

Αξιολόγηση των εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 μετά την έγκριση κυκλοφορίας τους

Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ εξέδωσε πρόσφατα άδεια έκτακτης χορήγησης για δύο εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 τα οποία έχουν περίπου 95% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη συμπτωματικών λοιμώξεων COVID-19 σε κλινικές δοκιμές φάσης 3, χωρίς σημαντικές παρενέργειες. Ακόμη, βρίσκονται σε εξέλιξη δοκιμές φάσης 3 για τα εμβόλια της Janssen και της AstraZeneca/Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης. Με τις συνεχώς αυξανόμενες μολύνσεις COVID-19, πρώιμα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες θα υπάρξουν σύντομα. Όλες οι δοκιμές συγκρίνουν τη συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής λοίμωξης μεταξύ της ομάδας που εμβολιάστηκε και μιας ομάδας ελέγχου με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, με την κυκλοφορία των εγκεκριμένων εμβολίων, μπορεί να γίνει δύσκολη η διεξαγωγή κλινικών μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο των επόμενων υποψήφιων εμβολίων. Είναι, λοιπόν, απαραίτητη η ανάπτυξη εναλλακτικών στρατηγικών για την αξιολόγηση αυτών των εμβολίων και τη σύγκριση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους με εκείνες των εγκεκριμένων σκευασμάτων. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Ιωάννης Ντάνας, Πάνος Μαλανδράκης, Μαρία Γαβριατοπούλου και Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα δεδομένα από τη δημοσίευση του Steven Joffe από το Πανεπιστήμιο της Φιλαδέλφεια στην Πενσυλβάνια των ΗΠΑ στο έγκριτο περιοδικό JAMA (Evaluating SARS-CoV-2 Vaccines After Emergency Use Authorization or Licensing of Initial Candidate Vaccines).

Πιθανές στρατηγικές για τη μελέτη μελλοντικών εμβολίων SARS-CoV-2

Ο πιο επιστημονικά αυστηρός τρόπος για τη μελέτη εμβολίων που δεν έχουν ακόμη υποβληθεί σε κλινικές δοκιμές είναι η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων, τυφλών κλινικών δοκιμών που συγκρίνουν τα εμβόλια με μάρτυρες εικονικού φαρμάκου. Έχει ζητηθεί η χρήση τέτοιων μελετών για την αξιολόγηση νέων υποψηφίων εμβολίων, καθώς και τη συνέχιση της συλλογής δεδομένων σχετικά με τα πρώιμα εμβόλια, ακόμη και αφού λάβουν έγκριση. Αυτή η στρατηγική μπορεί να είναι εφικτή για ένα σύντομο χρονικό διάστημα κατά τα αρχικά στάδια, όταν μόνο επιλεγμένες ομάδες του πληθυσμού, το προσωπικό της υγειονομικής περίθαλψης και οι ένοικοι των γηροκομείων, θα έχουν πρόσβαση στα εγκεκριμένα εμβόλια. Όμως, όταν τα εγκεκριμένα εμβόλια γίνουν διαθέσιμα σε ευρύτερες ομάδες με υψηλό κίνδυνο σοβαρής νόσησης, όπως τα ηλικιωμένα άτομα που ζουν στην κοινότητα και τα άτομα με συννοσηρότητες, ενδέχεται να μην είναι πλέον εφικτό ή ηθικό να συμπεριλαμβάνονται αυτά σε ελεγχόμενες δοκιμές με εικονικό φάρμακο. Δεδομένης της σημασίας της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του εμβολίου σε υποομάδες υψηλού κινδύνου, ο αποκλεισμός τους από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές θα μειώσει σημαντικά την αξία αυτών των δοκιμών.

Μια δεύτερη στρατηγική, την οποία εξετάζει ο FDA, είναι η χορήγηση πειραματικών εμβολίων σε ομάδες συμμετεχόντων και στη συνέχεια η λήψη αποφάσεων για την έγκριση αυτών των εμβολίων με βάση εναλλακτικούς δείκτες αποτελεσματικότητας όπως τα επίπεδα αντισωμάτων έναντι αντιγόνων του ιού SARS-CoV-2. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για να καθοριστεί τι συνιστά επικυρωμένο εναλλακτικό δείκτη

αποτελεσματικότητας ενός εμβολίου. Επιπλέον, ο καθορισμός της ασφάλειας, ο οποίος απαιτεί συγκριτικές δοκιμές με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, είναι εξίσου κρίσιμος. Έτσι, τουλάχιστον στο εγγύς μέλλον, οι δοκιμές που βασίζονται σε εναλλακτικούς δείκτες αποτελεσματικότητας δεν αποτελούν πραγματική επιλογή.

Μια τρίτη στρατηγική είναι η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων δοκιμών μεταξύ του νέου υποψήφιου εμβολίου με ένα εμβόλιο το οποίο είχε προηγουμένως λάβει άδεια έκτακτης ανάγκης ή πλήρη άδεια. Τέτοιες δοκιμές με χρήση μελέτης μη κατωτερότητας θα πιστοποιούν το νέο εμβόλιο ως αποτελεσματικό εάν η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής λοίμωξης COVID-19 ή άλλου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου δεν είναι υψηλότερη από την επίπτωση στην ομάδα σύγκρισης. Αυτές οι δοκιμές θα διευκολύνουν τις άμεσες συγκρίσεις ασφάλειας, θέμα με μεγάλο κοινωνικό ενδιαφέρον, μεταξύ του νέου εμβολίου και του κυκλοφορούντος. Η ερμηνεία τέτοιων μελετών θα απαιτεί την παραδοχή ότι οι εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας του συγκριτικού εμβολίου από προηγούμενες μελέτες ισχύουν και στην τρέχουσα δοκιμή. Εάν το ποσοστό μόλυνσης στη νέα ομάδα εμβολίων αποδειχθεί ότι δεν διαφέρει από το ποσοστό στην ομάδα σύγκρισης, λόγω της υψηλής αναφερόμενης αποτελεσματικότητας των εμβολίων Pfizer / BioNTech και Moderna, θα συμπεράνουμε ότι το νέο εμβόλιο είναι αποτελεσματικό ακόμη και χωρίς σύγκριση με ομάδα ελέγχου εικονικού φαρμάκου. Η πραγματοποίηση μιας τέτοιας μελέτης εξαρτάται άμεσα από τη συνεργασία μεταξύ των παρασκευαστών των εμβολίων, μια προϋπόθεση που θέτει υλικοτεχνικές και οικονομικές προκλήσεις.

Η τέταρτη στρατηγική, και αυτή που θα είναι πολύτιμη από επιστημονική άποψη και από άποψη δημόσιας υγείας, είναι μια δοκιμαστική πλατφόρμα πολλαπλών ομάδων εμβολίων που θα δοκιμάζει εγκεκριμένα εμβόλια μαζί με νέα μη εγκεκριμένα. Η δοκιμή, η οποία θα μπορούσε να διεξαχθεί υπό την αιγίδα της λειτουργίας Warp Speed, θα επιτρέπει άμεσες συγκρίσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ εγκεκριμένων και ερευνητικών (πειραματικών) εμβολίων. Τα μη εγκεκριμένα εμβόλια θα προστίθενται στην πλατφόρμα αφού ελεγχθούν για την ασφάλεια και την ανοσογονικότητά τους σε μικρότερες δοκιμές πρώιμης φάσης. Εάν αποδειχθεί στις ενδιάμεσες αναλύσεις ότι έχουν κατώτερη αποτελεσματικότητα ή υπάρξουν σημαντικές ανησυχίες για την ασφάλειά τους, έναντι των συγκρινόμενων εμβολίων αναφοράς, τα υποψήφια εμβόλια θα αποσύρονται από την πλατφόρμα. Αντίθετα, όταν θα είναι διαθέσιμα τα αρχικά δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, ο εμβολιασμός θα μπορεί να επεκταθεί σε παιδιά και άλλους πληθυσμούς που έχουν αποκλειστεί σε μεγάλο βαθμό από τις τρέχουσες δοκιμές φάσης 3. Προσαρμοστικοί σχεδιασμοί έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις που σχετίζονται με τη λοίμωξη COVID-19, όπως η αξιολόγηση θεραπευτικών παραγόντων για ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρή νόσο.

