

Verejne publikované otázky:

1. Ostávajú nanolipidové partikulu s obsahom mRNA v mieste vpichu, alebo následne po prechode lymfatickým systémom cirkulujú v krvnom riečisku?
2. Ak cirkulujú v krvnom riečisku, je možné, že sa následne stávajú súčasťou krvných konzerv pri darcovstve krvi?
3. Súhlasíte s vyjadrením RNDr. Borisa Klempu, DrSc., že po aplikácii mRNA preparátov, tieto nanolipidové partikuly necirkulujú v krvi?
4. Boli realizované analýzy mRNA preparátov používaných pri vakcinácii proti ochoreniu COVID-19 na vašich pracoviskách? Ak áno, aké?

Stanovisko Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv

1. mRNA vakcíny boli registrované rozhodnutím Európskej komisie na základe odporúčania Európskej liekovej agentúry. Vzhľadom na tento fakt, pri zodpovedaní Vašej otázky budeme čerpať najmä z farmakokinetických dát dodaných pri registrácii týchto vakcín. Tieto informácie, ako aj ďalšie aspekty registrácie týchto vakcín, sú verejne dostupné na stránke Európskej liekovej agentúry.

Pri registrácii vakcín vo všeobecnosti sa na základe európskeho odporúčania pre klinické hodnotenie vakcín nevyžaduje dodanie klinických farmakokinetických dát, pri našom zhodnutí sa teda budeme opierať najmä o dáta predklinické, vzhľadom na to, že tie sú dostatočné na zhodnotenie absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie daného liečiva v organizme.

Pri vakcíne Comirnaty boli z hľadiska farmakokinetiky dodané štúdie skúmajúce farmakokinetiku dvoch nových pomocných látok ALC-0315 a ALC-0159 ako aj farmakokinetiku surogátnej mRNA v lipidových nanočasticiach na zvieracích modeloch.

Po podaní i.v. bolusovej injekcie bola pozorovaná rýchla eliminácia lipidových nanočastíc z plazmy (24 h po podaní injekcie sa v plazme nachádzalo menej ako 1% maximálnej plazmatickej koncentrácie lipidových nanočastíc). Po 24 hod sa rýchlosť eliminácie lipidových nanočastíc znížila. Pri i.v. podaní nanočastíc je pečeň hlavným orgánom, kde sa lipidové nanočastice distribuujú.

Na preskúmanie farmakokinetiky mRNA v nanolipidových časticiach po i.m. podaní bola použitá štúdia s mRNA kódujúcou surogátny proteín. Expresia tohto proteínu in vivo bola detegovaná v miestach injekcie a v oblasti pečene, maximum dosiahla 6 hodín po podaní, bola prechodná a v závislosti od času sa znižovala.

Ďalšou štúdiou skúmajúcou biodistribúciu po i.m. podaní bola predklinická štúdia využívajúca rádioaktívne značené lipidové nanočastice s mRNA kódujúcou surogátny proteín. Na základe tejto štúdie bola pozorovaná distribúcia lipidových nanočastíc do väčšiny tkanív, s tým, že najväčšia koncentrácia lipidových nanočastíc je pozorovaná v mieste vpichu a v pečeni. Počas 48 hodín sa pozorovala distribúcia lipidových nanočastíc do pečene, nadobličiek, sleziny a vaječníkov, s maximálnou koncentráciou pozorovanou 8-48 hodín po vpichu. V plazme bola pozorovaná maximálna koncentrácia 1-4 hodiny po vpichu. Súhrne bolo najviac lipidových nanočastíc pozorovaných v pečeni (do 21.5% z podaného množstva), oveľa menej v slezine ($\leq 1.1\%$), nadobličkách ($\leq 0.1\%$) a vaječníkoch ($\leq 0.1\%$). V predklinických testoch toxicity po opakovanej dávke neboli pozorované žiadne mikroskopické alebo makroskopické poškodenia vaječníkov súvisiace s podaním vakcíny a v testoch reprodukčnej toxicity nebol pozorovaný žiadny efekt na plodnosť.

