

---

Zāļu valsts aģentūra informē

## Covid-19 vakcīnas Eiropas Savienībā

*Izstrāde, zinātniska vērtēšana, apstiprināšana, uzraudzība, būtiski fakti*

**Autors: Zane Neikena**, Zāļu valsts aģentūras Farmakovigilances nodaļas vecākā eksperte, Eiropas Zāļu aģentūras Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (PRAC) Latvijas pārstāve

Covid-19 vakcīnas tiek izstrādātas saskaņā ar šobrīd Eiropas Savienībā (ES) spēkā esošā normatīvā regulējuma vadlīnijām un likumiskām prasībām. Covid-19 vakcīnu izstrādes, izpētes un apstiprināšanas prasībām netiek piemērotas nekādas atlaides saistībā ar pandēmijas situāciju. Tāpat kā ikvienas zāles, arī Covid-19 vakcīnas vispirms tiek pārbaudītas laboratoriski, proti, farmaceitiskās kvalitātes pētījumos, izmantojot laboratoriskus testus, kā arī izpētē ar dzīvniekiem. Pēc tam vakcīnas tiek pārbaudītas, ievadot brīvprātīgiem cilvēkiem klīnisku pētījumu ietvaros. Šīs pārbaudes palīdz gūt apstiprinājumu par vakcīnu drošumu un iedarbīgumu, proti, aizsardzības veidošanos pret infekciju.

Covid-19 vakcīnu vērtēšanas rezultātam jāuzrāda, ka vakcīnas labvēlīgā ietekme (aizsardzība pret Covid-19 infekciju) ievērojami pārsniedz nevēlamo, proti, jebkuras blaknes rašanos vai potenciālos citus riskus.

