

Vývoj vakcín na prevenciu ochorenia COVID-19

Súčasná situácia v súvislosti s pandémiou ochorenia COVID-19 predstavuje krízu globálnych rozmerov so závažnými zdravotnými, sociálnymi a ekonomickými dopadmi. Ochorenie môže mať závažný, až fatálny priebeh s doposiaľ nejasnými dlhodobými dôsledkami u ľudí rôznych vekových skupín, vrátane inak zdravých jedincov. Z dôvodu naliehavosti, ktorú pandémia predstavuje, je celosvetovo intenzívna aktivita venovaná oblasti vývoja liečby pacientov trpiacich daným ochorením a oblasti rozvoja bezpečnej a zároveň účinnej vakcíny, ktorá by ochránila ľudský organizmus pred rozvojom infekcie a ochorenia (1).

Za kľúčové riešenie zvládnutia dnešnej situácie sa považuje práve vývoj vakcíny, ktorý však zvyčajne trvá 10 a viac rokov. Takýto časový rámec nie je v krízovej situácii prípustný, a preto je proces jej vývoja mimoriadne náročný. Vedecké tímy, farmaceutické spoločnosti, výskumné centrá a iné vedecké inštitúcie z celého sveta nasmerovali svoje finančné a personálne zdroje tak, aby bola účinná a bezpečná vakcína dostupná v rozsahu 12 - 18 mesiacov. Dosiachnutie takéhoto cieľa si vyžaduje súbežne vykonávať rozsiahly výskum, klinické skúšania, investície do nových výrobných postupov a zabezpečenie surovín, aby sa umožnilo klinické skúšanie s potenciálnou vakcínou a masívna výroba mohla začať ihneď po schválení na uvedenie na trh. Európska únia vedie globálne úsilie o skúšanie, liečbu a vakcináciu tým, že mobilizuje zdroje v medzinárodných zbierkach a spája sily s krajinami a globálnymi zdravotníckymi organizáciami v rámci spolupráce s názvom **Akcelerátor na prístup k nástrojom COVID-19** (*Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator*). Dôkazom intenzívnej snahy je aj činnosť Európskej komisie, ktorá 17. júna predstavila „**európsku stratégiu na urýchlenie vývoja, výroby a zavádzania vakcín na prevenciu ochorenia COVID-19**“. Cieľom stratégie je zabezpečiť kvalitu, bezpečnosť a účinnosť vakcín, zabezpečiť včasný prístup k vakcínam pre členské štáty a ich obyvateľstvo, a zároveň dalej viesť globálne úsilie o solidaritu a zabezpečiť spravodlivý prístup k cenovo dostupnej vakcíne pre všetkých v EÚ, a to čo najskôr. Takýto spoločný postup na úrovni EÚ zvyšuje šancu na úspech, zvládnutie rizík a spojenie investícií, pretože žiaden členský štát nie je samostatne schopný poskytnúť dostatok financií a prostriedkov na vývoj a výrobu potrebného množstva vakcín. Komisia vyjadrila aj záujem stať sa súčasťou nástroja **COVAX** (nástroj globálneho prístupu k vakcínam na prevenciu ochorenia COVID-19), ktorého cieľom je urýchliť vývoj a výrobu vakcín a zabezpečiť každej krajine na svete spravodlivý a rovnocenný prístup k vakcínam. Regulačné authority pre lieky na celom svete spolupracujú v rámci **medzinárodnej koalície liekových regulačných autorít (ICMRA- the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities)** s cieľom urýchliť a zefektívniť vývoj vakcín a liečby COVID-19 (2; 3).

Aj napriek tomu, že potreba očkovacej látky je naliehavá, snaha o jej rýchlejšie sprístupnenie vyvoláva vo svete nespočetné množstvo otázok a obáv. Dôležité je uvedomiť si, že vývoj bezpečnej a účinnej vakcíny v skrátenom časovom rámci neznamená ohrozenie verejnosti, pretože bezpečnosť a účinnosť sú nevyhnutné predpoklady povolenia uvedenia ktorejkoľvek očkovacej látky na trh v EÚ aj inde. Významnú úlohu v tomto procese zohráva **pandemická pracovná skupina agentúry EMA (COVID-ETF)**, ktorá združuje najlepších vedeckých odborníkov z regulačnej siete EÚ a úzko spolupracuje s výborom EMA pre humánne lieky (CHMP) na optimalizácii a rýchlejšej koordinácii činností súvisiacich s vývojom, schvaľovaním a monitorovaním bezpečnosti vakcín na prevenciu ochorenia COVID-19 (3).