Lipidové nanočastice sa metabolizujú v pečeni hydrolýzou. Eliminácia nemetabolizovaných lipidových nanočastíc močom nebola pozorovaná, časť pôvodnej dávky lipidových nanočastíc sa vylučuje nezmenená stolicou.

Pri vakcíne Spikevax bola predložená predklinická štúdia, pri ktorej boli i.m. podané lipidové nanočastice obsahujúce surogátnu mRNA. Maximálne koncentrácie surogátnej mRNA boli v tkanivách pozorované v časovom okne 2-24 hodín po podaní dávky. Zvýšené koncentrácie mRNA boli namerané v svalu v mieste podania, lymfatických uzlinách, slezine a v oku. Nízke koncentrácie mRNA boli namerané v srdci, pľúcach, semenníkoch a v mozgovom tkanive. Distribúcia do pečene bola pozorovaná tiež. Eliminačný polčas pre surogátnu mRNA bol v svalu (miesto vpichu), proximálnych a distálnych lymfatických uzlinách a v slezine stanovený na 14.9, 34.8, 31.1 resp. 63.0 hodín. Surogátna mRNA bola rýchlo eliminovaná z plazmy počas prvých 24 hodín po podaní s eliminačným polčasom 2.7-3.8 hodiny.

Na záver môžeme na základe dát dodaných pri registrácii zhrnúť, že v štúdiách na zvieratách, v ktorých sa používali oveľa vyššie dávky vakcín ako tie, ktoré sú používané u ľudí, zostávala mRNA a lipidové nanočastice najmä v mieste podania injekcie a v lymfatických uzlinách. Ich koncentrácia sa rýchlo znižovala v priebehu 9 dní, čo potvrdzuje ich rýchle odbúravanie. Iba malé množstvo látky sa dostalo do iných tkanív, a to najmä do pečene.

Štúdia ([https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(22\)00076-9.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(22)00076-9.pdf)) u očkovaných ľudí, ktorá bola publikovaná po registrácii mRNA vakcín, ukazuje, že mRNA a na jej základe syntetizovaný spike proteín sa môže nachádzať v lymfatických uzlinách vo veľmi malom množstve dlhší čas ako je vyššie spomínaných 9 dní. Štúdia potvrdzuje rýchle odbúranie spike proteínu zo systémovej cirkulácie očkovaných ľudí.

Nedávno publikovaná štúdia (Blood Distribution of SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle mRNA Vaccine in Humans" <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.4c11652>) skúmala kinetiku SARS-CoV-2 vakcíny a ionizovateľného lipidu SM-102 v plazme 19 účastníkov, ktorí dostali 1 dávku bivalentnej vakcíny Spikevax. Autori zistili, že hladiny mRNA a SM-102 dosiahli vrchol v čase 1-2 dní, respektíve 4 h – 2 dni po očkovaní (medián koncentrácie bol 0.19 ng/mL a 3.22 ng/mL) a následne vykazujú log-lineárnu kinetiku rozpadu. Signál SM-102 bol signifikantne vyšší ako signál pozadia na deň 4 po očkovaní a porovnateľný so signálom pozadia na deň 7 po očkovaní. Zároveň bola detegovaná intaktná mRNA z vakcíny a lipid SM-102, čo naznačuje, že lipidové nanočastice môžu cirkulovať v krvi. Rýchlosť rozpadu a polčas eliminácie boli porovnateľné pri intaktnej mRNA aj SM-102 (0.607 deň⁻¹ a 1.14 dňa), vzhľadom na polčas eliminácie by sa v cirkulujúcej krvi malo nachádzať menej ako 1% sledovaného lipidu, resp. mRNA v priebehu 8 dní. Nízke hladiny mRNA v plazme boli v štúdii detegovateľné do 14. až 15. dňa od očkovania.