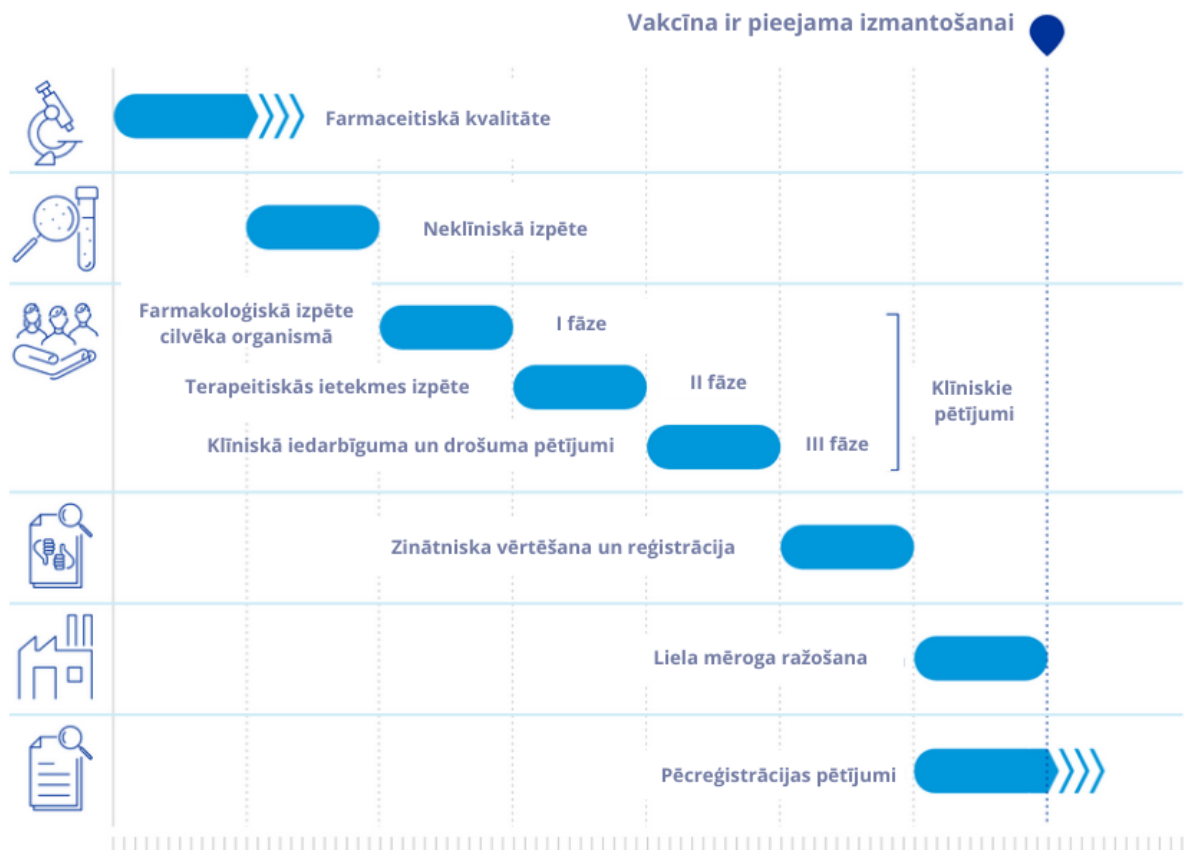


Šobrīd Covid-19 vakcīnu izstrāde ir balstīta uz dažādām cilvēku vakcīnu ražošanas tehnoloģijām. Daļa no tām ir labi zināmas tehnoloģijas, daļa - jaunas, tādas kā peptīdu vai nukleīnskābes tehnoloģijas. Zināmākas tehnoloģijas ir balstītas uz dzīvu vīrusu, kas nevar izraisīt slimību. Piemēram, ražojot vakcīnas, kas pasargā no masaliņām, bakām, izmanto šo tehnoloģiju. Inaktivēts, miris vīrus, kas izraisa spēcīgu antivielu reakciju, tiek plaši pielietots pretgripas vakcīnas ražošanā. Izstrādes stadijā šobrīd ir arī dažādas vakcīnu tehnoloģijas, jo vēl nav zināms, kuras no tām sekmīgi apliecinās efektivitāti un drošumu klīnisko pētījumu ietvaros. Tāpat atsevišķas vakcīnas var būt nepiemērotas noteiktām iedzīvotāju grupām. Piemēram, pacientiem ar imunitātes traucējumiem vai vecāka gadagājuma cilvēkiem.