Pre vývoj očkovacej látky na prevenciu ochorenia COVID-19 sú potrebné výsledky z predklinických a klinických štúdií rovnako ako v prípade iných liekov, avšak v podmienkach núdzovej situácie je možné v zaužívaných plánoch vývoja liekov vykonať isté zmeny. Pracovníci podieľajúci sa na vývoji takýchto vakcín môžu lehoty skrátiť, a to napríklad vykonaním viacerých štúdií naraz, a nie postupne. Na úrovni klinického skúšania sa niektoré fázy môžu kombinovať, resp. zlúčiť ako fáza 1 / 2 (4). K rýchlejšiemu a plynulému

priebehu prispieva aj samotný stav pandémie, ktorý spôsobuje, že je v relatívne krátkom čase možné získať veľký počet testovaných bez toho, aby sa ohrozila kvalita samotných skúšok. V súvislosti s povolením uvedenia látky na trh majú zodpovednosť odborné vedecké výbory pre humánne lieky (CHMP) a pre hodnotenie rizík liekov (PRAC), ktoré vykonávajú komplexné nezávislé vedecké hodnotenia. Rovnako ako v prípade iných liekov musia v zmysle právnych predpisov EÚ vykonať počiatočné hodnotenie dva rôzne hodnotiace tímy (pod vedením tzv. raportéra a koraportéra) a potom ich posudzuje výbor ako celok. Nezávislé vedecké stanovisko sa predkladá Európskej komisii, ktorá vydáva povolenie na uvedenie na trh platné v celej EÚ len vtedy, ak je po posúdení kvality, bezpečnosti a účinnosti lieku pomer prínosov a rizík pozitívny (3).

Vzhľadom na naliehavosť protipandemických opatrení zaviedla EMA viacero postupov s cieľom podporiť rýchlejší vývoj a registráciu bezpečných, účinných a kvalitných vakcín a terapeutík proti COVID-19. Patrí sem **rýchle vedecké poradenstvo** (*Rapid scientific advice*), prostredníctvom ktorého sa čas posúdenia skraca na maximálne 20 dní (štandardne 40 – 70 dní) a je bez poplatku, **urýchlenie preskúmania žiadostí o súhlas s PIP** (*Rapid agreement of Paediatric investigation plan*), ktoré sa zníži na minimálne 20 dní (štandardne 120 dní) a vydanie rozhodnutia sa skraca na 2 dni (štandardne 10 dní). Ďalším postupom je **zrýchlené hodnotenie** (*Accelerated assessment*) **žiadostí o registráciu** pre produkty, ktoré majú zásadný význam pre verejné zdravie alebo predstavujú terapeutickú inováciu, ktorým je možné skrátiť časový rámec posúdenia žiadosti na 150 dní (štandard až 210 dní). V neposlednom rade je významný **nový postup posudzovania žiadostí, tzv. rolling review** (5).

Ide o jeden z regulačných procesov, ktorý využíva priebežné preskúmania, čím zabezpečuje spoľahlivé vedecké stanoviská v kratšom čase. Tento prístup môže umožniť skoršiu registráciu a dostupnosť daného produktu (6; 7). Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vyhlásila 30. januára 2020 výskyt ochorenia COVID-19 za ohrozenie verejného zdravia medzinárodného významu (8). V týchto podmienkach má daný postup posudzovania žiadostí opodstatnený význam. Zásadný rozdiel procesu spočíva v tom, že zatiaľ čo za normálnych okolností musia byť údaje o účinnosti, bezpečnosti a kvalite (a všetky ostatné požadované dokumenty) predložené naraz na začiatku hodnotenia v žiadosti o povolenie uvedenia lieku na trh, v tomto prípade EMA posudzuje dostupné údaje z prebiehajúcich štúdií priebežne, hneď ako sú dostupné. Hodnotenie tak prebieha už počas vývoja lieku pred samotným podaním žiadosti. Takýmto priebežným posudzovaním údajov, hneď ako sú dostupné, môže CHMP rýchlejšie dospieť k stanovisku povolenia alebo nepovolenia uvedenia lieku na trh. Dôležité je uviesť, že urýchlenie procesu nijakým spôsobom neovplyvňuje na prísnosť hodnotenia údajov a celý proces hodnotenia prebieha v súlade s obvyklými EMA štandardami pre bezpečnosť, účinnosť a kvalitu (6).

