

Διαφορές ανάμεσα στα τρία προτεινόμενα εμβόλια για τον ιό COVID-19

Χρίστος Στυλιανού, Ph.D

Έλενα Χατζηκώστα, Ph.D

17-Δεκ-2020

*Disclaimer: Αυτό το έγγραφο παραθέτει τις απόψεις των συγγραφέων και όχι της εταιρείας.

ClinBAY Ltd
182 Αγίας Φυλάξεως,
Γραφείο 101, Kofteros Business center
3083 Λεμεσός, Κύπρος

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	3
Διαφορές ανάμεσα στους πληθυσμούς	3 - 4
Διαφορές ανάμεσα στα κύρια τελικά σημεία και στις στατιστικές μεθόδους	4 - 5
Συζήτηση	5 - 6
Βιβλιογραφία	6 - 7

Εισαγωγή

Αυτή την περίοδο, τα μάτια όλων είναι, χωρίς αμφιβολία, στραμμένα στα τρία προτεινόμενα εμβόλια για τον ιό COVID-19 (Pfizer-BioNTech, Moderna και AstraZeneca). Παρόλο που μπορούμε εύκολα να συγκρίνουμε τα εμβόλια ως προς τον τύπο και τα χαρακτηριστικά τους, το κόστος τους και τον απαιτούμενο χρόνο μεταξύ των δόσεων, αυτό δεν συμβαίνει με τα ποσοστά αποτελεσματικότητας. Τα ποσοστά αποτελεσματικότητας επηρεάζονται από τις διαφορές στους πληθυσμούς και τις στατιστικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν.

Σε αυτό το έγγραφο, αναλύουμε τις διαφορές μεταξύ των τριών προτεινόμενων εμβολίων και παρουσιάζουμε κάποιες στατιστικές απόψεις.

Διαφορές ανάμεσα στους πληθυσμούς

Ο πρώτος λόγος για τον οποίο δεν μπορούμε να συγκρίνουμε τα τρία ποσοστά αποτελεσματικότητας οφείλεται στις (αναπόφευκτες) διαφορές μεταξύ των πληθυσμών.

Στη δοκιμή της Pfizer, ο πληθυσμός αποτελείται περίπου από 38.000 συμμετέχοντες. Ο πληθυσμός ήταν αρκετά ποικίλος με 58% μεταξύ 16 και 55 ετών, 42% πάνω από 55 ετών, και 18% με μη-λευκή εθνικότητα. Επίσης, και στην ομάδα που πήρε το πραγματικό εμβόλιο αλλά και στην ομάδα που πήρε το εικονικό εμβόλιο, περίπου το 21% είχε τουλάχιστον μία συννοσηρότητα (με το διαβήτη και τις πνευμονικές ασθένειες να είναι τα συχνότερα).

Στη δοκιμή Moderna, συμμετείχαν περίπου 30.000 άτομα. Παρόμοια με τη δοκιμή εμβολίων Pfizer, ο πληθυσμός ήταν αρκετά ποικίλος με 23% άνω των 65 ετών και 42% στις ομάδες υψηλού κινδύνου (για παράδειγμα, άτομα με διαβήτη ή καρδιακές παθήσεις). Επίσης, περίπου το 37% προερχόταν από τις υποεκπροσωπούμενες ομάδες εθνικότητας στις Η.Π.Α. και περίπου το 25% ήταν εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας.

Στη δοκιμή AstraZeneca, 23.848 άτομα συμμετείχαν στις τέσσερις διαφορετικές κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν (φάση 1-2 στο Ηνωμένο Βασίλειο, φάση 2-3 στο Ηνωμένο Βασίλειο, φάση 3 στη Βραζιλία και φάση 1-2 στη Νότια Αφρική). Ο πληθυσμός δεν ήταν τόσο ποικίλος όσο στις μελέτες Pfizer και Moderna. Η πλειονότητα του πληθυσμού (περίπου 87% στη μελέτη φάσης 2-3 στο Ηνωμένο Βασίλειο και 90% στη μελέτη της Βραζιλίας) ήταν μεταξύ 18 και 55 ετών. Επιπλέον, οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες ήταν εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας (περισσότεροι από 70% στη μελέτη φάσης 2-3 στο

Ηνωμένο Βασίλειο και περισσότεροι από 80% στη μελέτη της Βραζιλίας). Η πρόθεση (σύμφωνα με την κατανόηση των συγγραφέων), ήταν να συμπεριληφθούν περισσότερα άτομα που βρίσκονταν σε σημαντικό κίνδυνο έκθεσης στον ιό μειώνοντας έτσι το μέγεθος του δείγματος/χρόνο που απαιτείται μέχρι τη στατιστική ανάλυση. Περίπου 10% και 35% προέρχονταν από τις υποεκπροσωπούμενες ομάδες εθνικότητας στη φάση 2-3 στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη μελέτη της Βραζιλίας, αντίστοιχα. Τέλος, περίπου το 25% και στις δύο προαναφερθείσες μελέτες είχε τουλάχιστον μία συννοσηρότητα (διαβήτη, αναπνευστικές ή καρδιακές παθήσεις).

