

• ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ COVID-19

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εμβολίου της Οξφόρδης



ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρύτανη ΕΚΠΑ

Ο ιατρός 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 δημοσίευσης των M. Voysey και συνεργατών στο περιοδικό The Lancet στις 8 Δεκεμβρίου 2020 (Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK). Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα βασίζονται σε δεδομένα δύο από τις 4 κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη με το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19, σε Ηνωμένο Βασίλειο και Βραζιλία. Συνολικά, συμπεριλήφθησαν 11.636 εθελοντές με διάστημα παρακολούθησης περίπου 4 μηνών. Οι περισσότεροι (10.218, 88%) είχαν ηλικίες 18-55 ετών, ήταν λευκοί (9.625, 83%) και γυναίκες (7045, 61%). Δεν αναφέρθηκαν νοσηλείες σχετιζόμενες με COVID-19 μεταξύ όσων έλαβαν το εμβόλιο, ενώ 10 εθελοντές που δεν έλαβαν το ενεργό εμβόλιο νοσηλεύτηκαν λόγω COVID-19. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό των περιπτώσεων COVID-19 μετά από 14 ημέρες από τη δεύτερη δόση του εμβολίου. Συνολικά, η αποτελεσματικότητα ήταν 70,4% - καταγράφηκαν 30 περιπτώσεις COVID-19 μεταξύ 5.807 (0,5%) συμμετεχόντων που έλαβαν το εμβόλιο και 101 περιπτώσεις μεταξύ 5.829 συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου (1,7%). Αξίζει να σημειωθεί ότι στους εθελοντές που έλαβαν δύο πλήρεις δόσεις του εμβολίου η αποτελεσματικότητα ήταν 62%, ενώ σε όσους έλαβαν μια μισή δόση και μια πλήρη δόση του εμβολίου η αποτελεσματικότητα ήταν 90%. Όταν η αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο ομάδων συγκρίθηκε στις 21 ημέρες μετά την πρώτη πλήρη δόση, δεν ανεδείχθη διαφορά, το οποίο υποδηλώνει ότι ακόμα και 1 δόση εμβολίου προσφέρει τουλάχιστον βραχυπρόθεσμη προστασία. Όσον αφορά στην πρόληψη ασυμπτωματικών λοιμώξεων COVID-19, δηλαδή την ανίχνευση του ιού σε ρινοφαρυγγικό επίχρισμα στο πλαίσιο περιοδικών εξετάσεων που υποβάλλονταν οι εθελοντές, αλλά χωρίς συμπτωματολογία, το εμβόλιο φαίνεται να προσφέρει κάποιου βαθμού προστασία, αλλά περαιτέρω δεδομένα είναι απαραίτητα για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Δεδομένα ασφαλείας συλλέχθηκαν από 12.174 εθελοντές που έλαβαν το εμβόλιο και από 11.879 εθελοντές που δεν έλαβαν το ενεργό εμβόλιο. Δεν καταγράφηκαν θάνατοι σχετιζόμενοι με το εμβόλιο. Συνολικά, περιεγράφηκαν 175 συμβάματα: 84 στην ομάδα που έλαβε το εμβόλιο και 91 στην ομάδα ελέγχου. Ένας ασθενής εμφάνισε εγκάρσια μυελίτιδα μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης του εμβολίου (τελικά όμως αυτό το σύμπτωμα αποδόθηκε σε ιδιοπαθή απομυελίνωση του νωτιαίου μυελού), ένας ασθενής εμφάνισε αιμολυτική αναιμία (αλλά απεδείχθη ότι ανήκει στην ομάδα ελέγχου) και ένας ασθενής που έλαβε το εμβόλιο εμφάνισε πυρετό άνω των 40 οC. Αναφέρθηκαν δύο ακόμα επεισόδια εγκάρσιας μυελίτιδας που δε θεωρήθηκαν τελικά σχετιζόμενα με το εμβόλιο: Ένα 10 ημέρες μετά τη χορήγηση, σε ασθενή με προϋπάρχουσα σκλήρυνση κατά πλάκας και ένα σε ασθενή στην ομάδα ελέγχου, 68 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Τα περιστατικά αυτά οδήγησαν στην προσωρινή διακοπή της μελέτης