CHMP začala už druhý proces *rolling review*, týkajúci sa vývoja COVID-19 vakcín. Spoločnosti, ktoré využívajú daný proces, sú AstraZeneca v spolupráci s Oxfordskou univerzitou (od 01.10.2020) a nemecká spoločnosť BioNTech v spolupráci s jej americkým partnerom Pfizer (od 06.10.2020) (7).

Vývoj vakcín:

Cyklus vývoja COVID-19 vakcíny pozostáva z charakteristických krokov, ktoré sa uplatňujú aj pri vývoji iných liekov.

Na začiatku je nevyhnutná fáza predklinická, v ktorej sa potenciálna vakcína testuje *in vitro* a *in vivo*, pričom sa využívajú bunkové kultúry a zvieracie modely. Zisťuje sa, či a v akých dávkach je navrhovaná vakcína schopná navodiť imunitnú odpoveď, a taktiež vznik nežiaducich reakcií. Ešte predtým je však potrebné vykonať štúdie na potvrdenie kvality

prípravovanej vakcíny. V predklinickej fáze aktívneho vývoja je v súčasnosti najmenej 87 vakcín (4).

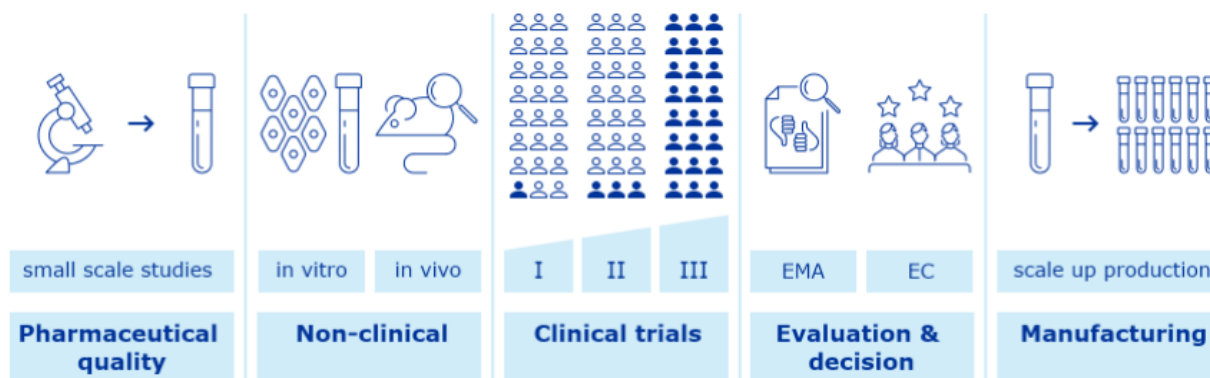
Po dosiahnutí požadovaných výsledkov farmaceutického a predklinického výskumu nasleduje klinická fáza skúšania, v ktorej sa naprieč všetkými fázami sleduje bezpečnosť a účinnosť. V predklinickej fáze sa účinnosť vakcín najprv testuje u zvierat v zmysle - zaočkované zvieratá prežívajú, nezaočkované podľahnú infekcii. V priebehu klinického skúšania však nie je možné ľudí infikovať, preto sa účinnosť vakcín štandardne zisťuje pomocou tzv. náhradného ukazovateľa (*surrogate endpoint*). V počiatkových fázach klinického skúšania sa ako náhradný ukazovateľ využíva stanovenie požadovanej koncentrácie špecifickej protilátky a miera bunkovej imunity. V prípade COVID-19 vakcín zatiaľ takýto náhradný ukazovateľ nie je presne stanovený.

