

Questa edizione

Visualizzazioni **18.550**Citazioni **2**Altmetric **183**Commenti **1**

PDF



CME e MOC



Condividere



Commento

Punto di vista

FREE

31 agosto 2020

Processo decisionale normativo sui vaccini COVID-19 durante un'emergenza sanitaria pubblica

Jerry Avorn, MD¹; Aaron Kesselheim, MD, JD, MPH¹[» Affiliazioni autore](#) | [Informazioni sull'articolo](#)

JAMA. 2020; 324 (13): 1284-1285. doi: 10.1001 / jama.2020.17101



Centro risorse COVID-19

Editoriale
CommentoRelazionato
Articoli

Interviste



Multimedia

VLo sviluppo e l'utilizzo rapidi dipendono dalla valutazione dei benefici e dei rischi basata sui dati, prima da parte degli organismi di regolamentazione e poi più soggettivamente, milioni di volte, da parte dei singoli medici e pazienti. Alcuni vaccini hanno trasformato la salute pubblica (poliomielite, vaiolo, morbillo), mentre altri non hanno funzionato (HIV, malaria) o si è successivamente scoperto che hanno importanti effetti avversi inattesi (rotavirus, il vaccino contro l'influenza del 1976).

La revisione normativa dei numerosi candidati vaccini contro la malattia del coronavirus 2019 (COVID-19) avverrà sotto un'intensa pressione clinica, economica e politica. All'inizio di agosto 2020, il presidente Trump aveva previsto che un vaccino sarebbe stato disponibile prima del giorno delle elezioni. Meno di una settimana dopo, la Russia ha affermato di aver sviluppato il proprio vaccino e di aver avviato una somministrazione diffusa senza completare i test su larga scala che i paesi occidentali richiedono abitualmente, portando le domande sul rischio di efficacia a un'attenzione pubblica ancora più ampia. Riconoscendo la pressione che la Food and Drug Administration (FDA) statunitense deve affrontare su questo fronte, la sua leadership ha affermato che nessun vaccino avrebbe ricevuto l'approvazione formale se non avesse soddisfatto gli standard pubblicati dall'agenzia.¹

Come con i farmaci, l'efficacia e la sicurezza di un vaccino non sono binarie. Ciascuno cadrà lungo un gradiente e sarà soggetto a definizioni variabili nel tempo. Nel suo documento di orientamento del giugno 2020, la FDA ha stabilito le sue aspettative che un vaccino approvato ridurrebbe l'insorgenza o la gravità della malattia in almeno il 50% dei riceventi, uno standard simile a quello per i vaccini antinfluenzali annuali.² Ma questo criterio potrebbe cambiare. Se la pandemia aumenta ulteriormente, un vaccino dovrebbe essere approvabile se previene l'infezione in una percentuale inferiore di persone? E se il vaccino riduce sostanzialmente la gravità della malattia, ma non nella metà dei riceventi?

La FDA ha anche citato la possibilità di approcci meno convenzionali. Un approccio consentirebbe una "approvazione accelerata" di un vaccino basata solo sui livelli di anticorpi o su un altro marker biochimico piuttosto che sui risultati clinici effettivi. Ciò potrebbe verificarsi se si acquisisse "una maggiore comprensione dell'immunologia SARS-CoV-2, e in particolare delle risposte immunitarie del vaccino che potrebbero essere ragionevolmente probabili predire la protezione contro COVID-19".² ^(p18) Per molti anni, l'agenzia ha mostrato una crescente disponibilità ad approvare i farmaci in base alla loro capacità di influenzare le misure surrogate come i risultati dei test di laboratorio, piuttosto che dimostrare un effetto sulla malattia clinica.³ Tali approvazioni sono state fatte per farmaci con evidenze estremamente limitate sui risultati dei pazienti in oncologia e distrofia muscolare, tra le altre condizioni. Alcuni hanno sostenuto che il bisogno clinico estremo giustifica il ritiro dagli standard storici della FDA che richiedono benefici clinici. Questa tendenza coincide con la crescente popolarità politica del movimento libertario "diritto di provare" per i farmaci, che sostiene che i pazienti dovrebbero essere in grado di accedere a trattamenti non approvati dalla FDA. Questo approccio si è probabilmente riflesso nel ragionamento presidenziale sui trattamenti COVID-19 non provati: "Provalo; Cosa avete da perdere?"

