

Εμβόλιο της Οξφόρδης/AstraZeneca, αποτελέσματα και προβληματισμοί



ΤΟΥ
**ΘΑΝΟΥ
ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,**
πρύτανη ΕΚΠΑ

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα πρώτα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές για το εμβόλιο που αναπτύχθηκε από το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης στο Ηνωμένο Βασίλειο και το φαρμακευτικό γίγαντα Astra Zeneca, ένα από τα πολυαυαμενόμμενα εμβόλια για την COVID-19. Οι καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ευστάθιος Καστρίτης και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών για το εμβόλιο. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά αποτελέσματα όμως γενούν και προβληματισμούς. Συνοπτικά, βρέθηκε ότι κατά μέσο όρο ήταν 70% αποτελεσματικό σε μια προκαταρκτική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης φάσης III, που ανακοινώθηκαν σε δελτίο τύπου στις 23 Νοεμβρίου. Ωστόσο, η ανάλυση βρήκε μια διαφορά στην αποτελεσματικότητα, ανάλογα με την ποσότητα εμβολίου που χορηγήθηκε. Η χορήγηση δύο πλήρων δόσεων σε διάστημα ενός μήνα φαίνεται ότι ήταν 62% αποτελεσματική, όμως, οι συμμετέχοντες που έλαβαν μια χαμηλότερη ποσότητα εμβολίου στην πρώτη δόση και στη συνέχεια την πλήρη ποσότητα στη δεύτερη δόση ήταν 90% λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν COVID, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Την περασμένη εβδομάδα, η Pfizer και η BioNTech ανέφεραν ότι το εμβόλιό τους που βασίστηκε σε τεχνολογία mRNA ήταν 95% αποτελεσματικό και μια ενδιάμεση ανάλυση του εμβολίου mRNA της Moderna έδειξε επίσης παρόμοια αποτελεσματικότητα. Οι ερευνητές βέβαια σαφώς προειδοποιούν ότι δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθούν απευθείας συγκρίσεις των διαφορετικών εμβολίων. Οι διαφορές στα τελευταία αποτελέσματα όμως δείχνουν ότι ακόμα απαιτούνται περισσότερα δεδομένα από τις τρέχουσες δοκιμές αποτελεσματικότητας, ενώ υπάρχει πολύς δρόμος προτού ολοκληρωθεί η συλλογή όλων των δεδομένων, η δημοσιοποίηση και η πλήρης δημοσίευσή τους. Το εμβόλιο της Οξφόρδης/AstraZeneca κατασκευάζεται από έναν «αδενοϊό», σαν αυτούς που προκαλούν το κοινό κρυολόγημα, που απομονώθηκε από χιμπατζήδες και τροποποιήθηκε έτσι ώστε να μην αναπαράγεται πλέον στα κύτταρα. Όταν εγχέεται, το εμβόλιο δίνει «πληροφορίες» στα ανθρώπινα κύτταρα ώστε αυτά να παράγουν την πρωτεΐνη-ακίδα του SARS-CoV-2 που είναι ο κύριος στόχος του ανοσοποιητικού συστήματος κατά των κορονοϊών. Το εμβόλιο εισήλθε σε δοκιμές αποτελεσματικότητας φάσης III πριν από τα άλλα εμβόλια όπως της Pfizer και της Moderna, και οι κλινικές δοκιμές συνεχίζονται στις Ηνωμένες Πολιτείες, τη Νότια Αφρική, την Ιαπωνία και τη Ρωσία. Η ανάλυση που ανακοινώθηκε στις 23 Νοεμβρίου, βασίζεται σε 131 περιπτώσεις COVID-19 που διαγνώστηκαν μεταξύ περισσότερων από 11.000 συμμετεχόντων στις κλινικές δοκιμές που έγιναν στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Βραζιλία, έως τις 4 Νοεμβρίου. Συνολικά, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το εμβόλιο, χορηγούμενο σε δύο δόσεις είχε αποτελεσματικότητα 70%, όταν μετρήθηκε δύο εβδομάδες μετά τη λήψη της δεύτερης δόσης. Αλλά αυτός ο αριθμός είναι ο μέσος όρος των ποσοστών αποτελεσματικότητας 62% και 90% από τα δύο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα του εμβολίου. Σύμφωνα με ορισμένους ειδικούς το 90% είναι «αρκετά καλό», αλλά το 62% για το δεύτερο δοσολογικό σχήμα «δεν είναι τόσο εντυπωσιακό». Μια από τις προτεραιότητες για τους ερευνητές είναι να κατανοήσουν γιατί το εμβόλιο φαίνεται να είχε πολύ καλύτερη απόδοση με χαμηλότερη πρώτη