Prvá fáza klinického skúšania prebieha na malej skupine zdravých dobrovoľníkov (desiatky). Zisťuje sa znášanlivosť skúšanej vakcíny v rozsahu jej dávkovania. Sleduje sa bezpečnosť, výskyt nežiaducich účinkov a dávka, ktorá je schopná navodiť imunitnú odpoveď (množstvo vytvorených protilátok).

V druhej fáze klinického skúšania sa zúčastňuje väčší počet dobrovoľníkov (stovky). Cieľom je zistiť, či účinok skúšanej vakcíny v rôznych dávkach a počte podaní umožňuje jej ďalší vývoj na väčšom počte účastníkov. Fáza 1 a 2 bývajú často spojené v jednej štúdií fázy 1 / 2.

Tretia fáza skúšania je už rozsiahla fáza, ktorá vyžaduje tisícky a viac účastníkov ($\geq 30\,000$). V porovnaní s predchádzajúcimi fázami umožňuje odhaliť aj výskyt nežiaducich účinkov s nižšou frekvenciou výskytu (menej časté, až zriedkavé), pretože využíva značne väčší súbor účastníkov. Dizajn využíva randomizáciu účastníkov a kontrolu placebom. Po aplikácii vakcíny sa sleduje jej účinnosť (*vaccine efficacy*), ktorá sa vypočíta na základe počtu pozitívnych prípadov v skupine očkovaných novou vakcínou v porovnaní so skupinou, ktorá dostala placebo. Daná fáza je zameraná na determináciu protektívneho účinku vakcíny, takže sa zisťuje, do akej miery vakcína dokáže ochrániť pred infekciou. V prípade vakcíny na prevenciu ochorenia COVID-19 sa desaťtisíce ľudí podrobia očkovaniu a „prepustia“ sa do každodenného života, počas ktorého sa bude monitorovať, či sa u nich vyskytuje virologicky potvrdená COVID-19 infekcia, bez ohľadu na jej závažnosť. Placebo skupina bude v týchto skúšaniach predstavovať skupinu, ktorá nie je očkovaná, pretože v súčasnosti nemáme žiadnu účinnú vakcínu na prevenciu COVID-19. Následne sa podľa vyššie uvedeného vypočíta účinnosť vakcíny.

Na základe vyjadrenia amerického Federálneho úradu pre lieky a potraviny (FDA) sa požaduje, aby sa dosiahol protektívny účinok najmenej u 50 percent recipientov skúšanej vakcíny - („*It conveys that the FDA would expect that a COVID-19 vaccine would prevent disease or decrease its severity in at least 50% of people who are vaccinated.*”) (9).



Obr. 1: Prehľad vývoja a schválenia vakcíny (10).

Regulačné authority v každej krajine intenzívne kontrolujú výsledky klinických skúšaní, pričom je dôležité vedieť, že nepretržitý dohľad je zabezpečený aj po tom, ako vakcína získa povolenie na uvedenie na trh.

Štvrtá fáza klinického výskumu predstavuje klinické a epidemiologické štúdie po schválení a uvedení lieku na trh, takže monitorovanie bezpečnosti a účinnosti naďalej pokračuje. Medzi základné typy týchto štúdií patria štúdie PASS (*Post-authorisation Safety Studies*) a PAES (*Post-authorisation Efficacy Studies*). PASS štúdie sú zamerané na bezpečnosť, zatiaľ čo PAES na zisťovanie účinnosti liekov pri praktickom použití v praxi. Táto fáza sa považuje za esenciálnu pre sledovanie dlhodobého efektu a bezpečnosti v populácii.

Z etického hľadiska je v súčasnosti veľmi diskutovaná otázka tzv. *challenge trials*, kde sú dobrovoľníci po očkovaní aktívne vystavení SARS-CoV-2 vírusu. S cieľom urýchliť klinické skúšanie v krajinách EÚ sa používa jednotné posúdenie plánov klinického skúšania v rámci dobrovoľnej harmonizačnej procedúry (VHP), ktorá má urýchliť povoľovanie klinického skúšania v jednotlivých krajinách.

