

Kakšni postopki se uporabljajo za razvoj in odobritev cepiv proti COVID-19 ter kako se spremlja varnost po odobritvi?

Cepivo se odobri v okviru postopka pridobitve dovoljenja za promet

Področje zdravil je eno najbolj reguliranih področij nasploh in poenoteno znotraj Evropske unije. Sistem za regulativo zdravil v Evropski uniji namreč temelji na usklajeni regulativni mreži, v katero so vključeni nacionalni pristojni organi članic EU za zdravila, ki sodelujejo z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Evropsko komisijo. S tesnim sodelovanjem ta mreža zagotavlja, da imajo državljani po vsej Evropski uniji dostop do kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil. Regulativni organi zastopajo javni interes in pravico posameznika do varnih zdravil.

Preden cepivo v EU dobi dovoljenje za promet, mora podjetje, ki je cepivo razvilo, izvesti zahtevna preskušanja cepiva, ki jih strokovno ovrednotijo regulativni organi. Trije stebri razvoja so **kakovost cepiva**, **predklinična preskušanja** in **klinična preskušanja**. Šele ko farmacevtsko podjetje dokaže, da so vsa tri področja v zadostni meri podprta z rezultati in dokumentacijo, cepivo dobi zeleno luč za splošno uporabo.

Kakovost cepiva

Na poti razvoja cepiva je potrebno najprej identificirati aktivni del cepiva (antigen) in določiti vse komponente cepiva ter njihovo čistoto, saj je to pomemben kriterij za oceno kakovosti cepiva. Nečistote lahko izvirajo tudi iz samega postopka izdelave, zato mora biti ta natančno določen in nadzorovan z medprocesnimi kontrolami, katere je potrebno skrbno določiti glede na postopke izdelave. Specifikacije za kontrolo kakovosti vmesnih in končnih izdelkov vključujejo vse parametre, ki so v fazi razvoja prepoznani kot kritični. Ustreznost analiznih postopkov za kontrolo parametrov kakovosti mora biti zagotovljena z validacijami v skladu z ICH in EU smernicami. Izvesti je treba stabilnostne študije za določitev primernih pogojev shranjevanja in roka uporabnosti. Proizvajalec mora razviti ustrezno in učinkovito strategijo kontrole kakovosti cepiva, ki je v skladu z regulativnimi standardi in zagotavlja, da bo cepivo vsake posamezne serije ustrezne kakovosti.

Predklinična preskušanja

Tako kot velja pri drugih zdravilih, se tudi cepiva najprej preskuša v laboratorijih. V predklinični fazi se študije izvajajo na laboratorijskih modelih, z uporabo in vitro celičnih modelov, in situ modelov in/ali živalskih modelov. Proučuje se, kakšen tip imunskega odgovora sproži cepivo in kakšen je varnostni profil pri uporabi na živalih. Študije razvojne in reproduktivne toksičnosti običajno niso potrebne, kadar se bo cepivo uporabljalo za imunizacijo otrok. Kadar pa so ciljna populacija za cepivo tudi nosečnice in ženske v rodni dobi, se zahteva študije razvojne in reproduktivne toksičnosti, razen če lahko proizvajalec utemelji, da takšne študije niso potrebne.

Klinična preskušanja

Ko je v zadostni meri dokazana varnost cepiva, se lahko začne preskušati na ljudeh, tj. prostovoljcih, v študijah, ki jih imenujemo klinična preskušanja. Ta preskušanja nam pomagajo razumeti, kako cepivo deluje, ter ovrednotiti njegove koristi in neželene učinke. Razvijalci zdravil, ki želijo izvajati klinična preskušanja v EU, morajo vložiti vlogo za odobritev kliničnega preskušanja pri pristojnem nacionalnem organu držav, v katerih želijo izvajati preskušanja. EMA ima v sodelovanju z državami članicami EU ključno vlogo pri

zagotavljanju, da razvijalci zdravil upoštevajo standarde EU in mednarodne standarde. Ne glede na to, ali študije izvajajo v EU ali zunaj nje, morajo razvijalci, ki izvajajo študije v podporo izdaji dovoljenja za promet z zdravilom v EU, upoštevati stroga pravila. Ta pravila, imenovana dobra klinična praksa, veljajo za način zasnove študij, beleženje rezultatov in poročanje o teh rezultatih. Njihov namen je zagotavljanje, da so študije znanstveno utemeljene in izvedene etično. Razvijalci zdravil izvedejo tri faze kliničnih preskušanj, pri čemer je v vsako naslednjo fazo vključenih več prostovoljcev.