και όλοι οι ασθενείς έχουν αναρρώσει ή βρίσκονται σε φάση ανάρρωσης. Στα θετικά της μελέτης αυτής συμπεριλαμβάνεται το μεγάλο δείγμα, ο διπλός τυφλός τυχαίοποιημένος σχεδιασμός της μελέτης, η συμμετοχή στη μελέτη διαφορετικών εθνικοτήτων και φυλών και η αξιολόγηση της ασφάλειας σε όλους τους συμμετέχοντες. Στους περιορισμούς της μελέτης συνηγορείται ότι λιγότερο από 4% των συμμετεχόντων ήταν άνω των 70 ετών, κανείς εθελοντής άνω των 55 ετών δεν έλαβε τον συνδυασμό με τη μεικτή δόση και οι εθελοντές με συνοσηρότητες ήταν σχετικά λίγοι. Η ετερογένεια στα δοσολογικά επίπεδα που χορηγήθηκαν ήταν τυχαία, αλλά ανέδειξε ένα δυνητικά πολύ αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης είναι μεν ενθαρρυντικά, αλλά είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω αναλύσεις με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών, καθώς και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του εμβολίου σε ηλικιωμένους και εγκύους. Η εμπιστοσύνη της επιστημονικής κοινότητας και της κοινής γνώμης σε οποιοδήποτε εμβόλιο έναντι του SARS-CoV-2 θα είναι καθοριστικής σημασίας για την επιτυχία του.

Εμβόλια και θεραπείες που βρίσκονται σε προχωρημένες φάσεις κλινικής ανάπτυξης

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) ανασκοπούν τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 και τις θεραπευτικές προσεγγίσεις έναντι της COVID-19 που βρίσκονται υπό αξιολόγηση σε κλινικά πρωτόκολλα και συνοψίζονται από τον Άλεξ Φιλιππίδη, εκδόχη της genengnews.com (<https://www.genengnews.com/covid-19-candidates/covid-19-drug-and-vaccine-tracker/>). Αναρίθμητες (άνω των 300) θεραπευτικές προσεγγίσεις βρίσκονται στη διαδικασία της αξιολόγησης, καθώς οι ερευνητικές προσπάθειες τους τελευταίους μήνες πληθαίνουν με γεωμετρικό ρυθμό, ωστόσο στη συγκεκριμένη ανασκόπηση θα παρουσιαστούν τα εμβόλια και οι θεραπείες που βρίσκονται σε προχωρημένες φάσεις κλινικής ανάπτυξης.

BNT162b2-BioNTech, Pfizer, and Fosun Pharma: Εμβόλιο που βασίζεται σε ένα τροποποιημένο μόριο mRNA που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη επιφανείας S του SARS-CoV-2 και χρησιμοποιεί ως φορέα λιπιδιακό νανοσωματίδιο (LNP). Σύμφωνα με τις κλινικές δοκιμές φάσης III η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι 95%. Έχει ήδη κατατεθεί αίτηση για έγκριση κυκλοφορίας του εμβολίου στον FDA (Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων) και EMA (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) και υπολογίζεται ότι οι πρώτες δόσεις θα είναι διαθέσιμες πριν το τέλος του χρόνου για ομάδες υψηλού κινδύνου. Μάλιστα στο Ηνωμένο Βασίλειο το εμβόλιο εγκρίθηκε και οι εμβολιασμοί ξεκινούν από την επόμενη εβδομάδα.

mRNA_1273-Moderna and National Institute of Health (NIH): Εμβόλιο που βασίζεται στο μόριο mRNA που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη επιφανείας S του SARS-CoV-2 και χρησιμοποιεί ως φορέα λιπιδιακό νανοσωματίδιο (LNP). Σύμφωνα με τις κλινικές δοκιμές φάσης III η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι 94,5%. Η εταιρεία έχει καταθέσει αιτήσεις για έγκριση στις αρμόδιες αρχές της ΕΕ και των ΗΠΑ και έχει έρθει σε συμφωνία με το ΗΒ και την ΕΕ για τη διάθεση εκατομμυρίων δόσεων του εμβολίου.

AZD1222-Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης, AstraZeneca και συνεργάτες: Εμβόλιο που βασίζεται στη χρήση αδενοϊού ως φορέα και στοχεύει την πρωτεϊνική ακίδα του ιού. Οι κλινικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν για δύο δοσολογικά σχήματα του εμβολίου. Σύμφωνα με τα πρώιμα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών φάσης

III η βέλτιστη αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι 90%. Η εταιρεία έχει έρθει σε συμφωνία με διάφορες χώρες και στο Ηνωμένο Βασίλειο γίνεται προσπάθεια για διάθεση του εμβολίου εντός του 2020.

COVAXIN - Bharat Biotech: Αδρανοποιημένο εμβόλιο με άλατα αλουμινίου ως ανοσο-ενισχυτικό. Τα πρώτα αποτελέσματα των κλινικών μελετών φάσης 3 στην Ινδία αναμένονται αρχές του 2021.