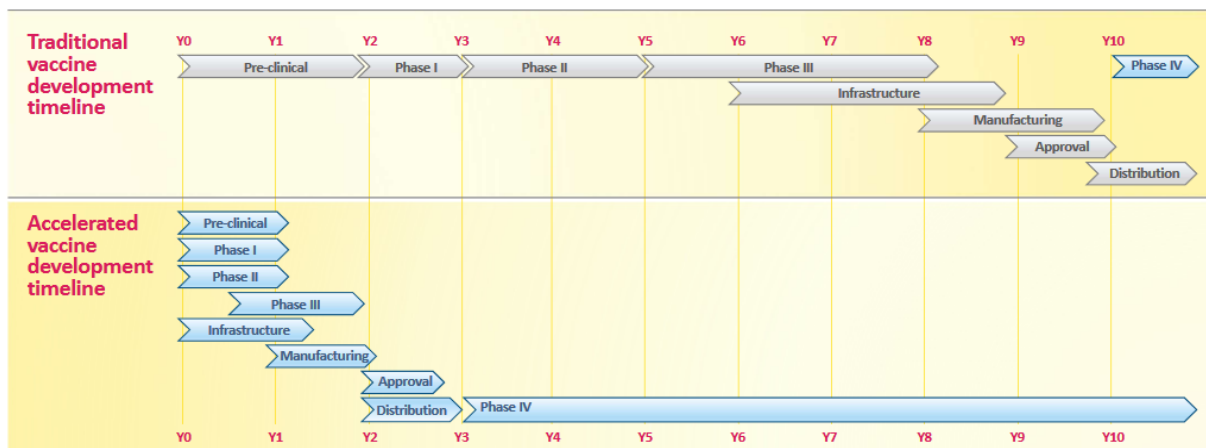
Kľúčovým pre rozvoj vakcín na prevenciu ochorenia COVID-19 bolo objasnenie genómu nového koronavírusu SARS-CoV-2, ktoré sa podarilo už v januári. Doposiaľ klinické skúšania zaradili viac ako 280 000 účastníkov z najmenej 470 rôznych miest 34 krajín. Prvé klinické skúšania zamerané na bezpečnosť vakcín sa začali v marci, pričom 11 z nich už dosiahlo III. fázu klinického skúšania (4). Očakáva sa, že niektoré klinické skúšania budú ukončené pred koncom roka 2020, takže prvé vakcíny by mohli byť dostupné začiatkom roka 2021.

Na základe posledných dostupných informácií je v I. fáze (testovanie bezpečnosti a dávkovania) 36 potenciálnych vakcín, vo fáze II. (rozšírená bezpečnostná fáza) 14 vakcín, v III. fáze skúšania (rozsiahle testy účinnosti) 11 vakcín a v skupine vakcín schválených na skoré alebo limitované použitie je 6 vakcín (4).

Základné informácie o 10 kandidátnych vakcínach:

Vývojárske spoločnosti 10 kandidátnych vakcín sú Sinovac, Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm; Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm; University of Oxford / AstraZeneca; CanSinoBiological Inc. / Beijing Institute of Biotechnology; GamaleyaResearch Institute; Janssen Pharmaceutical Companies; Novavax; Moderna / NIAID; BioNTech / FosunPharma / Pfizer.

Na základe použitej platformy možno povedať, že 4 vakcíny sú založené na báze vírusového vektora, 3 vakcíny na báze inaktivácie vírusu, 2 vakcíny na báze molekuly RNA a 1 vakcína na báze proteínu vírusu. Všetky kandidátne vakcíny sú určené na intramuskulárne podanie, pričom predpokladaný požadovaný počet dávok je v prípade ôsmich vakcín dizajnovaný na dve podania a v prípade dvoch vakcín má byť postačujúca jednorazová dávka (11; 12).



Obr. 2: Porovnanie štandardného a zrýchleného procesu vývoja (v prípade COVID-19) vakcíny (11).