Klinično preskušanje I. faze	Klinično preskušanje II. faze	Klinično preskušanje III. faze
<ul style="list-style-type: none"> - 20 do 100 zdravih prostovoljcev - Pričakovan imunski odziv? - Varno za prehod na obsežnejše študije? - Kakšni odmerki? 	<ul style="list-style-type: none"> - Več 100 prostovoljcev - Imunski odziv na večjem številu ljudi? - Najbolj pogosti stranski učinki? - Kakšen je optimalen odmerek, število odmerkov? 	<ul style="list-style-type: none"> - Več tisoč prostovoljcev, multicentrične študije - Kako cepivo varuje pred boleznijo v primerjavi s placebom? - Manj pogosti stranski učinki?

V klinično preskušanje II. in III. faze so vključeni ljudje ki imajo značilnosti (kot sta starost in fizično zdravje), podobne značilnostim pri tistih, katerim je namenjeno novo cepivo. Sodelujejo tudi prostovoljci s kroničnimi boleznimi (npr. sladkorna bolezen, kardiovaskularne bolezni), ki imajo večje tveganje za težji potek bolezni. Merilo učinkovitosti cepiva je lahko zmanjšanje števila ljudi s simptomi, zmanjšanje števila ljudi s težkim potekom bolezni ali zmanjšanje števila ljudi, ki imajo diagnosticirano infekcijo.

Ko je v razvoju cepivo proti bolezni, proti kateri še ni cepiva, se raziskovalci poslužujejo randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih načrtov (»dizajnov«) študij. To pomeni, da so preiskovanci naključno razdeljeni na dve skupini, od katerih ena skupina prejema zdravilo, druga pa placebo (neaktivno snov, npr. fiziološko raztopino), niti preiskovanci niti zdravniki, ki beležijo rezultate študije, pa ne vedo, ali so prejeli zdravilo ali neaktivni placebo.

Za zagotavljanje verodostojnosti podatkov, ki jih predlagatelj predloži, morajo biti ti pridobljeni po načelih dobrih praks, dobre proizvodne prakse (GMP), dobre laboratorijske prakse (GLP) in dobre klinične prakse (GCP). Da so bili standardi dobrih praks zares upoštevani, pa skrbijo periodične nacionalne in mednarodne inšpekcije.

Dokumentacija za pridobitev dovoljenja za promet in znanstveno vrednotenje za odobritev

Dokumentacija o kakovosti zdravila in rezultati predkliničnih in kliničnih študij so zbrani v obsežnem dosjeju, ki ga mora proizvajalec predložiti regulativnemu organu. Vsaka kandidatna cepiva, namenjena za evropski trg, bodo pred pridobitvijo dovoljenja za promet pregledana in ocenjena na Evropski agenciji za zdravila (EMA), kjer visoko usposobljeni, neodvisni strokovnjaki iz držav EU dokumentacijo znanstveno ovrednotijo. EMA preveri izjavo o interesih vsakega strokovnjaka, preden ga vključi v ocenjevanje, in uporabi omejitve, če oceni, da bi kakršni koli interesi lahko vplivali na njegovo nepristranskost. Znanstveno oceno cepiva nato ovrednoti Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), ki sprejme stališče glede ustreznosti predložene dokumentacije in pretehta koristi novega cepiva kot je zaščita pred boleznijo in tveganja zaradi potencialnih neželenih učinkov. Ocenjevanju neželenih učinkov namenijo posebno pozornost, saj cepivo običajno prejmejo zdravi ljudje.

Preverjanje kakovosti vsake posamezne serije cepiva pred sprostitvijo na trg

Pomemben del strategije za zagotavljanje kakovostnih cepiv v evropskem regulativnem prostoru je tudi postopek poenotene sproščanja na osnovi neodvisne kontrole kakovosti vsake posamezne serije cepiva še preden je le-ta sproščena na trg. Analizno preskušanje poleg proizvajalca tako izvajajo tudi neodvisni, posebej za to specializirani laboratoriji v EU, ki so povezani v Evropsko mrežo uradnih kontrolnih laboratorijev (GEON), ki deluje pod okriljem Evropske direktive za kakovost zdravil (EDQM).