In alternativa, la FDA ha notato che potrebbe implementare un'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) per rendere disponibile un vaccino COVID-19 anche prima che la sua valutazione completa sia completata. Ciò sarebbe sembrato non plausibile se non fosse stato per l'emissione da parte dell'agenzia di un'altra decisione relativa a COVID-19 a marzo. Nel contesto della persistente difesa dell'idrossiclorochina da parte del presidente, l'agenzia ha emesso un'UEA che rende disponibili milioni di dosi per questo scopo. Quella decisione fu infine revocata, ma portò a un uso considerevole del farmaco, che continua, e alla diffusa percezione errata che la FDA avesse "approvato" l'idrossiclorochina per questo uso.

La guida del vaccino della FDA ha riconosciuto che un EUA rilasciato prima del completamento degli studi clinici pianificati "potrebbe ridurre la capacità di dimostrare l'efficacia del vaccino sperimentale in uno studio clinico sull'efficacia dell'endpoint della malattia a supporto dell'autorizzazione".² ^(p19) Un problema simile si è verificato con il plasma convalescente donato da sopravvissuti a COVID-19. L'amministrazione Trump ha stabilito un programma per fornire plasma convalescente attraverso un programma di "accesso esteso" al di fuori degli studi clinici randomizzati in corso, riducendo probabilmente l'iscrizione agli studi necessari per determinare se questa terapia è efficace e sicura. Un programma EUA della FDA per il plasma è stato inizialmente bloccato da scienziati governativi senior che hanno citato la mancanza di dati di effica-

cia adeguati.⁴ Il presidente Trump ha quindi espresso la preoccupazione che le influenze all'interno della FDA stessero cercando di ritardare le approvazioni relative al COVID-19 fino a dopo le elezioni per danneggiarlo politicamente.⁵ Immediatamente dopo, la FDA ha annullato la sua decisione sul plasma di convalescenza e ha autorizzato un'UEA per questo, apparentemente senza ulteriori dati sui risultati dello studio per giustificare questa mossa.⁵

Altre decisioni normative riguardanti la FDA in un momento di enorme pressione causata dalla pandemia includevano la sua precoce esitazione ad approvare i test per determinare la presenza della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), seguita dall'autorizzazione diffusa di altri test con accuratezza molto variabile.

Proprio come la domanda "Il vaccino funziona?" non ha una semplice risposta sì / no, né la domanda "Il vaccino è abbastanza sicuro?" Ciò dipenderà dall'incidenza e dalla prevalenza di COVID-19 in un dato luogo e tempo, nonché dalla qualità delle terapie disponibili. Che dire di un vaccino che è efficace nel ridurre l'infezione ma produce una grave reazione allergica nell'1% dei destinatari? O uno che causa anafilassi in 1 su 1000 destinatari o 1 su 10.000? Va inoltre considerata la possibilità estremamente rara ma potenzialmente catastrofica di potenziamento immunitario, in cui la malattia è sostanzialmente peggiorata in alcuni pazienti che ricevono un vaccino anche se ne protegge altri. L'individuazione di eventi avversi rari gravi richiederà lo studio di decine di migliaia di pazienti, ma questo requisito non sarà soddisfatto dall'adozione anticipata di un prodotto che non ha completato la sua valutazione di prova completa. Questa preoccupazione è ancora maggiore per i nuovi approcci molecolari che non sono mai stati utilizzati in nessun vaccino precedente, prodotti da produttori che non hanno mai introdotto sul mercato un vaccino (o qualsiasi altro prodotto).

Sulla base di tendenze suggestive in un biomarcatore come i livelli di anticorpi prima che i dati dell'endpoint della sperimentazione clinica siano completi, la FDA potrebbe essere sottoposta a pressioni in ottobre per autorizzare un uso limitato "di emergenza" di un vaccino non ancora approvato in un sottogruppo ad alto rischio di la popolazione (ad esempio, operatori sanitari o residenti in case di cura) in base al fatto che la necessità è troppo pressante per attendere la consueta valutazione di efficacia e sicurezza? Il commissario della FDA Stephen Hahn, MD, ha affermato che qualsiasi vaccino "autorizzato per un uso diffuso [enfasi aggiunta] soddisferà gli standard appropriati di qualità, sicurezza ed efficacia"⁶ e ha notato una distinzione tra "uso di emergenza" e "approvazione finale", suggerendo che i criteri per un'UEA potrebbero differire da quelli per l'approvazione standard. La decisione EUA al plasma di fine agosto è motivo di allarme a questo proposito.