Διαφορές ανάμεσα στα κύρια τελικά σημεία και στις στατιστικές μεθόδους

Ο δεύτερος λόγος για τον οποίο δεν μπορούμε να συγκρίνουμε τα ποσοστά αποτελεσματικότητας των τριών κλινικών δοκιμών είναι λόγω των διαφορετικών στατιστικών προσεγγίσεων που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμησή τους.

Στην επιδημιολογία, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου (“vaccine efficacy”) ορίζεται ως η ποσοστιαία μείωση της αθροιστικής επίπτωσης (“incidence proportion”) μιας νόσου στην εμβολιασμένη ομάδα σε σύγκριση με την μη-εμβολιασμένη ομάδα. Η αθροιστική επίπτωση είναι ο αριθμός των νέων περιπτώσεων (εντός μίας καθορισμένης χρονικής περιόδου) δια του αριθμού των ατόμων που κινδυνεύουν (“at risk”). Με άλλα λόγια, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι η σχετική μείωση του κινδύνου (“relative risk reduction”) και όχι το «πραγματικό ποσοστό προστασίας», καθώς αυτό δεν είναι μετρήσιμο. Όπως εξηγείται παρακάτω, διαφορετικές στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων στις τρεις κλινικές δοκιμές.

Στη δοκιμή Pfizer, 36.621 άτομα έλαβαν μέρος στην κύρια τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας. Το κύριο τελικό σημείο είναι το ποσοστό αυτών που νόσησαν (“illness rate”) που υπολογίστηκε ως ο αριθμός των περιπτώσεων COVID-19 που επιβεβαιώθηκαν τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση ανά 1.000 άτομα-έτη. Στη συνέχεια, το ποσοστό αποτελεσματικότητας υπολογίστηκε ως $100\% \times (1-IRR)$, όπου ο λόγος του ποσοστού που νόσησαν (“illness rate ratio (IRR)”) είναι ο λόγος του ποσοστού που νόσησαν στην εμβολιασμένη ομάδα (μόνο η πρώτη επιβεβαιωμένη περίπτωση COVID-19 με συμπτώματα μετράται ανά άτομο) ως προς το αντίστοιχο ποσοστό που νόσησαν στην μη-εμβολιασμένη ομάδα. Το ποσοστό αποτελεσματικότητας από την τελική ανάλυση ήταν 95.1% και αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας “Bayesian” στατιστικές μεθόδους. Σημειώνεται ότι η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (U.S. Food and Drug

Administration) ενέκρινε το εμβόλιο Pfizer για χρήση σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, καθώς και η Ρυθμιστική Υπηρεσία για τα φάρμακα και τα προϊόντα υγειονομικής περίθαλψης του Ηνωμένου Βασιλείου (UK's Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) έχει χορηγήσει προσωρινή άδεια.

Στη δοκιμή Moderna, 27.817 άτομα έλαβαν μέρος στην κύρια τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας. Το ποσοστό αποτελεσματικότητας εκτιμήθηκε ως $100\% \times (1-HR)$, όπου το HR είναι ο λόγος κινδύνου ("hazard ratio (HR)"), χρησιμοποιώντας ένα "stratified Cox proportional hazard regression model". Σε αυτή τη δοκιμή, οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις COVID-19 είναι επίσης συμπτωματικές, αλλά η μέτρηση ξεκινά τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση. Το ποσοστό αποτελεσματικότητας από την τελική ανάλυση ήταν 94.1%.

Στη δοκιμή AstraZeneca, η κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας ήταν μια συγκεντρωτική ενδιάμεση ανάλυση ("pooled interim analysis") της φάσης 2-3 του Ηνωμένου Βασιλείου και της φάσης 3 της Βραζιλίας με 11.636 συμμετέχοντες. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν μια δυαδική μεταβλητή ("binary response"), με επιτυχία που ορίστηκε ως η πρώτη επιβεβαιωμένη περίπτωση COVID-19 με συμπτώματα που εμφανίστηκε τουλάχιστον 15 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση. Το ποσοστό αποτελεσματικότητας εκτιμήθηκε ως $100\% \times (1-RR)$, όπου ο σχετικός κίνδυνος ("relative risk (RR)") υπολογίστηκε ως ο λόγος του ποσοστού που νόσησαν στην εμβολιασμένη ομάδα ως προς το αντίστοιχο ποσοστό που νόσησαν στην μη-εμβολιασμένη ομάδα. Το RR προσαρμόστηκε ως προς την ηλικία και εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας ένα "Poisson regression model with robust variance". Το ποσοστό αποτελεσματικότητας ήταν 70%.