Spremljanje varnosti in učinkovitosti po odobritvi cepiva

Varnost in učinkovitost cepiva se pozorno spremljata tudi po pridobitvi dovoljenja za promet v EU, ko poteka post-marketingško spremljanje cepiva (IV. faza). Izvajajo se tekoče študije za spremljanje redkih neželenih dogodkov in preučevanje dolgoročnih učinkov cepiva na prebivalstvo. Znanstveni odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri EMA pri zdravilih z dovoljenjem za promet obravnava oceno t. i. rednih posodobljenih poročil o varnosti (PSURs). Ta poročila vključujejo med drugim vse poročane neželene učinke iz določenega obdobja in druge nove pomembne varnostne informacije o cepivu iz npr. kliničnih preskušanj in drugih potekajočih študij. V prvih letih po pridobitvi dovoljenja za promet se tovrstna poročila običajno posredujejo s strani imetnikov dovoljenj za promet vsakih šest mesecev. Zaradi čim boljšega pregleda nad varnostnimi podatki bodo za cepiva proti bolezni COVID-19 po prihodu na trg poleg slednjih dodatno predložena še pogostejša, mesečna poročila o varnosti. PRAC obravnava mesečno predložene ocene poročil o varnosti kot vse ugotovljene varnostne signale, da bi čim prej ugotovil, ali je potrebna kakršnakoli sprememba informacij (npr. v navodilu za uporabo zdravila) za zagotavljanje varne uporabe ali morda kateri drugi farmakovigilančni ukrep (če se potrdi, da tveganja pretehtajo nad koristmi, tudi odvzem dovoljenja za promet).

Čeprav je varnost cepiv temeljito preverjena že pred pridobitvijo dovoljenja za promet, je nekatere neželene učinke (še posebej zelo redke) mogoče odkriti šele, ko je cepivo na trgu in se uporablja v širši klinični praksi (vpliv genetskih dejavnikov, daljše obdobje spremljanja bolnikov, izpostavljenost posebnih skupin v populaciji kot so bolniki s sočasnimi obolenji, sočasnim drugim zdravljenjem, starejši, otroci, nosečnice).

Tako imenovana spontana poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil/cepiv (poročila poslana neposredno od zdravstvenih delavcev in bolnikov) po pridobitvi dovoljenja za promet so zato eden od zelo pomembnih načinov spremljanja zdravila/cepiva v celotnem obdobju njegove uporabe. Ti podatki in primerjava s podatki iz drugih virov lahko na tej stopnji pomembno prispevajo k oceni morebitnega tveganja oz. oceni razmerja med koristjo in morebitnimi tveganji. Poročajo se tako znani kot neznani domnevni neželeni učinki.

Dodatno spremljanje varnosti zagotavlja EMA tudi tako, da v veliki večini primerov novih bioloških zdravil zahteva študije o varnosti po prihodu zdravila v promet («Post-authorisation safety studies – PASS»).

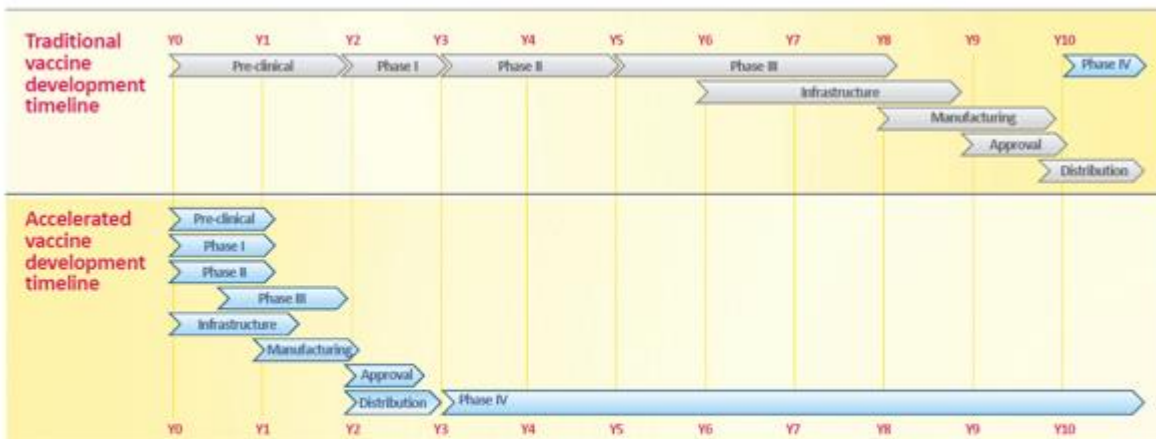
Ali bodo pospešeni postopki pri razvijalcih cepiv in na EMA vplivali na varnost cepiva?