Sputnik V - Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology: Το «ρωσικό εμβόλιο» αποτελείται από δύο μέρη που χορηγούνται σε χρονική απόσταση 21 ημερών, βασίζεται στους τύπους 5 και 26 αδενοϊών-φορέων και εκτιμάται ότι προσφέρουν προστασία για 2 έτη.

JNJ-78436735(Ad26.COV2.S)-Janssen Pharmaceutical Cos. (J&J) and BARDA: Εμβόλιο που χρησιμοποιεί ως ιικό φορέα αδενοϊό. Υπολογίζεται ότι στα τέλη του χρόνου θα υπάρχει ο αναγκαίος αριθμός εθελοντών για την έναρξη των κλινικών δοκιμών φάσης III.

PittCoVacc - University of Pittsburgh: Εμβόλιο βασισμένο σε μια ανασυνδυασμένη πρωτεϊνική υπομονάδα που εισέρχεται στον οργανισμό από μια συστοιχία μικροβελώνων (MNA). Οι ερευνητές ανέφεραν την άνοιξη ότι το PittCoVacc δημιούργησε μια αύξηση αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2 εντός δύο εβδομάδων όταν δοκιμάστηκε σε ποντίκια και ότι στόχος τους είναι να ξεκινήσουν μια κλινική δοκιμή φάσης I σε ανθρώπους του επόμενου μήνα.

NVX-CoV2373 - Novavax: Εμβόλιο που βασίζεται σε τεχνολογία νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με ανοσο-ενισχυτικά που βασίζονται στις σαπωνίνες. Τα πρώτα αποτελέσματα των κλινικών μελετών φάσης 3 στο Ηνωμένο Βασίλειο αναμένονται το πρώτο τετράμηνο του 2021.

Ad5-nCoV_CanSino Biologics: Ανασυνδυασμένο εμβόλιο για τον ιό που χρησιμοποιεί ως φορέα αδρανοποιημένο αδενοϊό (Ad5-nCoV). Σύμφωνα με την εταιρεία, στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών έχουν εμβολιαστεί πάνω από 24.000 άνθρωποι στη Βραζιλία, στην Τουρκία και στην Ινδονησία, ενώ παράλληλα πραγματοποιούνται κλινικές δοκιμές πιθανόν στη Χίλη. Η εταιρεία στοχεύει μέσα στο 2021 να επεκτείνει τις κλινικές δοκιμές και στις ΗΠΑ, φιλοδοξώντας το εμβόλιο να εγκριθεί από τον FDA μετά το πέρας της τρίτης φάσης.

Εμβόλιο-Sanofi and GlaxoSmithKline (GSK): Εμβόλιο που περιλαμβάνει την αντιγόνη πρωτεΐνη S του ιού, το οποίο βασίζεται σε τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και το ανοσοενισχυτικό ASS3. Η έναρξη των κλινικών δοκιμών φάσης III αναμένεται στα τέλη του 2020. Η εταιρεία έχει συμφωνήσει με την ΕΕ για την παραγωγή και παράδοση εκατομμύρια δόσεων.

REGEN-COV2-Regeneron Pharmaceuticals: Κοκτέιλ δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων του casirivimab και του imdevimab.

Αυτά προσδένονται μη-ανταγωνιστικά σε αντιγονικούς καθοριστές της πρωτεϊνικής ακίδας του ιού. Το σκεύασμα έχει εγκριθεί από τον FDA και χορηγείται σε άτομα με ήπια και μέτρια συμπτώματα που όμως ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι, άτομα με συνοσηρότητες).

Bamlanivimab-Eli Lilly and AbCellera: Αντι-SAR-CoV-2 αντίσωμα. Πιστοποιήθηκε από τον FDA για χορήγηση σε ασθενείς άνω των 12 ετών με ήπια έως μέτρια συμπτώματα.

Σύμφωνα με την εταιρεία πρέπει να χορηγείται άμεσα από την εργαστηριακή επιβεβαίωση της μόλυνσης και μέσα στις πρώτες δέκα μέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Lenzilumab - Humanigen: Μονοκλωνικό αντίσωμα βασισμένο στη βιοτεχνολογία που στρέφεται ενάντια στον παράγοντα διέγερσης των κοκκιοκυττάρων μακροφάγων του ανθρώπου (GM-CSF) για την πρόληψη και θεραπεία του συνδρόμου «καταιγίδας κυττοκινών». Τα προκαταρκτικά δεδομένα τυχαίοποιημένης, διπλά

τυφλής μελέτης φάσης 3 έδειξαν ότι οι νοσηλεύμενοι που έλαβαν το μονοκλωνικό αντίσωμα είχαν κατά 37% μεγαλύτερη πιθανότητα ανάρρωσης συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το μεγαλύτερο μέρος της μελέτης αναμένεται να έχει ολοκληρωθεί το πρώτο τετράμηνο του 2021, οπότε και θα κατατεθεί αίτηση για έγκριση επείγουσας χορήγησης στον αμερικανικό οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (FDA).