Πλεονεκτήματα μιας πλατφόρμας κλινικών δοκιμών

Μια δοκιμαστική πλατφόρμα που περιλαμβάνει τόσο εγκεκριμένες όσο και ερευνητικές ομάδες εμβολίων θα έχει πολλά οφέλη. Πρώτον, θα είναι ένας αποτελεσματικός μηχανισμός για την αξιολόγηση νέων εμβολίων ώστε να καθορίζονται οι διαθέσιμες εναλλακτικές λύσεις χωρίς τις δεοντολογικές επιφυλάξεις σχετικά με την ένταξη ατόμων σε ομάδες ελέγχου εικονικού φαρμάκου. Δεύτερον, θα επιτρέπει τη συγκριτική αξιολόγηση της ασφάλειας και

της αποτελεσματικότητας όχι μόνο των νέων εμβολίων αλλά και αυτών που έχουν προηγουμένως συγκριθεί μόνο με εικονικό φάρμακο. Τρίτον, ιδιαίτερα όταν η πρόσβαση σε εγκεκριμένα εμβόλια είναι περιορισμένη, άτομα που είναι πρόθυμα θα μπορούν να εγγραφούν στη δοκιμαστική πλατφόρμα και έτσι θα γίνει δυνατή η δημιουργία και η γρήγορη συλλογή κρίσιμων δεδομένων για τη δημόσια υγεία. Τέταρτον, η ομοσπονδιακή κυβέρνηση των ΗΠΑ θα αξιοποιεί την ουσιαστική επένδυση των φορολογουμένων στην ανάπτυξη εμβολίων και την υποδομή που έχει δημιουργήσει το Operation Warp Speed – συμπεριλαμβανομένου του δικτύου δοκιμών πρόληψης COVID-19 και ενός ενιαίου ανεξάρτητου πίνακα παρακολούθησης δεδομένων και ασφάλειας – για να ενθαρρύνει τους κατασκευαστές να συνεργαστούν και να διευκολύνει την εγγραφή μεγάλου αριθμού συμμετεχόντων που αντικατοπτρίζουν την ποικιλομορφία του πληθυσμού των ΗΠΑ.

Συμπεράσματα

Η ταχεία και, μέχρι σήμερα, πολύ επιτυχημένη ανάπτυξη εμβολίων για την πρόληψη της COVID-19 αποτελεί επιστημονικό θρίαμβο. Ταυτόχρονα, παραμένει η ανάγκη ανάπτυξης νέων εμβολίων, μερικά από τα οποία μπορεί να είναι προτιμότερα για λόγους ασφαλείας, αποτελεσματικότητας, πλεονεκτημάτων σε συγκεκριμένη υποομάδα πληθυσμού ή υλικοτεχνικής υποστήριξης, ως εναλλακτικές λύσεις σε σχέση με εκείνα που έχουν εγκριθεί για πρώτη φορά ή έχουν λάβει άδεια. Ωστόσο, η ύπαρξη εξαιρετικά αποτελεσματικών, ασφαλών εμβολίων που έχουν λάβει έγκριση ή έγκριση έκτακτης ανάγκης από τον FDA θα δυσχεραίνει την αξιολόγηση των επόμενων εμβολίων. Μια δοκιμαστική πλατφόρμα που παρέχει δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ερευνητικών εμβολίων, ενώ παράλληλα επιτρέπει τη συγκριτική αξιολόγηση εγκεκριμένων εμβολίων ίσως είναι η απάντηση στον παραπάνω προβληματισμό.