Οι κύριες αναλύσεις αποτελεσματικότητας για τα τρία εμβόλια ήταν αναλύσεις βάσει συμβάντων ("event-driven analyses") (δηλαδή, τα δεδομένα αναλυθηκαν μόλις συμπληρώθηκε ο απαιτούμενος συνολικός αριθμός των περιπτώσεων). Σύμφωνα με την κατανόηση των συγγραφέων, τα ποσοστά αποτελεσματικότητας για τις τρεις δοκιμές δεν θα επαναξιολογηθούν. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες θα παρακολουθούνται για περίπου 2 χρόνια για τη μέτρηση άλλων τελικών σημείων (όπως μακροχρόνια ασφάλεια ή διάρκεια αποτελεσματικότητας του εμβολίου).

Συζήτηση

Ο στόχος αυτού του εγγράφου ήταν να αναλύσει, με απλό τρόπο, τις διαφορές μεταξύ των τριών εμβολίων για το ιό COVID-19 όσον αφορά τους πληθυσμούς που περιλαμβάνονται στις μελέτες και τις στατιστικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιήθηκαν. Στόχος μας ήταν να διευκρινίσουμε τις αποκλίσεις μεταξύ των πληθυσμών και πώς εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε κάθε δοκιμή. Επίσης, θα θέλαμε να επαναλάβουμε,

ότι οι συγκρίσεις των ποσοστών αποτελεσματικότητας για τα τρία εμβόλια πρέπει να γίνονται με ιδιαίτερη προσοχή και κατά προτίμηση να αποφεύγονται. Εάν η σύγκριση είναι απαραίτητη, τότε θα πρέπει να γίνει μια κοινή κλινική δοκιμή που θα συγκρίνει τα τρία εμβόλια στον ίδιο πληθυσμό και με μία στατιστική μέθοδο.

Επιπρόσθετα, στη δοκιμή Pfizer χρησιμοποιήθηκαν “Bayesian” μέθοδοι, ενώ στις άλλες δύο κλασικές στατιστικές μέθοδοι (“frequentist”). Αυτό σημαίνει ότι η Pfizer παρείχε πιθανότητες και “credible intervals”, ενώ οι άλλες δύο παρείχαν “p-values” και διαστήματα εμπιστοσύνης. Οι διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων είναι θεμελιώδεις και μη συγκρίσιμες. Η ανάλυση “Bayesian” προορίζεται στο να παρέχει πιθανότητες ότι ο ισχυρισμός μας είναι σωστόι. Αντίθετα, οι κλασικές στατιστικές προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται ως “go/no-go” κριτήρια βασισμένα σε προκαθορισμένα επίπεδα εμπιστοσύνης.

Λόγω του ότι έχουμε δει τα ποσοστά αποτελεσματικότητας των εμβολίων να περιγράφονται (τις περισσότερες φορές) λανθασμένα στον τύπο, θέλαμε επίσης να δώσουμε κάποιες διευκρινίσεις. Για παράδειγμα, εάν το ποσοστό αποτελεσματικότητας για ένα εμβόλιο είναι 95%, τότε αυτό δεν σημαίνει ότι το εμβόλιο θα προστατεύσει 95 από τα 100 άτομα που εκτίθενται στον ιό. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το ποσοστό αποτελεσματικότητας είναι καταρχήν μία σχετική μείωση του κινδύνου (σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) και, δεύτερον, μετρήθηκε με βάση τις περιπτώσεις COVID-19 με εμφανή συμπτώματα. Οπότε, δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την προστασία από τον ιό αλλά σχετικά με τη σύλληψη του ιού με συμπτώματα. Έτσι, 95% αποτελεσματικότητα σημαίνει 95% μείωση του ποσοστού συμπτωματικών περιπτώσεων στην εμβολιασμένη ομάδα σε σύγκριση με την μη-εμβολιασμένη ομάδα.

Βιβλιογραφία

1. AstraZeneca (2020). Clinical study protocol, Amendment 2 AZD1222-D8110C00001.
2. Moderna TX (2020). Protocol mRNA-1273-P301, Amendment 3.
3. Moderna COVID-19 Vaccine, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, Briefing Document, Meeting Date: 17 December 2020.
4. Pfizer (2020). PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 vaccines) protocol C4591001.

5. Pfizer- BioNTech COVID-19 Vaccine (BNT162, PF-07302048), Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, Briefing Document, Meeting Date: 10 December 2020.
6. Voysey, M., Clemens, S.A.C., Madhi, S.A., Weckx, L.Y., Folegatti, P.M., Aley, P.K., Angus, B., Baillie, V.L., Barnabas, S.L., Bhorat, Q.E. and Bibi, S. (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, *The Lancet*.
7. <https://investors.modernatx.com/node/10421/pdf>.