Gli standard di efficacia e sicurezza devono essere elevati per qualsiasi prodotto progettato per essere somministrato a milioni di individui sani nella speranza che possa prevenire la malattia in una frazione di loro. Il calcolo è particolarmente impegnativo quando tale infezione è spesso asintomatica, a volte lieve, ma in alcuni casi grave o fatale. La posta in gioco è significativamente più alta se la decisione deve essere presa in un momento in cui il pubblico sta vivendo una crescente ansia per la pandemia, da un'agenzia federale sot-

to la giurisdizione di un presidente che affronta un'imminente elezione che non è nota per la sua comprensione o rispetto per rigore scientifico.

È improbabile che il pubblico si concentri su sottili distinzioni tra i livelli di anticorpi e gli endpoint clinici, o sulla differenza tra l'autorizzazione di emergenza e l'approvazione completa della FDA. Un'UEA di ottobre basata su indicatori surrogati suggestivi può dare origine a un senso ingiustificato di "missione compiuta", una strategia rischiosa per la nazione. L'uso del vaccino nell'ambito di un'UEA potrebbe anche perdere l'opportunità di conoscere la sicurezza e i rischi del vaccino nel suo primo utilizzo, un problema che si è verificato con remdesivir,⁷ e potrebbe minare il completamento di studi randomizzati, nonché l'uso da parte del pubblico di misure stabilite, come maschere e distanze, che effettivamente prevengono le malattie.

Se la FDA ha rifiutato di emettere un EUA di ottobre per un vaccino COVID-19, l'agenzia potrebbe plausibilmente essere indirizzata a farlo dal segretario della salute e dei servizi umani, o forse dal presidente. Tale intervento politico è avvenuto nel 2011, quando il segretario della salute e dei servizi umani ha revocato la decisione di un commissario della FDA di rendere disponibile la pillola contraccettiva del "giorno dopo" ai pazienti di tutte le età.⁸ Questo tipo di interferenza politica non dovrebbe ripetersi.

L'approvazione o l'autorizzazione di emergenza di qualsiasi vaccino COVID-19 segnerà solo l'inizio di una seconda fase altrettanto cruciale: la sua diffusione su un'enorme popolazione. Questo sarà il più grande lancio di vaccini che avrà luogo in un periodo di "esitazione vaccinale" senza precedenti da parte del pubblico. In un ampio sondaggio recente, solo il 44% dei 34 269 intervistati ha dichiarato di essere disposto a ottenere un vaccino COVID-19.⁹ Se un vaccino approvato riduce il rischio di malattia del 50% e viene utilizzato da meno della metà della popolazione (come accade ogni anno con l'immunizzazione antinfluenzale), è improbabile che raggiunga l'immunità di gregge che molti prevedono da un prodotto che dovrebbe "riaprire il paese." Se un'autorizzazione prematura porta a una sopravvalutazione della sua efficacia, o alla mancata previsione di un grave effetto negativo, entrambi i passi falsi potrebbero danneggiare la già delicata fiducia che molte persone negli Stati Uniti hanno nei programmi di immunizzazione. Il conseguente danno all'accettazione da parte del pubblico potrebbe rappresentare un pericoloso "effetto negativo" di qualsiasi programma di vaccino, potenzialmente minando tutta la scienza e le spese eccellenti che lo hanno preceduto.

La FDA ha stabilito un approccio scientifico e ben sviluppato per l'approvazione e la sorveglianza dei vaccini. Ha presentato rigorosamente piani sensati per la valutazione dei prodotti candidati COVID-19^{1'2'7'} ma ha anche notato la possibilità di approcci che utilizzano un EUA o un'approvazione accelerata basata su misure surrogate anche prima che gli studi randomizzati in corso siano completati. Le pressioni politiche ed economiche sull'agenzia nel mese di ottobre saranno senza precedenti. Ma la salute della nazione sarà molto meglio servita se ci si affida al solito approccio rigoroso alla valutazione dei vaccini. L'implementazione prematura prima ancora che i dati della sperimentazione pianificata vengano raccolti non rappresenterebbe una svolta medica; potrebbe rappresentare un importante passo falso per la salute pubblica.