Razvoj cepiva običajno poteka veliko več časa kot je bilo potrebno za razvoj cepiva proti COVID-19. Ker pa je hiter dostop do enega ali več cepiv proti COVID-19 bistvenega pomena za obvladovanje pandemije, reševanje življenj, zaščito zdravstvenih sistemov in za okrevanje svetovnega gospodarstva, je bilo proces razvoja in odobritve cepiv proti bolezni COVID-19 treba pospešiti. Registracijska dokumentacija se pripravlja s pospešenim tempom, kar je mogoče zaradi sofinanciranja razvoja, ki manjša finančno tveganje proizvajalcev. Kljub pospešenemu razvoju se varnost in učinkovitost kandidatnih cepiv proti COVID-19 preverja skozi vsa predpisana klinična preskušanja. K pospešenemu ugotavljanju varnosti in učinkovitosti kandidatnih cepiv proti COVID-19 pripomorejo globalni napor sponzorjev, razvijalcev in raziskovalcev cepiv ter vladnih institucij, ki so usmerjeni k izvajanju obsežnih multicentričnih kliničnih preskušanj, katere vključujejo različne skupine populacij po svetu in v katerih ugotavljajo varnost in učinkovitost več cepiv vzporedno v primerjavi s placebo kontrolo (neaktivno snovjo, npr. fiziološko raztopino). Tovrstne globalne študije omogočajo hitrejše in zanesljivejše rezultate o sami učinkovitosti posameznega cepiva in lahko hitreje ugotovijo ali ima določeno cepivo škodljive učinke, ki jih druga cepiva nimajo.

Tehnologije razvoja cepiv so v zadnjem desetletju zelo napredovale. Pomembno mesto v zgodbi razvoja cepiva proti virusu SARS-Cov-2 imajo cepiva na osnovi nukleinskih kislin (npr. mRNA) ali virusnih vektorjev. Čeprav predstavlja ta pristop novost na področju cepiv, pa širše gledano s terapevtskega vidika ne gre za

povsem nove, ampak že precej znane, raziskane tehnologije, ki se uporabljajo v razvoju inovativnih zdravil, zato so na voljo podatki o varnosti in učinkovitosti tovrstnega pristopa skozi večletna klinična preskušanja.

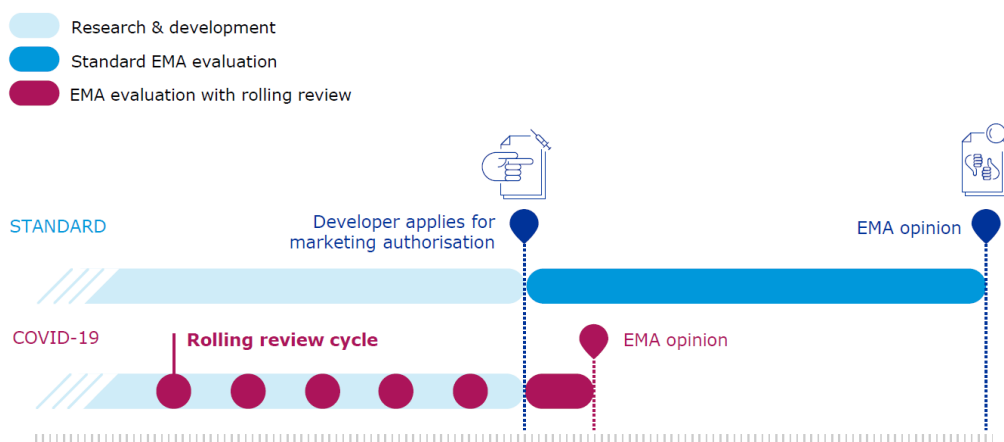
COVID-19 vaccine accelerated development



- Normal vaccine development performs each step in sequence
- To accelerate COVID-19 vaccine development, steps are done in parallel
- All usual safety and efficacy monitoring mechanisms remain in place; such as adverse event surveillance, safety data monitoring & long-term follow-up
- Phase IV post-marketing surveillance for side effects is critical and essential

Vir: Svetovna zdravstvena organizacija (https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update37-vaccine-development.pdf?sfvrsn=2581e994_6)

Postopek ocenjevanja kakovosti, varnosti in učinkovitosti cepiv se je pri cepivih proti bolezni COVID-19 začel že s sprotnim pregledovanjem podatkov (rolling review procedure), kar pomeni, da so strokovnjaki EMA podatke iz predpisane dokumentacije za pridobitev dovoljenja ocenjevali že med potekom kliničnih preskušanj cepiv. Časovnica postopka pridobitve dovoljenja za promet na EMA je zato lahko krajša, saj bodo strokovnjaki potrebovali manj časa, da bodo podali končno oceno. Ta postopek se uporablja v izrednih razmerah za varovanje javnega zdravja, kar omogoča EMA, da oceni podatke, ko so na voljo. V primeru tega mehanizma so namreč poročevalci na CHMP imenovani že med razvojem zdravila; med ocenjevanjem dokumentacije zdravila pa se lahko izvede več cikličnih pregledov, pri čemer vsak cikel traja približno dva tedna, odvisno od količine podatkov, ki jih je treba oceniti. Časovna dinamika izdelave mnenja CHMP pa je odvisna od kakovosti predloženih podatkov in potrebe po dodatnih informacijah v podporo oceni.



Vir: EMA (https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eus-regulatory-process-evaluation-approval-vaccines-fergus-sweeney_en.pdf)

V primeru resne zdravstvene ogroženosti, ki jo predstavlja pandemija, EMA lahko izda pogojno dovoljenje za promet. To dovoljenje velja eno leto in ga je mogoče podaljševati. Imetnik dovoljenja bo v tem primeru moral izpolniti posebne obveznosti (t.j. tekoče ali nove klinične študije in v nekaterih primerih dodatne analize in dejavnosti), da bo zagotovil izčrpne podatke, ki bodo dodatno potrdili, da je razmerje med koristmi in tveganji pozitivno. Ko so pridobljeni izčrpnimi podatki o cepivu, se dovoljenje za promet lahko pretvori v standardno dovoljenje za promet.

(EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>)

Transparentnost Evropske agencije za zdravila

Evropska agencija za zdravila in Evropska komisija vlagata velike napore v pripravo in podajanje verodostojnih in nepristranskih informacij o cepivih za splošno javnost, saj je to ključnega pomena za odnos javnosti do cepljenja in s tem za uspešnost boja proti bolezni COVID-19. Neodvisnost strokovne ocene, ki jo izvaja EMA, je zagotovljena z visokim nivojem transparentnosti, čemur je v primeru cepiv proti bolezni COVID-19 posvečena še prav posebna pozornost. EMA bo po odobritvi vsakega cepiva objavila pregled in razloge za odobritev ter informacije o cepivu (povzetek glavnih značilnosti zdravila za cepitelja in navodilo za uporabo za prejemnika cepiva) v vseh EU jezikih. Objavila bo tudi javno oceno cepiva (European Public Assessment report), celoten načrt obvladovanja tveganj (Risk Management Plan), klinične podatke, ki podpirajo odobritev cepiva, spremembe po pridobitvi dovoljenja za promet in posodobitve glede varnosti.

EMA je organizirala javno srečanje, na katerem je predstavila, kako poteka razvoj cepiv, ocenjevanje pred odobritvijo, spremljanje po prihodu na trg in aktivnosti za transparentno delovanje EMA. Posnetek srečanje je na voljo na naslednji spletni povezavi:

<https://www.ema.europa.eu/en/events/public-stakeholder-meeting-development-authorisation-safe-effective-covid-19-vaccines-eu>