δόση. Μία εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι η κλινική δοκιμή μπορεί να μην ήταν αρκετά μεγάλη (δεν είχε δηλαδή αρκετή στατιστική ισχύ) για να μπορεί να μετρήσει τη διαφορά μεταξύ των δύο δοσολογικών σχημάτων και οι διαφορές αυτές θα εξαφανιστούν μόλις εντοπιστούν περισσότερες περιπτώσεις COVID-19. Τα καλύτερα αποτελέσματα του σχήματος «μισή πρώτη δόση - πλήρης δεύτερη δόση» βασίστηκαν σε δεδομένα από 2.741 συμμετέχοντες στη δοκιμή, ενώ το λιγότερο αποτελεσματικό σκέλος «πλήρης πρώτη δόση - πλήρης δεύτερη δόση» περιλάμβανε 8.895 εθελοντές. Όμως, το δελτίο τύπου δεν διευκρίνισε σε ποιες ομάδες ανιχνεύθηκαν τα κρούσματα της COVID-19. Έτσι, ορισμένοι επιδημιολόγοι εκτιμούν ότι με βάση τα δεδομένα, θα μπορούσε τελικά και στην ομάδα με το σχήμα «μισή δόση - πλήρης δόση» το εμβόλιο να μπορούσε τελικά να έχει επίσης αποτελεσματικότητα κοντά στο 66%. Ερευνητές που συμμετέχουν και στην ανάπτυξη του εμβολίου αυτού, έχουν δύο βασικές θεωρίες για την πιθανή καλύτερη αποτελεσματικότητα με τη χαμηλότερη πρώτη δόση και πως μπορεί αυτή να οδηγήσει σε καλύτερη προστασία έναντι της COVID-19. Έτσι, είναι πιθανό οι χαμηλότερες δόσεις του εμβολίου να είναι πιο αποτελεσματικές στη διέγερση του υποσυνόλου των κυττάρων του ανοσοποιητικού που ονομάζονται Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία υποστηρίζουν την παραγωγή αντισωμάτων. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι η απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του ιού (του αδενοϊού του χιμπατζή). Το εμβόλιο προκαλεί ανοσολογική απόκριση όχι μόνο απέναντι στην πρωτεΐνη-ακίδα SARS-CoV-2, αλλά και σε συστατικά του ιικού φορέα. Είναι πιθανό η πλήρης πρώτη δόση να αμβλύνει αυτήν την αντίδραση. Οι ερευνητές θα εξετάσουν επίσης την αντίδραση του ανοσοποιητικού και την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του ιού του χιμπατζή, ώστε να κατανοήσουν αυτό το πιθανό φαινόμενο. Σύμφωνα με ερευνητές που έχουν ασχοληθεί με τους αδενοϊούς και τη χρήση τους σε εμβόλια αυτή είναι μια εύλογη πιθανή εξήγηση, ενώ τα αποτελέσματα αυτά είναι σε σχετική συμφωνία με παλιότερα αποτελέσματα με εμβόλια αδενοϊού σε ποντίκια. Σε αυτά είχε διαπιστωθεί ότι μια χαμηλή πρώτη δόση είχε σαν αποτέλεσμα καλύτερη προστασία από ό,τι μια υψηλότερη πρώτη δόση σε ένα εμβόλιο δύο δόσεων. Οι ερευνητές αυτοί πιστεύουν ότι αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μια χαμηλότερη πρώτη δόση οδηγεί ταχύτερα στη δημιουργία ανοσοκυττάρων «μήμηνας» που ενεργοποιούνται από την ενίσχυση της δεύτερης δόσης. Επίσης, θεωρούν ότι μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ των δύο δόσεων θα μπορούσε επίσης να επιτύχει το ίδιο αποτέλεσμα. Εν τω μεταξύ, η Astra Zeneca ελπίζει να συγκεντρώσει περισσότερα δεδομένα σχετικά με την καλύτερη δοσολογία για το εμβόλιο. Η εταιρεία έχει μέχρι στιγμής χορηγήσει το εμβόλιο σε περίπου 10.000 συμμετέχοντες στις ΗΠΑ στο πλαίσιο της δοκιμής αποτελεσματικότητας, η οποία όμως τέθηκε προσωρινά σε αναστολή για περισσότερο από έναν μήνα το καλοκαίρι, καθώς ήταν υπό διερεύνηση μια πιθανή νευρολογική επιπλοκή σε έναν συμμετέχοντα. Η εταιρεία τώρα σκοπεύει να ρωτήσει τις ρυθμιστικές αρχές εάν μπορεί να τροποποιήσει τη δοκιμή ώστε να συμπεριλάβει το πιο αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα, αυτό δηλαδή της «χαμηλής πρώτης δόσης - πλήρους δεύτερης δόσης». Ενώ το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης και η Astra Zeneca προσπαθούν να κατανοήσουν τα δεδομένα της κλινικής δοκιμής τους και συγκεντρώνουν περισσότερα, υπάρχουν ορισμένοι επιπλέον λόγοι αισιοδοξίας σε άλλες πτυχές της απόδοσης του εμβολίου. Έτσι, κανένας συμμετέχων που έλαβε το εμβόλιο δεν νοσηλεύτηκε ή ανέπτυξε σοβαρή COVID, γεγονός που υποδηλώνει ότι το εμβόλιο μπορεί να κάνει καλή δουλειά αποτρέποντας σοβαρές λοιμώξεις. Υπήρξαν επίσης ενδείξεις ότι το εμβόλιο μπορεί να εμποδίσει τους ανθρώπους να μεταδώσουν τον ιό, ακόμη και αν δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Στο σκέλος της δοκιμής, στο Ηνωμένο Βασίλειο ορισμένοι συμμετέχοντες έκαναν τακτικά έλεγχο για SARS-CoV-2, ακόμη και αν δεν παρουσίαζαν συμπτώματα.