V najnovšie dostupných informáciách spoločnosť Pfizer uviedla, že vakcína, ktorú vyvíjajú (BNT162b2) preukazuje viac ako 90% účinnosť. Výsledky sú dostupné z tzv. predbežnej analýzy (*Interim analysis*), ktorá sa v klinických štúdiách využíva na predbežné monitorovanie a analýzu výsledkov klinického skúšania ešte pred ukončením náboru účastníkov. Predbežná analýza porovnáva randomizované ramená (skúšaný liek vz. kontrola) s ohľadom na účinnosť a bezpečnosť. Vyžaduje si odslepenie ramien, prostredníctvom ktorého sa zisťuje, či je liečba v porovnaní s kontrolou (placebom) prospešná alebo naopak. Takýto prístup umožňuje včasné odhalenie výsledkov, na základe ktorých sa môže upraviť protokol skúšania alebo implementovať nové postupy ešte počas samotného priebehu klinického skúšania. Interim analýza predstavuje stratégiu, ktorou sa môže minimalizovať a predchádzať vzniku nežiaducich udalostí a v prípade zistenia nízkeho klinického významu môže viesť aj k zastaveniu klinického skúšania (13).

V prípade súčasného klinického skúšania vakcíny BNT162b2 bolo od 27. júla 2020 zaradených 43 538 účastníkov. Interim analýza sa zamerala na prvých 94 potvrdených prípadov COVID-19 ochorenia zo všetkých účastníkov klinického skúšania. Zistilo sa, že menej ako 10% prípadov infekcie COVID-19 sa týka účastníkov, ktorí dostali vakcínu a viac ako 90% prípadov vzniknutej COVID-19 infekcie predstavuje účastníkov, ktorí dostávali placebo. Na základe výsledkov spoločnosť Pfizer uviedla, že vakcína dosiahla mieru účinnosti vyššiu ako 90% sedem dní po druhej dávke, čo znamená, že protektívny účinok vakcíny sa dosahuje asi 28 dní od podania prvej dávky. Vakcína BNT162b2 si bude vyžadovať podanie dvoch dávok (13; 14).

V súčasnosti dostupné výsledky analýz sú priaznivé, avšak na definitívne zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti vakcíny je potrebné počkať, až do konečného posúdenia kompletných výsledkov klinického skúšania.

Typy vyvíjaných COVID-19 vakcín:

V súčasnosti sa vyvíja niekoľko typov vakcín na prevenciu ochorenia COVID-19, ktorých mechanizmus je založený na navodení imunitnej odpovede voči vírusu SARS-CoV-2. V niektorých prípadoch ide o inovatívne prístupy odlišné od doteraz používaných vakcín, od ktorých sa očakáva, že urýchlia výrobu jednotlivých vakcín, umožnia vyrábať vakcíny vo väčšom objeme v porovnaní s klasickými výrobnými technikami, zvýšia stabilitu vakcíny a prinesú silnejšiu imunologickú odpoveď po podaní vakcíny. Vo všeobecnosti je pri výrobe vakcín vhodnejšie pracovať s časťami vírusu ako s kompletným vírusom. Časť vírusu nie sú sami osebe schopné vyvolať infekciu, a preto je ich použitie vo vakcíne bezpečnejšie ako použitie celého vírusu. Mechanizmus väčšiny vyvíjaných vakcín je založený na vyvolaní imunitnej odpovede voči časti alebo celej štruktúre povrchového Spike proteínu, ktorý vírus SARS-CoV-2 využíva na vstup do buniek ľudského organizmu a vznik ochorenia.

Na základe typu platformy sa rozlišuje niekoľko základných kategórií vakcín (4; 11):

1. Vakcíny na báze nukleovej kyseliny - „Genetic Vaccines“

Genetické vakcíny sú založené na báze DNA, mRNA, alebo samo-replikujúcej sa mRNA, ktoré slúžia ako genetická informácia pre syntézu jedného alebo viacerých proteínov vírusu SARS-CoV-2 v bunkách. Jednotlivé typy nukleových kyselín sú zväčša vo forme lipidických partikul, vo forme ktorých sú bezpečne transportované do cieľových buniek a chránené pred účinkami prostredia a degradáciou.