V kontexte vyššie uvedeného chceme upozorniť na to, že k distribúcii do tkanív dochádza pri veľkej väčšine používaných liekov, resp. pomocných látok. V rámci regulácie liekov sú na zhodnotenie potenciálneho rizika pri vystavení organizmu liečivám/pomocným látkam vytvorené mechanizmy, ktoré zabezpečujú, aby sa k pacientom dostali iba lieky, ktorých benefit prevyšuje potenciálne riziko. Tieto mechanizmy a kritéria boli uplatnené pre registráciu vakcín proti ochoreniu COVID-19 a sú uplatňované aj pri iných liekoch.

2. ŠÚKL nateraz nedisponuje informáciou (z regulačného prostredia v rámci Európskej Únie ani z publikovanej vedeckej literatúry), že existuje potvrdený prenos mRNA vakcín prostredníctvom krvnej transfúzie. Vzhľadom na absenciu takéhoto dôkazu, je nutné v tomto čase považovať túto obavu za teoretický konštrukt.

Vzhľadom na to, že v Slovenskej republike platí 14 dňová ochranná lehota pre darovanie krvi po očkovaní mRNA vakcínou, a vzhľadom na dáta spomínané v otázke číslo 1, prenos mRNA vakcín prostredníctvom infúzie je vysoko nepravdepodobný.

V kontexte tejto otázky je nutné doplniť nasledovné: mRNA vakcíny boli registrované na základe rozhodnutia Európskej komisie, ktoré bolo založené na odporúčaní Európskej liekovej agentúry. Európska lieková agentúra má vo svojej náplni práce aj ďalší dohľad nad mRNA vakcínami, pod ktorý môžeme zaradiť vyhodnocovanie ich bezpečnosti ako aj ďalšie zmeny v registrácii týchto liekov. Bezpečnosť týchto vakcín (tak ako aj iných liekov) sa vyhodnocuje kontinuálne, na základe overených metodík, v spolupráci s odborníkmi zo všetkých krajín EÚ, ktorí sa problematikou bezpečnosti liekov a farmakovigilancie zaoberajú dlhodobo. Pri vyhodnocovaní bezpečnosti sa berú do úvahy hlásenia podozrení na nežiaduce účinky liekov hlásené v rámci všetkých štátov EÚ, publikované štúdie, ako aj poznatky iných partnerských organizácií (napr. FDA, CDC, ECDC). Pri dlhodobom hodnotení bezpečnosti mRNA vakcín sú pravidelne vypracovávané správy o periodickom hodnotení bezpečnosti lieku, ktoré v rámci vysokej transparentnosti Európska lieková agentúra zverejňuje na svojom webovom sídle. Pri vakcíne Comirnaty bolo od jej registrácie zverejnených päť takýchto správ, pri vakcíne Spikevax tri. Upozorňujeme, že vypracovanie takýchto správ je štandardným nástrojom pri monitorovaní bezpečnosti liekov a zabezpečuje, aby mali pacienti v EÚ k dispozícii bezpečné lieky a v prípade objavení sa nových informácií, ktoré by mohli zmeniť bezpečnostný profil konkrétneho lieku, je zabezpečený systém, ako tieto informácie spracovať a na ich základe potom nanovo vyhodnotiť pomer prínosov a rizík pre daný liek.

Zároveň, v kontexte tejto otázky musíme zaujať stanovisko k výroku „Kým sa nepreverí bezpečnosť a účinnosť mRNA vakcín, bol by som veľmi zdržanlivý pri darcovstve krvi aj pri príjme transfúzie.“ Upozorňujeme, že účinnosť a bezpečnosť daných vakcín je v súčasnosti preverená a ich benefit prevyšuje nad potenciálnymi rizikami. Dané vakcíny k septembru 2022 splnili všetky podmienky, ktoré im boli stanovené pri udelení podmienenčnej registrácie, a teda ich podmienená registrácia bola zmenená na registráciu štandardnú. Tak ako je spomínané vyššie, pri týchto vakcínach, tak ako aj pri všetkých ostatných registrovaných liekoch, sa naďalej pokračuje v štandardných farmakovigilančných aktivitách, ktoré sú dostatočne robustné na to, aby odhalili potenciálne riziká lieku a následne prijali vhodné regulačné opatrenia.

