

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



ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρύτανη ΕΚΠΑ

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

Η αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε μετά την 1η δόση και πριν τη 2η 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 EUA.

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

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (84,1%), κόπωση (62,9%), κεφαλαγία (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 2η δόση από ό,τι μετά την 1η δόση και ήταν γενικά λιγότερο συχνές στους συμ-

μετέχοντες 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 καμία στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η παρατηρούμενη συχνότητα της αναφερόμενης παράλυσης του Bell στην ομάδα του εμβολίου είναι σύμφωνη με το αναμενόμενο ποσοστό στον 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 2ο εμβολιασμό και ο άλλος πέθανε από επιπλοκές αρτηριακής νόσου 3 ημέρες μετά τον 1ο 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 ό,τι 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 ό,τι 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 συχνότητά 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 τη 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.

Η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι αποτελεσματική σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με COVID-19

Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ιωάννης Ντάνας, Πάνος Μαλανδράκης, Μαρία Γαβριατοπούλου και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα αποτελέσματα της πρόσφατης δημοσίευσης των John H Stone και συνεργατών που δημοσιεύτηκαν στις 10 Δεκεμβρίου 2020 στο έγκριτο περιοδικό The New England Journal of Medicine «Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19» DOI: 10.1056/NEJMoa2028836. Η μελέτη ερευνά την αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης, ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με COVID-19 που δεν λαμβάνουν αναπνευστική υποστήριξη με μηχανικό αερισμό. Πραγματοποιήθηκε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με επιβεβαιωμένο σοβαρό σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, υπερφλεγμονώδεις καταστάσεις και τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα σημεία: Πυρετός (θερμοκρασία σώματος >38°C), πνευμονικά διηθήματα ή ανάγκη για παροχή συμπληρωματικού οξυγόνου προκειμένου να διατηρηθεί ένας κορεσμός οξυγόνου μεγαλύτερος από 92%. Οι ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο σε αναλογία 2:1 για να λάβουν την ενδεχόμενη θεραπεία συν μία δόση είτε τοσιλιζουμάμπης (8 mg ανά κιλόγραμμο σωματικού βάρους) είτε εικονικού φαρμάκου. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης όσον αφορά στο ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν διασωλήνωση ή απεβίωσαν. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η κλινική επιδείνωση και η διακοπή του συμπληρωματικού οξυγόνου μεταξύ των ασθενών που το χρειαζόνταν κατά την έναρξη της μελέτης. Συνολικά συμμετείχαν 243 ασθενείς στη μελέτη - 141 (58%) ήταν άνδρες και 102 (42%) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν τα 59,8 έτη (εύρος 21,7 έως 85,4 έτη) και το 45% των ασθενών ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι. Ο σχετικός κίνδυνος για διασωλήνωση ή θάνατο στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου ήταν 0,83 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,38 έως 1,81) και η αναλογία κινδύνου για επιδείνωση της νόσου ήταν 1,11 (95% [CI]: 0,59 έως 2,10). Στις 14 ημέρες από την ένταξη στη μελέτη, η κλινική εικόνα επιδεινώθηκε στο 18,0% των ασθενών στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και στο 14,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, ο διάμεσος χρόνος έως τη διακοπή του συμπληρωματικού οξυγόνου ήταν 5,0 ημέρες (95%CI, 3,8 έως 7,6) στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και 4,9 ημέρες (95%CI, 3,8 έως 7,8) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Παράλληλα, το 24,6% των ασθενών στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και το 21,2% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εξακολουθούσαν να λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο. Οι ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη είχαν λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συμπερασματικά, η κλινική μελέτη «BACC Bay Tocilizumab Trial» έδειξε ότι η τοσιλιζουμάμπη δεν ήταν αποτελεσματική ως προς την πρόληψη της διασωλήνωσης ή του θανάτου σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 μέτριας βαρύτητας.