2. Vakcíny na báze vírusového vektora - „Viral Vector Vaccines“

Vírusy si v priebehu evolúcie vyvinuli efektívne spôsoby infikovania buniek a schopnosti zabezpečiť expresiu ich génov v hostiteľskej bunke, a práve tieto vlastnosti vírusov sa využili v genetickom inžinierstve. Vakcíny tohto typu využívajú takéto genetickým inžinierstvom pozmenené vírusy ako vírusové vektory, ktoré nemajú schopnosť virulencie (vyvolať ochorenie), ale slúžia len ako nosiče vybraného génu. Vybraný gén je gén patogénneho organizmu, voči ktorému je vakcína cieleňá. Účelom vakcíny je, aby vírusový vektor zabezpečil doručenie génu a jeho následnú expresiu za vzniku proteínu v bunke a daný proteín (v prípade SARS-CoV-2 proteín Spike) vyvoláva imunitnú odpoveď. Spomedzi vírusových vektorov patria k najčastejšie využívaným vektorom v klinických štúdiách adenovírusové vektory, na báze ktorých je založená aj táto skupina vírusových vektorových vakcín na prevenciu ochorenia COVID-19 (15).

3. Vakcíny na báze proteínu - „Protein-Based Vaccines“

Vakcíny založené na proteínoch sa od predchádzajúcich typov vakcín odlišujú tým, že neobsahujú genetický materiál (DNA alebo mRNA), ale obsahujú priamo proteíny koronavírusu SARS-CoV-2. Niektoré druhy vakcín z tejto skupiny využívajú celý proteín, iné len jeho časti.

4. Vírusové vakcíny - „Inactivated or Attenuated Coronavirus Vaccines“

Vírusové vakcíny obsahujú oslabený (atenuovaný) vírus, alebo inaktivovaný (usmrtený) vírus, V takejto forme vírus nie je schopný vyvolať ochorenie, avšak zachováva si schopnosť navodenia imunitnej odpovede.

5. Známe vakcíny v novej indikácii - „Repurposed Vaccines“

Do tejto skupiny patria vakcíny, ktoré sú určené primárne pre iné ochorenie, avšak je snaha testovať ich účinok aj v prevencii ochorenia vyvolaného koronavírusom SARS-CoV-2. Príkladom takýchto vakcín je Bacillus-Calmette-Guerin vakcína na prevenciu bakteriálneho ochorenia tuberkulózy.

Princíp mechanizmu vakcín zaradených v *rolling review*:

V prvom prípade COVID-19 vakcína AZD 1222 od výrobcu AstraZeneca v spolupráci s Oxfordskou univerzitou využíva modifikovaný adenovírusový vektor ako nosič génu, ktorý kóduje Spike proteín. Daný typ vírusových vektorov je často využívaný prostriedok na cieleňé dopravenie génu do buniek, takže slúži len ako nosič génu, pričom v bunke pôsobí v epizomálnom stave (tzn., že sa neintegruje do genómu) a zabezpečuje expresiu príslušného génu. V druhom prípade vakcína BNT162b2 (od spoločnosti BioNTech v spolupráci so spoločnosťou Pfizer) je založená na prítomnosti mRNA, ktorá predstavuje genetickú inštrukciu pre vznik Spike proteínu. mRNA je obsiahnutá v lipidových partikulách, a tak chránená pred poškodením, pretože vo všeobecnosti je náchylnejšia ako DNA na hydrolýzu, ktorej by v bunkách mohla podľahnúť.

V oboch prípadoch má byť vakcína zdrojom genetickej inštrukcie (prostredníctvom génu - DNA alebo mRNA) na syntézu Spike proteínu v bunkách. Imunitný systém rozpozná Spike proteíny ako cudzorodé a na ich podnet aktivuje špecifickú imunitnú odpoveď založenú na produkcii protilátok a T-lymfocytov. V prípade, že očkovaná osoba príde neskôr do kontaktu

s vírusom SARS-CoV-2, imunitný systém danej osoby rozpozná vírus v tele a pomocou špecifických T-lymfocytov a protilátok bude takýto organizmus schopný vírus zneškodniť, brániť jeho prichyteniu na povrch, brániť vstupu do cieľových buniek a chrániť organizmus pred rozvojom infekcie COVID-19 (6).