3. K Vašej požiadavke ohľadne vyjadrenia (ne)súhlasu s vyjadrením RNDr. Borisa Klempu, DrSc. nevieme zaujať stanovisko. Nie je nám známe, ktoré konkrétne vyjadrenie je predmetom Vašej otázky, a ani kontext, pri ktorom k danému vyjadreniu došlo. Považujeme však za nutné upozorniť, že pri vyjadreniach pre médiá dochádza k istému mediálnemu zjednodušeniu opisov základných fyziologických, patofyziologických, imunologických a farmakologických procesov, vzhľadom na komplexnosť a náročnosť témy.

4. Štátny ústav štandardne nevykonáva analýzy vakcín, nezávisle od ich typu. Vzhľadom na to, že vakcíny sú komplexné biologické lieky, nie je v možnostiach štátneho ústavu z hľadiska jeho materiálneho vybavenia previesť komplexnú analýzu takýchto liekov. Upozorňujeme, že prevedenie testov je veľmi komplexný proces, ktorý si vyžaduje štandardizáciu procesov a validáciu všetkých použitých metód, aby bola zabezpečená dôveryhodnosť získaných výsledkov. V rámci Európskej únie však existuje kontrolný mechanizmus, ako zabezpečiť, aby sa k pacientom dostali iba vyhovujúce/kvalitné šarže vakcín.

Každá šarža očkovacej látky je testovaná výrobcom a následne je paralelne testovaná akreditovaným nezávislým laboratóriom pre kontrolu liekov (OMCL) fungujúcim v rámci niektorej z národných liekových agentúr v rámci EÚ. Testované parametre sú určené počas registrácie lieku na základe typu a potrieb daného liečiva, s cieľom zabezpečiť štandardne vysokú kvalitu finálneho lieku, ktorý sa dostane k pacientovi. V prípade, že nevyhovuje niektorý z testovaných parametrov kvality, šarža lieku/vakcíny je zlikvidovaná a k pacientovi sa nedostane.

OMCL vykonávajú túto kontrolu následne po výrobcovi, tzv. paralelné testovanie všetkých šarží očkovacích látok (OCABR) podľa verejne transparentných smerníc týkajúcich sa kvality očkovacích látok a ich schválených špecifikácií a súlad s týmito požiadavkami potvrdzujú európskym certifikátom OCABR.

Členské štáty EÚ v rámci kontroly očkovacích látok v súlade so smernicou EÚ nevykonávajú ďalšie testovanie očkovacích látok pri prepúšťaní na ich trh. Akceptujú výsledky z paralelného testovania konkrétnej šarže očkovacej látky, uskutočneného v ktoromkoľvek akreditovanom OMCL laboratóriu v EÚ.

ŠÚKL v súlade s pokynmi v európskej smernici (Smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES, Článok 114 -1.) a v súlade so Zákom o lieku (§ 67 ods. 6 zákona č. 362/2011Z. z) uznáva prepustenie šarže registrovanej očkovacej látky oficiálnou kontrolnou autoritou (oficiálna lieková agentúra členského štátu), vykonané v ktoromkoľvek inom členskom štáte EÚ na základe vyhovujúcich výsledkov testovania danej šarže očkovacej látky oficiálnou kontrolnou autoritou v súlade s administratívnym postupom v EÚ. Tento postup prepustenia šarže na trh, vykonaný štátnou autoritou členského štátu Európskej únie (OCABR/Official Control Authority Batch Release), zahŕňa posúdenie výrobného a kontrolného protokolu výrobcu a analytickú kontrolu vzoriek lieku.

Po preskúšaní danej šarže registrovanej očkovacej látky v prípade vyhovujúcich výsledkov oficiálna kontrolná autorita vydá tzv. EÚ certifikát o prepustení šarže, ktorý uznávajú všetky členské krajiny Európskej Únie. Po posúdení všetkých podkladov Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv dostane držiteľ povolenie doviest šaržu očkovacej látky do SR.

V Bratislave dňa 25.11.2024

Roman Dorčík
riaditeľ ŠÚKL