Οι διαφορές στα ποσοστά μόλυνσης μεταξύ ατόμων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και του εμβολίου της Οξφόρδης υποδηλώνουν ότι το εμβόλιο εμποδίζει τη μετάδοση, λένε οι ερευνητές της μελέτης (οι κλινικές δοκιμές της Pfizer και της Moderna έλεγξαν μόνο άτομα που εμφάνισαν συμπτώματα). Ακόμα και με ένα ερωτηματικό σχετικά με την αποτελεσματικότητά του, το εμβόλιο της Οξφόρδης-AstraZeneca μπορεί να έχει ευρύτερη διάδοση από ό,τι άλλα εμβόλια έναντι της COVID-19. Το εμβόλιο αυτό είναι σταθερό σε θερμοκρασίες ψυγείου, σε αντίθεση με το εμβόλιο της Pfizer/BioNtech, το οποίο πρέπει να φυλάσσεται στους -70°C έως και ώρες πριν από τον εμβολιασμό. Επιπλέον, το εμβόλιο μπορεί να είναι διαθέσιμο νωρίτερα, σε σχέση με άλλα εμβόλια και σε μεγάλες ποσότητες. Η AstraZeneca εκτιμά ότι θα έχει ετοιμάσει 200 εκατομμύρια δόσεις παγκοσμίως μέχρι τα τέλη του 2020 και έχει ικανότητα παραγωγής 100 έως 200 εκατομμυρίων δόσεων τον μήνα μόλις αυξηθεί η παραγωγή. Σύμφωνα με ειδικούς η μάχη μεταξύ όλων αυτών των εμβολίων θα αφορά σε μεγάλο βαθμό και την εφοδιαστική αλυσίδα (logistics) των διαφορετικών εμβολίων.

Ηθικές και επιστημονικές θεωρήσεις σχετικά με την πρώιμη έγκριση και ευρεία διάθεση εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2

Οι πρόσφατες ανακοινώσεις των ιδιαίτερα θετικών πρώιμων αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών με εμβόλια που βασίζονται στο mRNA έναντι του SARS-CoV-2 είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικές και ουσιαστικά σηματοδότησαν την έναρξη των διαδικασιών ελέγχου από τις ρυθμιστικές αρχές με στόχο τη χορήγηση επιταχυνόμενης έγκρισης κυκλοφορίας. Ωστόσο, σε πρόσφατο άρθρο τους στο έγκριτο περιοδικό Annals of Internal Medicine (Ethical and Scientific Considerations Regarding the Early Approval and Deployment of a COVID-19 Vaccine, <https://doi.org/10.7326/M20-7357>) οι Dal-Re και συνεργάτες επιστούν την προσοχή στην ανάγκη διασφάλισης της επιστημονικής εγκυρότητας και της κοινωνικής αξίας. Η επιστημονική εγκυρότητα αναφέρεται στην ισορροπία μεταξύ οφέλους και παρενεργειών, ενώ η κοινωνική αξία έγκειται στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόληψη της λοίμωξης COVID-19. Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ελένη Κορομπόκη, Ιωάννης Ντάνας και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα κυριότερα σημεία της δημοσίευσής. Συνολικά, βρίσκονται σε εξέλιξη 5 μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης 3 στον Δυτικό Κόσμο που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 ως προς την πρόληψη της COVID-19. Η εκτιμώμενη διάρκεια κάθε μελέτης είναι τα 2 έτη. Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων

και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχουν θέσει το όριο της επιθυμητής αποτελεσματικότητας του εμβολίου στο 50%. Πρακτικά αυτό μπορεί να επιτευχθεί εάν στην ομάδα που λαμβάνει το εμβόλιο παρατηρηθούν 50 περιπτώσεις COVID-19 σε σύγκριση με 100 περιπτώσεις στην ομάδα που λαμβάνει το εικονικό εμβόλιο. Ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων επίσης μπορεί να ξεκινήσει τη διαδικασία αξιολόγησης για πιθανή επιταχυνόμενη έγκριση για επείγουσα χορήγηση με την κατάθεση δεδομένων ασφαλείας διάρκειας 2 μηνών. Ωστόσο, η πιθανή πρώιμη έγκριση μπορεί να θέσει σοβαρά έως και ανυπέρβλητα εμπόδια στη συλλογή μακροπρόθεσμων δεδομένων. Η δυνατότητα λήψης ενός εγκεκριμένου αποτελεσματικού εμβολίου είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει τους συμμετέχοντες σε μια κλινική μελέτη που δεν έχουν νοσήσει από COVID-19 να τερματίσουν τη συμμετοχή τους στη μελέτη προκειμένου να μάθουν εάν έλαβαν το ενεργό ή το εικονικό εμβόλιο, ώστε να εμβολιαστούν με το εγκεκριμένο πλέον εμβόλιο. Εάν οι περισσότεροι συμμετέχοντες σε μια κλινική μελέτη προχωρήσουν σε κάτι τέτοιο, τότε η μελέτη ουσιαστικά τερματίζεται πρόωρα και δεν θα είναι δυνατή η συλλογή δεδομένων ασφαλείας μακροπρόθεσμα, καθώς και ο προσδιορισμός της διάρκειας της προστασίας που παρέχει το εμβόλιο και την κινητική της ανοσιακής απάντησης που προκαλεί στον οργανισμό. Και αυτά τα στοιχεία είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τα εμβόλια που βασίζονται στην τεχνολογία του mRNA, καθώς δεν υπάρχουν εγκεκριμένα εμβόλια τέτοιου είδους για άλλες λοιμώξεις του ανθρώπου. Παράλληλα, η έγκριση ενός εμβολίου ουσιαστικά μεταβάλλει τα standards στον σχεδιασμό των κλινικών μελετών. Υπό αυτό το πρίσμα, η επιστημονική προσπάθεια θα στραφεί από τις μελέτες ανωτερότητας του εμβολίου έναντι ενός εικονικού εμβολίου σε μελέτες μη-κατωτερότητας ενός εμβολίου έναντι του αρχικά εγκεκριμένου. Λιγότερο σαφής είναι η μοίρα των τρεχουσών κλινικών μελετών που τυχαίοποιούν τους εθελοντές να λάβουν ενεργό ή εικονικό εμβόλιο. Εφόσον κάποιος έχει τη δυνατότητα να εμβολιαστεί με ένα αποτελεσματικό και ασφαλές εμβόλιο, θα έχει πολύ μικρό κίνητρο να συμμετέχει σε μια κλινική μελέτη όπου είναι πιθανό να λάβει εικονικό εμβόλιο ή ένα εμβόλιο με αμφίβολη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Συμπερασματικά, δεδομένης της παγκόσμιας επιδημιολογικής πορείας της πανδημίας COVID-19, η επιταχυνόμενη έγκριση εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 θεωρείται μάλλον δεδομένη με στόχο την αναχαίτιση της πανδημίας και των πολυεπίπεδων επιπτώσεών της. Η διασφάλιση της επιστημονικής εγκυρότητας και της κοινωνικής αξίας των εμβολίων πρέπει να συνεχίσει να αποτελεί προτεραιότητα και μακροπρόθεσμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφαλείας να συνεχίσουν να συλλέγονται σε κάθε περίπτωση.

