



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 novembre 2020
EMA/592928/2020
Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP)

Considerazioni EMA sull'approvazione dei vaccini per Covid-19

Bozza concordata dall'ETF ¹	12 novembre 2020
Approvazione del CHMP	16 novembre 2020

Parole chiave	COVID-19, SARS-CoV-2, vaccino, requisiti clinici, efficacia clinica, sicurezza clinica
---------------	--

¹ Task force EMA contro la pandemia da Covid-19 (ETF); <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/emas-governance-during-covid-19-pandemic# covid-19-ema-pandemic-task-force-section>



Considerazioni EMA sull'approvazione dei vaccini per Covid-19

Sommario

1. Introduzione.....	3
2. Discussione	3
Requisiti clinici per l'AIC.....	3
Efficacia clinica	3
Sicurezza clinica	4
Seguito post-approvazione per la sicurezza e l'efficacia.....	4
3. Conclusioni	5
4. Fonti	5

1. Introduzione

L'attuale pandemia da SARS-CoV-2 è ancora lungi dall'essere sotto controllo, avendo già fatto registrare oltre 1 milione di morti. Se da un lato lo scenario senza precedenti della pandemia richiede considerazioni specifiche sui requisiti regolatori per l'approvazione dei vaccini, dall'altro, i benefici e i rischi dei vaccini per COVID-19 devono essere adeguatamente valutati sulla base di informazioni dettagliate su produzione, dati non clinici e sperimentazioni cliniche ben designate.

Data la natura globale della pandemia e la necessità di garantire che gli sviluppatori di vaccini generino prove solide che soddisfino i requisiti regolatori a livello globale, l'EMA e le agenzie regolatorie internazionali (ICMRA) hanno concordato i [principi chiave per il disegno degli studi per COVID-19](#).

Sono state adottate procedure che consentono la revisione ciclica dei dati sulla qualità come pure dei dati non clinici e clinici presentati alle autorità regolatorie dell'UE. L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nell'UE può essere concessa ove sia dimostrato che i benefici del vaccino superano i rischi noti o potenziali.

2. Discussione

Requisiti clinici per l'AIC

Fin dall'inizio della pandemia l'EMA ha dialogato con gli sviluppatori di vaccini per discutere delle strategie complessive di sviluppo del vaccino. È stata fornita consulenza sui requisiti regolatori al fine di agevolare l'avvio di sperimentazioni cliniche e il passaggio dagli studi sulla sicurezza e l'immunogenicità a quelli sull'efficacia.

L'EMA prevede che, nel momento in cui sarà concessa l'AIC al vaccino, la sicurezza e l'efficacia saranno state dimostrate negli adulti, compresi i soggetti con comorbidità preesistenti e le persone di età superiore ai 65 anni.

Efficacia clinica

Al momento si prevede che, per supportare la domanda di AIC di un vaccino per COVID-19, sia necessario almeno uno studio di efficacia di fase 3, condotto su vasta scala e ben disegnato.

L'endpoint primario degli studi registrativi di efficacia del vaccino deve essere la malattia COVID-19 confermata in laboratorio, di qualsiasi grado di severità. L'analisi primaria dell'efficacia deve essere limitata ai partecipanti allo studio che erano sieronegativi per il virus al basale, in quanto è importante dimostrare che il vaccino protegge i soggetti che presumibilmente non sono stati esposti al virus.

Agli sviluppatori di vaccini è stato consigliato di disegnare e potenziare i loro studi di efficacia di fase 3 per fornire una dimostrazione convincente dell'efficacia sulla base di rigorosi criteri di successo degli studi. A tale scopo, devono formulare ipotesi sul possibile grado di efficacia del vaccino che può essere osservato, al fine di stimare il numero di partecipanti da arruolare e le tempistiche per l'analisi dei dati. In particolare, è stato loro consigliato di prendere in considerazione, in fase di disegno degli studi, una stima percentuale dell'efficacia del vaccino pari ad almeno il 50% e un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% che non si discosti dalla stima percentuale e sia superiore al 20%, preferibilmente al 30%. Se i risultati effettivi soddisfano questi criteri, sarebbero sufficienti a fornire una dimostrazione convincente dell'efficacia del vaccino e, se accompagnati da un profilo di sicurezza accettabile, favorirebbero una decisione regolatoria.

È riconosciuto che i risultati effettivi di uno studio di efficacia sul vaccino possono dimostrare che il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% che non si discosti dalla stima percentuale dell'efficacia del

vaccino è superiore a zero (ossia il vaccino è superiore al controllo), ma non supera il 30% o in alcuni casi anche il 20%. In tali casi, il valore percentuale dell'efficacia del vaccino può non superare il 50%. Ad ogni modo, la valutazione clinica da parte dei regolatori europei terrà conto dell'effettiva stima percentuale dell'efficacia del vaccino, della precisione in ordine a tale stima (basata sull'intervallo di confidenza) e del profilo di sicurezza. Pertanto, se i risultati effettivi mostrano che il vaccino è superiore al gruppo di controllo, cioè se il vaccino è efficace, gli sviluppatori di vaccini saranno incoraggiati a discutere i dati con l'EMA.