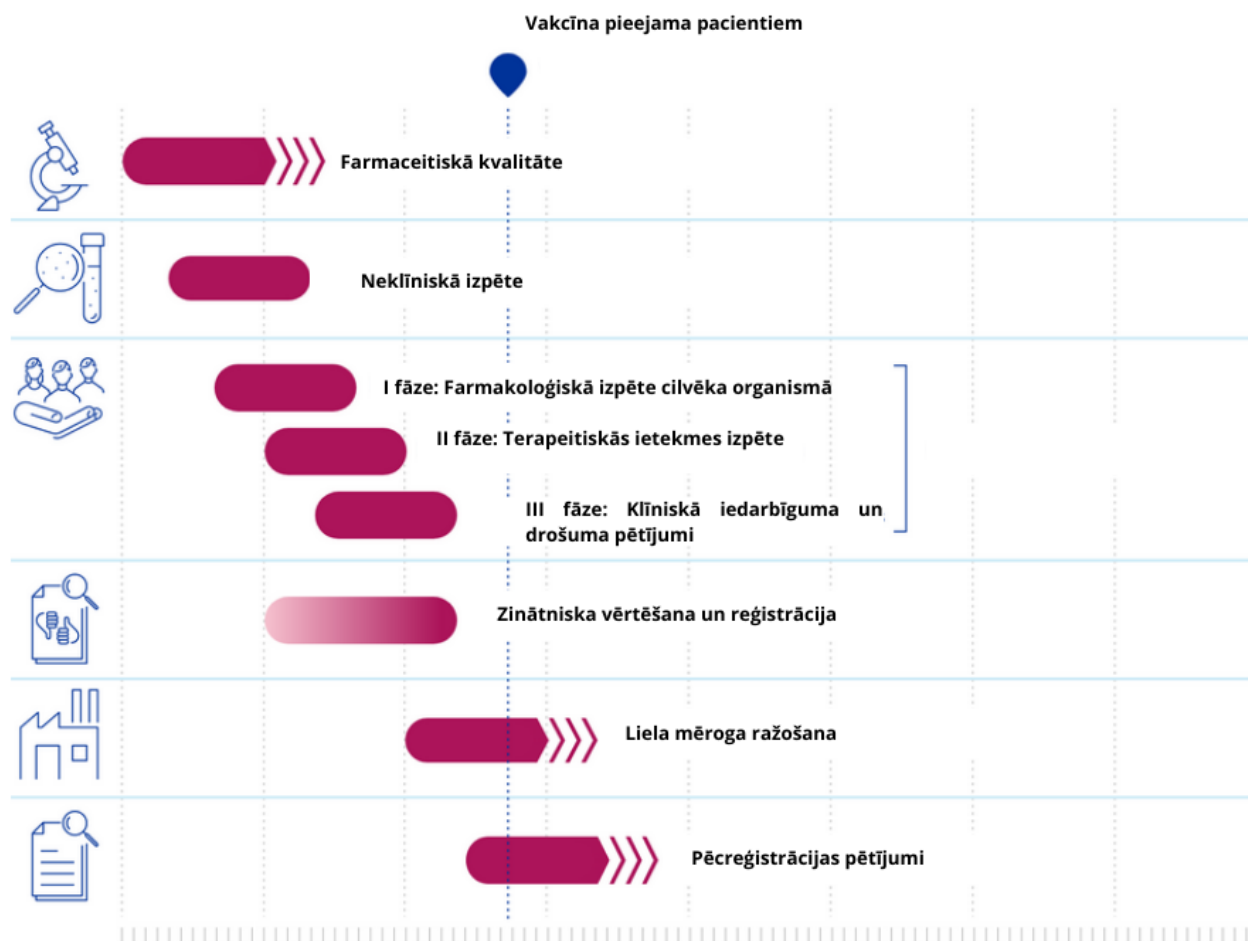
## Vakcīnu izstrāde

### Standarta vakcīnas un Covid-19 vakcīnas izstrādes laika skalas aptuvens salīdzinājums

#### Standarta vakcīnas



## COVID – 19 vakcīnas



### ➤ Standarta vakcīnu izstrāde

Standarta vakcīnu izstrāde ir laikietilpīga, un pētījumi tiek veikti secīgā kārtībā. Vispirms zāļu firmas saražo nelielas vakcīnu partijas un veic mazāka mēroga pētījumus ražošanas procesa raksturošanai un optimizēšanai. Tiek veikti pētījumi, lai atklātu piemērotu vakcīnas sastāvu, kas nodrošina vakcīnas komponentu stabilitāti līdz tās derīguma termiņa beigām. Pēc tam firma lemj, vai turpināt vakcīnas izstrādi un palielināt ražošanas apmēru. Tiek izveidota arī piemērota un efektīva kvalitātes kontroles stratēģija, lai nodrošinātu vakcīnas atbilstību paredzētajam kvalitātes profilam un normatīvā regulējuma standartiem.

Farmaceutiskās kvalitātes pētījumos tiek sīkāk aplūkoti vakcīnas individuālie komponenti, izmantojamais vakcīnas gala sastāvs un detalizēti – viss ražošanas process.

Pētījumi ar laboratoriskiem modeļiem, proti, pētījumi *in vitro* un *in vivo* (ar dzīvniekiem), tiek veikti, lai atspoguļotu, kā vakcīna izraisa imūnatbildreakciju un novērš infekciju.

Tālāk vakcīnas izstrādātājs veic vakcīnas izpēti trīs fāžu klīniskos pētījumos, kur katrā pētījumu fāzē piedalās arvien lielāks skaits brīvprātīgo:

- **Farmakoloģiskie pētījumi ar cilvēkiem (jeb I fāzes pētījumi)** parasti ietver 20-100 veselus brīvprātīgos, lai apstiprinātu, ka zāles darbojas, kā sagaidāms no laboratorisko testu rezultātiem. Dažu šai izpētē noskaidrojamo jautājumu piemēri: vai vakcīna izraisa sagaidāmo imūnatbildreakciju; vai vakcīna ir pietiekami droša, lai ar to veiktu plašākus pētījumus; kādas ir vakcīnas adekvātās devas.

- **Terapeitiskās izpētes pētījumos (jeb II fāzes pētījumi)** piedalās vairāki simti brīvprātīgo, un tajos tiek pētītas optimālās zāļu devas, biežākās blaknes un nepieciešamais zāļu devu skaits. Šajos pētījumos tiek pārbaudīts arī, vai vakcīna izraisa labu imūnatbildeakciju plašākā populācijā. Noteiktos gadījumos šie pētījumi var sniegt arī sākotnēju priekšstatu par vakcīnas iedarbīgumu.

- **Klīniskā iedarbīguma un drošuma pētījumos (III fāzes pētījumi)** tiek iekļauti vairāki tūkstoši brīvprātīgo, un tie parāda, cik efektīvi vakcīna aizsargā cilvēku pret infekciju salīdzinājumā ar placebo vai alternatīvu ārstēšanas līdzekli, kā arī palīdz atklāt retāk sastopamas blaknes cilvēkiem, kas saņem pētāmo vakcīnu. Vakcīnas iedarbīguma rādītāji var būt simptomātisko pacientu skaita samazinājums, pacientu, kuriem ir smaga slimības gaita, skaita samazinājums vai cilvēku, kam diagnosticēta infekcija, skaita samazinājums.

#### ➤ **Covid-19 vakcīnu izstrāde**

ES klīniski pētījumi, arī Covid-19 vakcīnu pētījumi, tiek reģistrēti un pārvaldīti nacionālā līmenī. Nacionālās atbildīgās iestādes un ētikas komitejas nodrošina, ka pētījumi ir zinātniski pamatoti un tiek veikti atbilstoši ētikas normām.

Ievērojot sabiedrības veselības ārkārtas stāvokli, Covid-19 vakcīnas tiek paātrināti izstrādātas pasaules mērogā. No tā izriet, ka vakcīnu izstrādes laiks ir ierobežots un nepieciešamas padziļinātas zināšanas par vakcīnas ražošanu, balstoties uz jau esošu (reģistrētu) vakcīnu datiem. Firmas var izmantot dažādu pieeju, lai saīsinātu vakcīnas ražošanas laiku, piemēram:

- vienlaikus piesaistīt vairāk cilvēkresursu, tā nodrošinot ātrāku agrīni veiktu pētījumu analīzi un turpmāko darbību plānošanu saistībā ar resursu izmantošanu, finansējumu un reglamentējošo stratēģiju;
- neietekmējot pacientu drošību, apvienot klīnisku pētījumu fāzes vai dažus pētījumus veikt paralēli, tā vietā, lai tos veiktu secīgā kārtībā.

Arī agrīna zinātniska padoma saņemšana no reglamentējošām iestādēm palīdz paātrināt vakcīnas izstrādi:

- Covid-19 vakcīnu gadījumā Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) sāk agrīnu dialogu ar firmām, kuru vakcīnas ir ar augstu sabiedrības veselības prioritāri, un turpmāk pastāvīgi uztur šo dialogu, lai firmas varētu saņemt un ieviest ikvienu reglamentējošu padomu par plānotiem pētījumiem, proti, lai pētījumiem būtu augstvērtīgs reglamentējošām prasībām atbilstošs dizains.
- ES par katru Covid-19 vakcīnu, kas tiek izstrādāta, notiek agrīns dialogs starp EMA un atsevišķām firmām, lai apspriestu pierādījumu ieguves stratēģiju. Zinātniska padoma sniegšanu nodrošina īpaša pandēmijas EMA ekspertu grupa (*Covid-19 EMA pandemic Task Force* jeb *COVID-ETF*).
- Padoma sniegšana par reglamentējošām prasībām palīdz firmām agrīni nodrošināt kvalitātes, drošuma un iedarbīguma standartu ieviešanu, nepieļaujot nekādas novirzes vakcīnu izstrādes ātruma dēļ. Covid-19 vakcīnas var tikt apstiprinātas un lietotas tikai ar nosacījumu, ka to kvalitāte, drošums un iedarbīgums atbilst ES farmācijas nozari reglamentējošos aktos noteiktām prasībām.