Informazioni sull'articolo

[Torna in cima](#)

Autore corrispondente: Jerry Avorn, MD, Program on Regulation, Therapeutics, and Law (PORTAL), Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 1620 Tremont St, Ste 3030, Boston, MA 02120 (avorn@post.harvard.edu).

Publicato online: 31 agosto 2020. doi: [10.1001 / jama.2020.17101](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17101)

Divulgazione di conflitti di interesse: nessuna riportata.

Finanziamento / supporto: questo lavoro è stato sostenuto da sovvenzioni di Arnold Ventures e dell'Harvard-MIT Center for Regulatory Science al dott. Kesselheim.

Ruolo del finanziatore / sponsor: i finanziatori della sovvenzione non hanno avuto alcun ruolo nella preparazione, revisione o approvazione del manoscritto o nella decisione di inviare il manoscritto per la pubblicazione.

Riferimenti

1. Shah A, Marks PW, Hahn SM. Salvaguardie normative incrollabili per i vaccini COVID-19. *JAMA* . Pubblicato online il 7 agosto 2020. doi: [10.1001 / jama.2020.15725](https://doi.org/10.1001/jama.2020.15725)
[Articolo](#) | [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
2. Sviluppo e autorizzazione di vaccini per prevenire COVID-19: guida per l'industria. Pubblicato a giugno 2020. Accesso 25 agosto 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>
3. Zhang AD, Puthumana J, Downing NS, et al. Valutazione di studi clinici a sostegno dell'approvazione da parte della Food and Drug Administration statunitense di nuovi agenti terapeutici, 1995-2017. *JAMA Netw aperta* . 2020; 3 (4): e203284. doi: [10.1001 / jamanetworkopen.2020.3284](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3284)
[Articolo](#) | [PubMed](#) | [Google Scholar](#)
4. Weiland N, LaFraniere S, Fink S. L'approvazione di emergenza della FDA per il plasma sanguigno è ora sospesa. *New York Times* . Pubblicato il 19 agosto 2020. Accesso il 26 agosto 2020. <https://www.nytimes.com/2020/08/19/us/politics/blood-plasma-covid-19.html>
5. Bose N, Roston A. Trump saluta l'autorizzazione della FDA per il trattamento al plasma per il coronavirus, dopo aver sbattuto l'agenzia. Reuters. Pubblicato il 23 agosto 2020. Accesso il 26 agosto 2020. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-usa-trump/trump-hails-fdas-authorization-of-plasma-treatment-for-coronavirus-after-sbattimento-agenzia-idUSKBN25JOOD>

6. Hahn SM. Commissario FDA: qualunque cosa accada, solo un vaccino sicuro ed efficace otterrà la nostra approvazione. *Washington Post* . Pubblicato il 5 agosto 2020. Accesso il 25 agosto 2020. https://www.washingtonpost.com/opinions/fda-commissioner-no-matter-what-only-a-safe-effective-vaccine-will-get-our-approvazione/2020/08/05/e897d920-d74e-11ea-aff6-220dd3a14741_story.html
7. Sarpatwari A, Kaltenboeck A, Kesselheim AS. Opportunità perse sull'uso di remdesivir di emergenza. *JAMA* . 2020; 324 (4): 331-332. doi: [10.1001/jama.2020.11932](https://doi.org/10.1001/jama.2020.11932)
[Articolo](#) | [PubMed](#) | [Google Scholar](#) | [Crossref](#)
8. Centro per i diritti riproduttivi. Il giudice federale ordina alla FDA di ampliare l'accesso ai contraccettivi di emergenza. Pubblicato il 5 aprile 2013. Accesso il 25 agosto 2020. <https://www.reproductive-rights.org/press-room/federal-judge-orders-fda-to-broaden-access-to-emergency-contraception>
9. Kamisar B, Holzberg M. Sondaggio: meno della metà degli americani afferma che riceverà un vaccino contro il coronavirus. *Notizie NBC* . Pubblicato il 18 agosto 2020. Accesso il 25 agosto 2020. <https://www.nbcnews.com/politics/2020-election/poll-less-half-americans-say-they-ll-get-coronavirus-vaccine-n1236971>