Le analisi secondarie di efficacia devono includere una stima della protezione contro la malattia sintomatica nei partecipanti allo studio, a prescindere dal fatto che fossero sieronegativi o sieropositivi per SARS-CoV-2 al basale dello studio. Si raccomanda inoltre che gli studi valutino l'efficacia del vaccino contro le malattie gravi, a condizione che siano disponibili sufficienti casi che permettano di un'analisi. La definizione di malattia grave deve soddisfare criteri accettabili e standardizzati, come quelli definiti dall'OMS. Parimenti, risulta interessante la raccolta di dati sull'infezione da SARS-CoV-2 con o senza sintomi clinici, per fornire una stima della prevenzione dell'infezione che, ove dimostrata, può essere fondamentale per adottare decisioni in termini di strategie di vaccinazione pubblica.

Sicurezza clinica

La valutazione della sicurezza dei vaccini per SARS-CoV-2 seguirà i principi standard delineati nelle linee guida dell'EMA. Poiché verranno condotti studi di efficacia del vaccino pre-AIC, si prevede che al momento della concessione dell'autorizzazione iniziale, diverse migliaia di soggetti saranno stati esposti al vaccino, il che consentirà una valutazione dei rischi non comuni. La maggior parte delle reazioni avverse ai vaccini si verifica entro 4-6 settimane dalla vaccinazione. In linea di principio, una AIC subordinata a condizioni per un vaccino per COVID-19 potrebbe basarsi sul riesame dei dati di sicurezza emersi nelle 6 settimane successive alla vaccinazione.

Seguito post-approvazione per la sicurezza e l'efficacia

Ove possibile, l'EMA raccomanda che i partecipanti agli studi clinici siano seguiti ai fini della sicurezza e dell'efficacia nell'ambito dei gruppi randomizzati per almeno un anno dopo la vaccinazione. Ciò è raccomandato anche se è stata rilasciata un'autorizzazione subordinata a condizioni sulla base di una convincente analisi intermedia dell'efficacia, prima che tutti i partecipanti allo studio abbiano raggiunto l'anno post-vaccinazione. Questi dati più a lungo termine sono importanti per documentare eventuali reazioni avverse tardive e per valutare se vi sia una diminuzione della protezione contro la malattia da SARS-Cov-2 nel tempo.

È necessaria la presenza di tutta l'UE di un adeguato sistema di farmacovigilanza al momento dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio al fine di raccogliere e comunicare prontamente i dati sulle reazioni avverse durante le campagne di vaccinazione. È stato elaborato un piano centrale di gestione del rischio per definire i requisiti per il monitoraggio post-approvazione e la sorveglianza rafforzata sulla sicurezza non appena i vaccini saranno stati rilasciati, in modo che l'EMA possa agire il più rapidamente possibile nel momento in cui si riceve una segnalazione.

Gli studi che stimano l'efficacia del vaccino durante le campagne di vaccinazione saranno importanti per comprendere al meglio la protezione immediata e più a lungo termine in un range più ampio di soggetti (ad esempio, in base all'età e ad altre caratteristiche dell'ospite) rispetto al range utilizzato negli studi pre-AIC. L'EMA collabora con l'ECDC e gli Stati membri per consentire la creazione di reti in tutta Europa in grado di condurre studi di sorveglianza sulla sicurezza e di efficacia.

3. Conclusioni

L'EMA ha raccomandato agli sviluppatori di vaccini di pianificare gli studi registrativi di efficacia stabilendo rigorosi criteri di riuscita, al fine di fornire una dimostrazione convincente dell'efficacia nella popolazione studiata. Tuttavia, se l'efficacia del vaccino è dimostrata sulla base di criteri meno rigorosi, gli sviluppatori di vaccini sono comunque incoraggiati a presentare i risultati ai fini di una revisione regolatoria. Ad ogni modo, la valutazione clinica da parte dei regolatori europei terrà conto dell'effettiva stima percentuale dell'efficacia del vaccino, della precisione in ordine a tale stima (basata sull'intervallo di confidenza) e del profilo di sicurezza. Il follow-up sui partecipanti allo studio in termini di sicurezza ed efficacia dopo la concessione dell'AIC è considerato importante, unitamente alla valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei vaccini per COVID-19 durante le campagne di vaccinazione.

4. Fonti

EMA, 2020; *International regulators align positions on phase 3 COVID-19 vaccine trials*

<https://www.ema.europa.eu/en/news/international-regulators-align-positions-phase-3-covid-19-vaccine-trials>

WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection; [A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infectious Diseases 2020;20: e192-97](#)

EMA, 2020; *Guideline on clinical evaluation of vaccines*

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf