



Varnost in učinkovitost cepiv v Evropski uniji

Kako poteka presoja za izdajo dovoljenje za promet z zdravilom?

Evropska agencija za zdravila (EMA) je neodvisno strokovno telo Evropske unije, zadolženo za vrednotenje in nadzor nad zdravili za uporabo pri ljudeh in živalih ter usklajevanje regulative na področju zdravil. Presoja podatke, zbrane v obsežnem vrednotenju kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil, kadar farmacevtsko podjetje (prosilec za dovoljenje za promet z zdravilom) vlogo odda po t.i. centraliziranem postopku. Za razliko od nacionalnega postopka, v katerem vlogo presojevalca prevzamejo nacionalne agencije za zdravila (kakršna je Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke Republike Slovenije (JAZMP)), v centraliziranem postopku skupina mednarodnih strokovnjakov pri EMA pregleda dokumentacijo laboratorijskih analiz, predkliničnih in kliničnih vrednotenj zdravila ter oblikuje strokovno mnenje, s katerim EMA seznani nacionalne agencije za zdravila vseh držav članic Evropske unije. Te lahko podajo morebitne pomisleke in nestrinjanja, ki jih EMA obravnava. Na podlagi priporočilnega ali odklonilnega mnenja, ki ga pripravi EMA, Evropska komisija podeli ali zavrne izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v celotni Evropski uniji. Med zdravila, ki jih v Evropi obravnavamo po centraliziranem postopku, med drugimi sodijo vsa nova zdravila za zdravljenje rakavih obolenj, sladkorne bolezni, avtoimunskih bolezni, degenerativnih bolezni živčevja, virusnih bolezni, zdravila za napredna zdravljenja (npr. genska zdravila) in biotehnološka zdravila. Med slednja umeščamo tudi sodobna cepiva. Centraliziran način presoje novih zdravil je bil zasnovan z mislijo na dobrobit uporabnikov, saj omogoča, da je novo zdravilo na voljo v vseh državah članicah istočasno, hkrati pa je osnova za enotno in centralizirano kontinuirano spremljanje njegove varnosti, ko se znajde na trgu.

Kaj so cepiva?

Cepiva so profilaktična zdravila – z njimi ne zdravimo, temveč preprečujemo nalezljive bolezni. Po vnosu v telo izzovejo imunski odziv proti točno določenemu povzročitelju bolezni, ki ga glavna sestavina cepiva (t.i. imunogen) posnema. Pri tem se oblikuje imunološki spomin – posebne podskupine imunskih celic (spominski limfociti), ki so sposobne obračunati z bolezenskim mikroorganizmom, se v našem telesu ohranijo daljše obdobje (v nekaterih primerih celo vse življenje) in nas zelo učinkovito ščitijo pred nalezljivo boleznijo. Cepiva torej posnemajo proces naravne okužbe, ki podobno (čeprav ne vedno enako močno in proti istim strukturam!) izzove imunološki spomin, a brez tveganj za pogosto resne posledice bolezni, kot

so dolgotrajno okrevanje, kronične okvare organov ali celo smrt. Pri tem velja izpostaviti, da s cepljenjem ne zaščitimo le posameznikov, ki prejmejo cepivo, temveč – pod pogojem, da je precepljen dovolj velik delež populacije – prekinemo verigo prenosov bolezni in s tem posredno zaščitimo tudi ranljive posameznike, ki se iz medicinsko upravičenih razlogov ne morejo cepiti. Sistematično cepljenje je izjemnega pomena za javno zdravje, to še posebej velja za zaščito pred virusnimi boleznimi, proti katerim se s konvencionalnimi zdravili precej težje borimo. Virusi namreč niso sposobni samostojnega namnoževanja, temveč za ta namen ugrabijo naše celice oz. njihove mehanizme sinteze RNK, DNK in proteinov. To pa pomeni, da z zaviranjem namnoževanja virusov oviramo tudi normalno delovanje lastnih celic. Poleg tega so virusi podvrženi pogostim spremembam genskega zapisa (mutacijam), kar vodi do sprememb strukture prijemališč (zlasti virusnih encimov), na katere skušamo delovati z učinkovinami.

Kako poteka preskušanje cepiv?

Vrednotenje kakovosti, varnosti in učinkovitosti cepiv v procesu njihovega razvoja poteka na zelo podoben način, kot to počnemo za vsa zdravila. V fazi t.i. predkliničnega vrednotenja kandidatnih cepiv ta injicirajo živalim (sprva mišim, kasneje tudi primatom) in spremljajo vrsto imunskega odziva (tj. ali cepivo izzove tvorbo protiteles in celičnega imunskega odziva; kako močan in specifičen je imunski odziv – kakšna je koncentracija protiteles, usmerjenih proti virusu; ali se pojavljajo razlike v odzivu, če je odmerek en sam ali če jih je več; ali velikost odmerka sovпада z jakostjo imunskega odziva). Največjo pozornost na tej stopnji razvoja posvečajo morebitnim neželenim učinkom kandidatnega cepiva, vključno s preverjanjem, ali cepivo izzove hujši potek bolezni po kasnejši okužbi z virusom (kar je povezano z nastajanjem posebne skupine protiteles in do česar lahko pride tudi, če bolezen prebolimo po naravni poti). Na poskusnih živalih lahko preverijo, ali jih cepljenje zaščiti pred načrtno izzvano okužbo, česar na človeških prostovoljcih zaradi etičnih zadržkov ni mogoče storiti. Seveda zaradi medvrstnih razlik rezultati predkliničnih raziskav niso neposredno prenosljivi na človeka, zato je ključno, da varnost in učinkovitost cepiv potrdimo s preskušanjem na človeških prostovoljcih. Klinične raziskave so nadzorovane (poleg skupine prostovoljcev, ki prejme kandidatno cepivo, v njih sodeluje kontrolna skupina, ki prejme placebo), randomizirane (prostovoljci so naključno porazdeljeni med obe skupini) in dvojno slepe (med izvajanjem raziskave ne prejemnik cepiva ne tisti, ki cepivo aplicira, ne veda, v katero od skupin sodi prostovoljec). Takšen načrt raziskave zagotavlja objektivno vrednotenje zbranih rezultatov. Klinične raziskave potekajo v treh stopnjah (fazah), pri čemer postopoma širimo krog vključenih prostovoljcev. V prvi fazi sodeluje nekaj deset ljudi, praviloma mladih in zdravih. Sprva cepivo prejme zelo omejeno število prostovoljcev in če se izkaže, da cepljenje ne izzove neželenih učinkov, po nekaj dneh cepijo še preostale. Raziskovalci podrobno spremljajo morebitne neželene učinke, beležijo njihovo pogostost in ocenjujejo imunogenost po različnih odmerkih cepiva. Iz odvzete krvi prostovoljcev izolirajo protitelesa in preverijo, kako učinkovito so sposobna preprečiti virusu okužbo celic, ki jih gojijo v laboratoriju. V drugi fazi kliničnih raziskav, ki jo sprožijo le, če ocenijo, da cepivo ne predstavlja tveganja za zdravje sodelujočih, sodeluje nekaj sto prostovoljcev. Skupina je bolj raznolika – poleg mladih in zdravih cepivo prejmejo še starejši ali kronični bolniki. Tudi na tej stopnji se raziskovalci osredotočajo zgolj na varnost in imunogenost cepiva, učinkovitost vrednotijo v zadnji, tretji fazi kliničnega preskušanja. Takrat cepivo prejme nekaj tisoč ali celo nekaj deset tisoč

prostovoljcev na več lokacijah po svetu, kar omogoča tudi (sicer še vedno omejen) vpogled v vpliv genetskega ozadja na reakcijo na cepivo. Tako široka skupina prostovoljcev je potrebna, da s sprejemljivo stopnjo verjetnosti ocenijo učinkovitost kandidatnega cepiva ter zaznajo tudi morebitne redke neželene učinke, ki bi jih na manjših skupinah utegnili spregledati. Učinkovitost cepiva ter pogostost pojavnosti domnevnih neželenih učinkov ocenjujejo s primerjavo cepljene in kontrolne skupine, vzročno povezanost domnevnih neželenih učinkov cepljenja zunanji presojevalci obravnavajo tudi individualno. Če naj cepivo velja za učinkovito, mora biti obolevnost v skupini cepljenih prostovoljcev, ki se po naravni poti srečajo z virusnim povzročiteljem bolezni, statistično značilno manjša kot obolevnost prostovoljcev v kontrolni skupini. Kot kazalce učinkovitosti lahko spremljajo pogostost težjih, blažjih simptomatičnih ali asimptomatičnih okužb. Evropska agencija za zdravila mora pred začetkom kliničnih raziskav odobriti njihovo zasnovo in potrditi ustreznost izbora kazalcev za oceno učinkovitosti kot tudi minimalno sprejemljivo stopnjo učinkovitosti (praviloma vsaj 50 %, kar pomeni, da v kontrolni skupini, ki prejme placebo, zboli dvakrat več prostovoljcev kot med tistimi, ki prejmejo cepivo). Pri oceni varnosti cepiva neodvisni strokovnjaki pri EMA tehtajo med potencialnimi opaženimi tveganji, domnevno ali dokazano vzročno povezanimi s cepljenjem, ter pričakovano dobrobitjo za cepljenega posameznika (kot tudi celotno družbo) na osnovi ocenjene učinkovitosti. Nobeno cepivo – kot nasploh vsa zdravila – ne more izkazovati popolne varnosti pri vseh prejemnikih ali stodontne učinkovitosti. EMA bo tako priporočila odobritev le tistih cepiv, pri katerih bo razmerje med tveganjem in koristjo za prejemnika jasno in močno na strani predvidene koristi. V kliničnem vrednotenju cepiv prostovoljce spremljamo skozi daljše obdobje (npr. eno do dve leti), a lahko EMA odobri njihovo uporabo na širši populaciji že pred tem. Pomemben mehanizem zagotavljanja varnosti cepiv (kot tudi vseh novih zdravil) je spremljanje in poročanje domnevnih neželenih učinkov po podelitvi tržnega dovoljenja. Takrat namreč cepivo prejme bistveno večje število ljudi, kot jih je sodelovalo v kliničnem vrednotenju, skupina pa je tudi bolj raznolika, kar omogoča zanesljivejšo oceno tveganja. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih je dolžnost vseh zdravstvenih delavcev, seveda pa lahko poročajo o njih tudi neposredno prejemniki cepiva ali njihovi svojci. Te podatke v Sloveniji zbira Nacionalni center za farmakovigilanco pri JAZMP, ki jih posreduje v vseevropsko bazo EudraVigilance (sem se stekajo tudi podatki iz kliničnih raziskav). EMA redno posodablja in javno objavlja zbrane podatke na svoji spletni strani. Če je dokazana vzročna povezava med cepivom in resnim neželenim učinkom, je to lahko vzrok za spremembo režima odmerjanja cepiva, omejitev cepljenja le na določene podskupine ljudi ali celo za odvzem dovoljenja za promet. S spremljanjem učinkovitosti cepiva med širšo cepljeno populacijo pridobimo tudi pomembne podatke o trajanju imunosti. Iz razlogov previdnosti v skupine prostovoljcev, ki sodelujejo v kliničnem vrednotenju zdravil (tudi cepiv), na začetku ne vključujemo otrok, nosečnic, doječih mater in ljudi z znanimi alergijami. Tako takoj ob podelitvi tržnega dovoljenja pogosto ni na voljo dovolj podatkov o varnosti, ki bi upravičevali predpisovanje ranljivejšim skupinam ljudi. To seveda ne pomeni, da zdravila ne izkazujejo ustrezne varnosti, a je tudi za te skupine potrebno v ločenih kliničnih in skrbno načrtovanih vrednotenjih potrditi ugodno razmerje med dobrobitjo in tveganjem za zdravje.

Kakšne so značilnosti različnih vrst cepiv?

Pogoj za pripravo cepiva je seveda podrobno poznavanje povzročitelja nalezljive bolezni; poznati je potrebno njegov genetski ustroj in strukturo, na kakšen način vdre v telo, kje se

namnožuje in kakšen je njegov življenjski cikel (npr. kako virus vstopi v celico, ali uporablja posebne mehanizme, s katerimi se skuša izogniti imunskemu sistemu, kje v celici in kako se novi virusni delci sestavljajo ter kako zapuščajo okuženo celico). To znanje pomaga pri izboru struktur mikroorganizma (največkrat na površini izraženih beljakovin), ki bodo verjetno izzvale ustrezen imunski odziv, predvsem pa omogočile oblikovanje specifičnega imunskega spomina, ki bo prejemnika cepiva, ko bo ta prišel v stik s povzročiteljem bolezni, zaščitil pred okužbo. Poznamo več vrst (oz. platform) cepiv. Klasični pristopi izdelave protivirusnih cepiv zajemajo bodisi toplotno ali kemijsko uničenje namnoženih virusov (t.i. mrtva ali inaktivirana cepiva) ali dolgotrajno gojenje virusov v umetnih gojiščih pod pogoji, ki so drugačni od tistih, na katere je prilagojen (t.i. živa oslabljena oz. atenuirana cepiva). Virusi v mrtvih cepivih niso sposobni namnoževanja po vnosu v telo, zato so ta manj imunogena (s tem je povezana potreba po več odmerkih), proces inaktivacije pa lahko spremeni strukturo ključnih komponent, ki naj bi izzvala pričakovan imunološki spomin. Priprava takšnih cepiv zahteva gojenje patogenega virusa v velikem obsegu, kar je nepraktično. Nasprotno živa oslabljena cepiva vsebujejo viruse, ki ohranijo omejeno sposobnost namnoževanja po vnosu v telo (pri čemer ne izzovejo bolezenskih znakov), zato so dobro imunogena. Njihov razvoj je izjemno dolgotrajen, saj je potrebno na osnovi naključnih sprememb virusov izbrati takšne, ki zagotovo po cepljenju ne bodo sprožili okužbe in s tem boleznimi – proces lahko primerjamo s klasičnim žlahtnjenjem rastlin za doseg želenih lastnosti. Sodobni pristopi razvoja in izdelave cepiv, ki temeljijo na tehnologiji rekombinantne DNK (imenovane tudi gensko inženirstvo) so neprimerno hitrejši. Tako lahko beljakovinski imunogen, značilen za patogeni virus, izrazimo v celicah, ki jih gojimo v bioreaktorju (fermentorju), na enak način, kot pripravljamo sodobna biološka zdravila (npr. inzulin ali številna protitelesa, ki jih uporabljamo za zdravljenje rakavih ali kroničnih vnetnih bolezni). Izoliran in prečiščen imunogen nato v obliki cepiva vnesemo v telo, praviloma v kombinaciji z ustreznim adjuvantom, ki okrepi imunski odziv. Adjuvante vselej dodajamo tudi mrtvim cepivom. Še hitrejši odziv na grožnjo epidemije novih virusov omogoča tehnologija rekombinantne DNK s pripravo cepiv na osnovi informacijske RNK (mRNA) ali vektorskih cepiv. Cepiva na osnovi mRNA vsebujejo informacijo za sintezo virusne beljakovine, ki po vnosu v telo v celicah izzove nastanek imunogena. Da omogočijo vstop mRNA v celice in da izboljšajo njeno stabilnost, jo vgradijo v drobne maščobne delce, približno tisočkrat manjše od dimenzij povprečne človeške celice. mRNA pripravljajo z encimsko sintezo in temeljito prečistijo. Pri pripravi vektorskih cepiv uporabimo nenevarne viruse, ki niso povezani s patogenom in se v naših celicah niso sposobni namnoževati (namnožimo jih v posebnih celicah, ki jih gojimo v bioreaktorju, in kasneje temeljito prečistimo). Takšni virusni delci predstavljajo dostavni sistem in omogočijo zelo učinkovit vnos informacije za sintezo imunogena. Ne mRNA ne virusni vektorji v cepivih ne predstavljajo nevarnosti, da bi prišlo do vgrajevanja v genski zapis človeških celic, in omogočajo zgolj kratkotrajno izražanje virusnega proteina. Tak način imunizacije je zelo učinkovit, saj posnema proces naravne okužbe, med katerim človeške celice izdelujejo virusne komponente in jih predstavljajo imunskemu sistemu.

Kaj je v ozadju tako bliskovitega razvoja cepiva proti virusu SARS-CoV-2?

Razvoj novih cepiv je običajno dolgotrajen proces, a prvo cepivo proti virusu SARS-CoV-2, povzročitelju covid-19, si v Sloveniji obetamo že 9 mesecev po prvem potrjenem primeru bolezni pri nas (oz. vsega eno leto po prvih poročilih o novi bolezni iz Kitajske), relativno kmalu pa bodo sledila še druga. Pri tem je potrebno pojasniti dejavnike, ki so omogočili tako hiter

razvoj cepiv. Prvi je gotovo hitro odkritje povzročitelja bolezni, zelo podobnega virusoma SARS-CoV, ki je povzročil epidemijo v letih 2002 do 2004, in MERS-CoV, prvič opisanega leta 2012. Nova cepiva proti SARS-CoV-2 gradijo na izkušnjah razvoja cepiv proti sorodnima virusoma, čeprav slednja nikoli niso prešla kliničnih vrednotenj v celoti. Skoraj vsa cepiva proti SARS-CoV-2 v razvoju kot imunogen tako uporabljajo membranski protein S, saj se je tudi pri obeh sorodnih virusih izkazal kot najbolj učinkovit za doseganje primerne imunskega odgovora. Proteinsko inženirstvo omogoča vnos manjših strukturnih sprememb v protein S, ki ga naredijo bolj rigidnega in s tem bolj imunogenega. Razlog za nedokončan razvoj cepiv proti SARS-CoV in MERS-CoV je učinkovita zamejitev širjenja okužb ter s tem pomanjkanje financiranja sicer izjemno dragih kliničnih raziskav. Nasprotno so kampanje razvoja cepiva proti covid-19 zaradi pandemije, ki vpliva ne le na javno zdravje in zdravstvo, temveč ima tudi uničujoče posledice za šolstvo, gospodarstvo in številne druge aspekte naših življenj, deležne obsežnega financiranja s strani javnega in zasebnega sektorja po vsem svetu. Vakcinologija in imunologija sta v zadnjih letih izjemno napredovali in znanost je nabirala bogate izkušnje z inovativnimi platformami cepiv na področju infekcijskih in rakavih bolezni. Modularna cepiva, kot so vektorska in tista na osnovi mRNA, je v kliničnih raziskavah v zadnjih 15 letih prejelo na tisoče ljudi, zato dobro poznamo njihove mehanizme delovanja in varnostni profil. Tudi proizvesti jih je moč neprimerno hitreje kot klasična cepiva. Klinično vrednotenje cepiv proti SARS-CoV-2, četudi časovno krajše, ne pomeni odmika od strogih standardov za zagotavljanje varnosti in učinkovitosti, ki veljajo v Evropski uniji. Običajno posamezne faze kliničnih raziskav potekajo zaporedno z daljšimi vmesnimi časovnimi obdobji, ko farmacevtska podjetja tehtajo, ali razvoj nadaljevati in vanj vložiti nadaljnja finančna sredstva (cepiva namreč še zdaleč ne sodijo med zelo dobičkonosna zdravila). V primeru aktualnih cepiv proti covid-19 so faze kliničnih raziskav potekale delno vzporedno, v tretjo fazo pa so vključili zelo veliko število prostovoljcev. To je omogočilo hitro zbiranje velike količine podatkov, ki so sicer dostopni šele v obdobju več let. Pomemben dejavnik pri hitrem ovrednotenju učinkovitosti cepiv je dejstvo, da divja epidemija nalezljive bolezni, zato je verjetnost, da posamezniki, ki sodelujejo v klinični raziskavi, pridejo v stik s povzročiteljem bolezni razmeroma visoka. Drugače bi bilo, če bi na primer želeli razviti novo cepivo proti ošpicam, katerih pojavnost je (ravno zaradi sistematičnega cepljenja) zelo nizka. Hitra dostopnost cepiva je tudi posledica dejstva, da so farmacevtska podjetja sprejela finančno tveganje proizvodnje velikih količin odmerkov cepiva še pred izdajo tržnega dovoljenja. Nenazadnje bo hitri odobritvi cepiva botrovala tudi prilagodljivost odločevalca, saj EMA izkorišča možnost pospešenega pregleda dokumentacije, priložene vloge za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom. V običajnih razmerah prosilec zbere vse potrebne podatke in jih strokovna skupina pri EMA obravnava hkrati. V času epidemije, ko je ogroženo javno zdravje, pa EMA lahko prilagodi proces pregleda podatkov, tako da jih obravnava po sklopih, takoj ko so na voljo (t.i. tekoči pregled). Seveda imajo (kot sicer) presojevalci možnost v dialogu s prosilcem zahtevati izvedbo dodatnih raziskav in dopolnitev podatkov.

Zaključek

Evropska komisarka za zdravje Stella Kyriakides je oktobra ob predstavitvi osnutka evropske strategije cepljenja proti covid-19 izjavila, da »ne bo rešilo življenj cepivo, temveč cepljenje«. Zdaj, ko je cepivo na dosegu roke, je ključno, da se poučimo o cepljenju ter vsak zase in vsi skupaj sprejmemo odgovorno odločitev, s katero bomo kot družba zaščitili naše najranljivejše člane in prispevali k ustavitvi pandemije. Cepljenje najbrž ne bo takoj

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

omogočilo vrnitve v življenje, kot smo ga poznali pred epidemijo, bo pa nedvomno bistven korak na tej poti.
