην θνησιμότητα: Θα χρειαζόταν μεγαλύτερος αριθμός ατόμων με υψηλό κίνδυνο νόσησης από COVID-19 και υψηλότερα ποσοστά προσβολής για να επιβεβαιωθεί η επίδραση του εμβολίου στην θνησιμότητα από την νόσο. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί επίσης

ότι τα εμβόλια έναντι άλλων λοιμώξεων (μη COVID, όπως π.χ. τα εμβόλια για την γρίπη) που είναι αποτελεσματικά κατά της νόσου ελαττώνουν και την θνησιμότητα που σχετίζεται με αυτές τις ασθένειες. Τα οφέλη όσον αφορά στην ελάττωση της θνησιμότητας θα πρέπει να αξιολογηθούν σε μεγάλες μελέτες παρατήρησης μετά την έγκριση.

Αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της μετάδοσης του SARS-CoV-2: Τα δεδομένα για την αξιολόγηση της επίδρασης του εμβολίου κατά της μετάδοσης του SARS-CoV-2 από άτομα που έχουν μολυνθεί παρά τον εμβολιασμό είναι περιορισμένα. Η αποδεδειγμένη υψηλή αποτελεσματικότητα έναντι της συμπτωματικής COVID-19 μπορεί να μεταφράζεται σε συνολική πρόληψη της μετάδοσης σε πληθυσμούς που έχουν αρκετά υψηλά ποσοστά εμβολιασμού. Όμως, εάν η αποτελεσματικότητα κατά της ασυμπτωματικής λοίμωξης είναι χαμηλότερη από την αποτελεσματικότητα κατά της συμπτωματικής λοίμωξης, τότε οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις σε συνδυασμό με μειωμένη χρήση μάσκας και κοινωνικών αποστάσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντική συνεχή μετάδοση. Θα χρειαστούν πρόσθετες αξιολογήσεις, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από κλινικές δοκιμές και από τη χρήση του εμβολίου μετά την έγκριση για την αξιολόγηση της επίδρασης του εμβολίου στην πρόληψη της διασποράς και μετάδοσης του ιού, ιδίως σε άτομα με ασυμπτωματική λοίμωξη.

Άγνωστοι κίνδυνοι παράμετροι ασφάλειας

Εγκυμοσύνη: Οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη και ήταν σε αναπαραγωγική ηλικία εξετάστηκαν για πιθανή κύηση πριν από κάθε εμβολιασμό. **Θετική δοκιμασία κύησης είχε ως αποτέλεσμα τον αποκλεισμό ή τη διακοπή από τον υπόλοιπο εμβολιασμό στην μελέτη.** Συνεχίζεται η συλλογή αποτελέσμων και δεδομένων για όλες τις αναφερόμενες εγκυμοσύνες που συμβαίνουν μετά τον εμβολιασμό ή πριν από τον εμβολιασμό και που δεν ανιχνεύθηκαν στις δοκιμασίες κύησης πριν από τον εμβολιασμό. Είκοσι τρεις εγκυμοσύνες αναφέρθηκαν έως την ημερομηνία της 14ης Νοεμβρίου 2020 (12 στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο, και 11 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη περιλαμβάνουν μια περίπτωση αυτόματης αποβολής και μια περίπτωση ατελούς αποβολής, και οι δύο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. **Τα αποτελέσματα του εμβολιασμού στην εγκυμοσύνη είναι κατά τα άλλα άγνωστα αυτήν τη στιγμή.**

Ασφάλεια σε ορισμένους υποπληθυσμούς: Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια του εμβολίου σε ορισμένες ομάδες πληθυσμού, όπως παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών, έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες και ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι πολύ σπάνιες ή που απαιτούν μεγαλύτερη παρακολούθηση: Μετά την έγκριση του εμβολίου, η χρήση σε μεγάλο αριθμό ατόμων μπορεί να αποκαλύψει πρόσθετα, δυνητικά λιγότερο συχνές και / ή πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν εντοπίστηκαν στον αρχικό πληθυσμό της μελέτης με σχεδόν 44.000 συμμετέχοντες και κατά την περίοδο παρακολούθησης μέχρι αυτή τη στιγμή. Η παρακολούθηση της ασφάλειας θα συνεχιστεί κατά την περίοδο μετά την έγκριση για την ανίχνευση πιθανών νέων ζητημάτων ασφαλείας. Ένας αριθμητικά μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων σκληροειδίτιδας εμφανίστηκε στην ομάδα του εμβολίου, αλλά δεν εμφανίστηκε συχνότερα από το αναμενόμενο στις δεδομένες ηλικιακές ομάδες και δεν δημιουργεί σαφή ανησυχία αυτή τη στιγμή για μια αιτιώδη σχέση με τον εμβολιασμό. Αν και η βάση δεδομένων ασφαλείας αποκάλυψε μια ανισορροπία των περιπτώσεων παράλυσης Bell (περιφερική πάρεση του προσωπικού νεύρου, 4 στην ομάδα του εμβολίου και καμία στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), η αιτιώδης σχέση είναι λιγότερο βέβαιη επειδή ο αριθμός των περιπτώσεων ήταν μικρός και όχι συχνότερος από τον αναμενόμενο στον γενικό πληθυσμό. Περαιτέρω προσπάθειες ανίχνευσης σήματος για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες θα συνεχιστούν με την ευρύτερη χρήση του εμβολίου.

Αυξημένης βαρύτητας νόσος μετά από εμβόλιο (Vaccine-enhanced disease): Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν κίνδυνο εμφάνισης αυξημένης βαρύτητας νόσου από το εμβόλιο, και αντίθετα υποδηλώνουν αποτελεσματικότητα κατά της σοβαρής νόσου εντός της διαθέσιμης περιόδου παρακολούθησης. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυξημένης βαρύτητα νόσου μετά από εμβόλιο με την πάροδο του χρόνου, που ενδεχομένως σχετίζεται με εξασθενημένη ανοσία, παραμένει άγνωστος και πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω σε συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές και σε μελέτες παρατήρησης που θα μπορούσαν να διεξαχθούν μετά από της αδειοδότηση.