Ρεμδεσιβίρη-Gilead Science: Νουκλεοσιδικό προφάρμακο, το οποίο είναι το πρώτο φαρμακευτικό σκεύασμα κατά του ιού που εγκρίθηκε από τον FDA. Στις ΗΠΑ, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες των αρμόδιων αρχών, ενδείκνυται για ασθενείς άνω των 12 ετών, άνω των 40 κιλών με σοβαρά συμπτώματα που απαιτούν νοσηλεία. Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα μιας κλινικής μελέτης φάσης III από ερευνητές του ΠΟΥ έδειξαν ότι η ρεμδεσιβίρη έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στον νοσηλευόμενο ασθενή με COVID-19. Βασίζομενος σε αυτά, ο πρόεδρος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Ιατρικής (ESICM) Jozef Kesecioglu δήλωσε ότι «το remdesivir έχει πλέον ταξινομηθεί ως φάρμακο που δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ρουτίνα σε ασθενείς με COVID-19».

Θεραπεία Αντισωμάτων-Distributed Bio: Ευρέως εξουδετερωτικά αντισώματα που μπλοκάρουν γνωστούς επιτόπους του ACE2, εμποδίζοντας το SARS-CoV-2 να μολύνει ανθρώπινα κύτταρα.

VIR-2703 (ALN-COV)-Vir Biotechnology and Alnylam: Το VIR-2703 και άλλα si-rna μόρια καταστέλλουν την παραγωγή τριών κυτταρικών παραγόντων του κυττάρου-ξενιστή, οι οποίοι αναγνωρίζονται από τον ιό.

Favipiravir-Fujifilm Holdings and Zhejiang Hisun Pharmaceutical: Αντι-ικη θεραπεία ευρέως φάσματος, που αναστέλλει εκλεκτικά την RNA εξαρτώμενη-RNA πολυμεράση, ένζυμο απαραίτητο για το ιικό διπλασιασμό. Στην Ιαπωνία, έχει ήδη κατατεθεί αίτηση για να συμπεριληφθεί η νόσος COVID-19 στις ενδείξεις του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα της φάσης III των μονά-τυφλών κλινικών μελετών με 156 νοσοκομειακούς ασθενείς, έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν Favipiravir είχαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη πιθανότητα να αναρρώσουν, μικρότερο χρόνο ανάρρωσης και γρηγορότερη πτώση του ιικού φορτίου σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Παράλληλα χώρες όπως οι ΗΠΑ, ο Καναδάς, η Ρωσία, η Ινδία έχουν δώσει άδεια για την πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών στο έδαφός τους.

Θεραπεία Μονοκλωνικών Αντισωμάτων-Vir Biotechnology, Biogen, and NIAID (with WuXi Biologics and Xencor): Μονοκλωνικά αντισώματα έχουν σχεδιαστεί για να εξουδετερώνουν τον ζωντανό ιό SARS-CoV-2 δεσμεύοντας έναν αντιγονικό καθοριστή που βρίσκεται και στον SARS-CoV-1 (SARS). Την άνοιξη υπήρχε σχεδιασμός να διενεργηθούν δοκιμές φάσης I/II σε ανθρώπους μέσα στους επόμενους 3-5 μήνες.

Jakafi/Jakavi-Incyte and Novartis: Αναστολέας της τυροσινικής κινάσης JAK1/JAK2 εγκριμένο από τον FDA (2011) για άλλες ενδείξεις. Την άνοιξη ξεκίνησαν δυο κλινικές μελέτες φάσης III ώστε να εκτιμηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού σκεύασματος.

VygroLogix (Ieronlimab; PRO-140)-CytoDyn: Εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4. Το Ieronlimab είναι ο κύριος υποψήφιος της CytoDyn και είναι ανταγωνιστής της χημειοκίνης CCR5 για ασθενείς που εμφανίζουν αναπνευστική νόσο στο πλαίσιο λοίμωξης COVID-19. Κλινικές μελέτες διενεργούνται σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα της νόσου.

Προϊόντα Γενετικής Μηχανικής-Vir Biotechnology and GlaxoSmithKline (GSK): Θεραπεία μονοκλωνικών αντισωμάτων που χορηγήθηκε πρώτη φορά σε ασθενή τον Αύγουστο στο πλαίσιο των κλινικών μελετών φάσης II/III. Τα τελικά αποτελέσματα αναμένονται το πρώτο τετράμηνο του 2021.