Problematika GMO:

V prípade vývoja niektorých COVID-19 vakcín sa využívajú vírusové vektory alebo samotný vírus v zoslabenej alebo inaktivovanej forme. Takéto typy vakcín môžu spadať pod vymedzenie geneticky modifikovaných organizmov (GMO) a riadiť sa príslušnými právnymi predpismi EÚ. Požiadavky a postupy, ktorými sa vykonávajú smernice o GMO a postupy posúdenia environmentálnych rizík klinických skúšaní humánnych produktov alebo liekov, ktoré sú GMO alebo také organizmy obsahujú, sú v členských štátoch veľmi rozdielne, čo

môže spôsobiť spomalenie procesu vývoja. Komisia preto pripravila nariadenie EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY (EÚ) 2020/1043 z 15. júla 2020, na základe ktorého sa pre klinické skúšania vakcín na prevenciu ochorenia COVID-19 (a tiež pre liečbu ochorenia COVID-19), ktoré obsahujú GMO alebo z nich pozostávajú, dočasne povolí výnimka od určitých ustanovení smernice o GMO. Výnimka sa navrhuje uplatniť len na obdobie, počas ktorého sa situácia spôsobená ochorením COVID-19 bude považovať za núdzový stav v oblasti verejného zdravia a len na činnosti potrebné počas klinického skúšania a na použitie v núdzových prípadoch v súvislosti s ochorením COVID-19. Výnimka sa nevzťahuje na povinnosť ohlásiť únik GMO z uzavretých priestorov do životného prostredia (článok 14 smernice 2009/41/ES) a prijatie preventívnych opatrení pred začatím klinického skúšania alebo nápravných opatrení v prípade neúmyselného uvoľnenia do životného prostredia (článok 2 ods. 2 nariadenia). Pri výrobe alebo dovoze skúšaných liekov obsahujúcich GMO alebo z nich pozostávajúcich, ktoré sú určené na použitie pri klinických skúšaní, bude naďalej povinné dodržiavať správnu výrobnú prax a pred udelením povolenia na uvedenie na trh v EÚ sa vykoná posúdenie environmentálneho rizika produktov.

Zdroje

1. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-key-facts#why-are-vaccines-to-prevent-covid-19-urgently-needed?-section> (dostupné 22.10.2020)
2. <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-organisations-initiatives/international-coalition-medicines-regulatory-authorities-icmra#supporting-the-development-of-covid-19-vaccines-and-treatments-section> (dostupné 22.10.2020)
3. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/QANDA_20_1662 (dostupné 22.10.2020)
4. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> (dostupné 03.11.2020)
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19_en.pdf (dostupné 03.11.2020)
6. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-second-rolling-review-covid-19-vaccine> (dostupné 22.10.2020)
7. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19#research-and-development-section> (dostupné 23.10.2020)
8. [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (dostupné 26.10.2020)
9. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-action-help-facilitate-timely-development-safe-effective-covid> (26.10.2020)
10. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
11. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update37-vaccine-development.pdf?sfvrsn=2581e994_6 (dostupné 23.10.2020) 11
12. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (dostupné 03.11.2020)
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf (dostupné 09.11.2020)
14. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against> (dostupné 09.11.2020)
15. Pjehová, M., Hernychová, L., Tomašec, P., Wilkinson, G. W., Vojtěšek, B. (2015), Adenovírusové vektory v génovej terapii. Klinická onkologie, 28 (Suppl 2): 2S75-2S80.

Autori

Linda Mihálová¹, Pavol Gibala², Erich Kalavský¹, Soňa Fundárková^{1,2}, Jana Klimasová³

¹Oddelenie klinického skúšania liekov, Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Kvetná 11, 821 08 Bratislava, Slovenská republika

²Oddelenie farmakovigilancie, Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Kvetná 11, 821 08 Bratislava, Slovenská republika

³Oddelenie predklinického a klinického posudzovania, Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Kvetná 11, 821 08 Bratislava, Slovenská republika