- EMA piedāvā vakcīnu izstrādātājiem ātru zinātniskā padoma sniegšanu (1). Firmas īsā laikā var saņemt augstvērtīgus norādījumus par izpētes metodēm un pētījumu dizainu, lai iegūtu stiprus datus par vakcīnas iedarbīgumu, drošumu, kā arī ražošanu un kvalitātes kontroli.
- Līdz ar ātru vakcīnas izstrādi firmas palielina ražošanas jaudu un produkcija apjomu, lai pēc apstiprināšanas EMA tās bez kavēšanās būtu pieejamas lietošanai pacientiem. Eiropas Komisija sniedz savu atbalstu firmām, lai veicinātu vakcīnu izstrādi un nonākšanu pie pacientiem, cik ātri vien iespējams (2).
- EMA savukārt nodrošina reglamentējošo procedūru pieejamību Covid-19 vakcīnu izstrādātājiem, proti, vakcīnu izstrādes laikā nodrošina firmas ar bezmaksas zinātnisku padomu (3). EMA nepiedalās tādu jautājumu risināšanā kā, piemēram, vakcīnu potenciālā pieejamība, finansējuma nodrošināšana un sadalījums ES vai atsevišķām valstīm.

### **Covid-19 vakcīnu un pārējo vakcīnu izstrādes pamataspektu salīdzinājums**

#### **Esošās/Covid-19 vakcīnas:**

- **Reglamentējošie standarti** (Covid-19 vakcīnas tiek apstiprinātas, pamatojoties uz tiem pašiem standartiem, kādus ES piemēro citām zālēm – drošums, kvalitāte, iedarbīgums);
- **Izstrāde** (Covid-19 vakcīnu izstrāde ir ierobežota laikā, tāpēc jāizmanto padziļinātas esošās zināšanas par esošo vakcīnu izstrādi);
- **Resursi** (Covid-19 vakcīnas izstrāde piesaista vairāk resursu vienkopus);
- **Nepārtraukts dialogs** (Covid-19 vakcīnu izstrādei nepieciešams agrīns un nepārtraukts dialogs starp izstrādātājiem un īpašu reglamentējošo ekspertu grupu):
  - o Esošās vakcīnas – izstrādātāju un Eiropas Zāļu aģentūras/ekspertu mijiedarbība;
  - o Covid-19 vakcīnas – izstrādātāju un Eiropas Zāļu aģentūras/ekspertu mijiedarbība. Aģentūru pārstāv īpaša pandēmijas EMA ekspertu grupa (*COVID-ETF*).
- **Ražošana** (firmas palielina ražošanas jaudu un produkcijas apjomu, lai nodrošinātu efektīvu vakcīnu nonākšanu tirgū).
  - o Atšķirīgais – ja esošo vakcīnu izstrāde ir ilgāka laikā un tiek sākta tikai pēc apstiprinājuma saņemšanas, tad Covid-19 vakcīnu izstrāde ir daudz ātrāka un tiek sākta vēl pirms apstiprinājuma saņemšanas.

# Vakcīnu izstrāde: kopīgais un atšķirīgais

## Standarta vakcīna

## Vakcīna pret Covid-19

Vienādi regulatorie standarti  
(vienlīdz stingra atbilstība **drošuma, kvalitātes un iedarbīguma prasībām**)

Izstrādes posmi **notiek secīgi** - viens pēc otra



Paātrināts izstrādes process (izstrādes posmi **norit paralēli**, arī izmantojot esošās zināšanas par citām vakcīnām)

Resursi tiek piesaistīti pakāpeniski



Lielāks vienlaicīgi iesaistīto resursu apjoms

Mazāka izstrādes komanda un sadarbība ar Eiropas Zāļu aģentūras ekspertiem



Plaša ekspertu komanda (ražotāji intensīvāk sadarbojas ar Eiropas Zāļu aģentūras komandu, t.sk. zinātniekiem)

Ražošana notiek tikai pēc tam, kad vakcīna ir reģistrēta



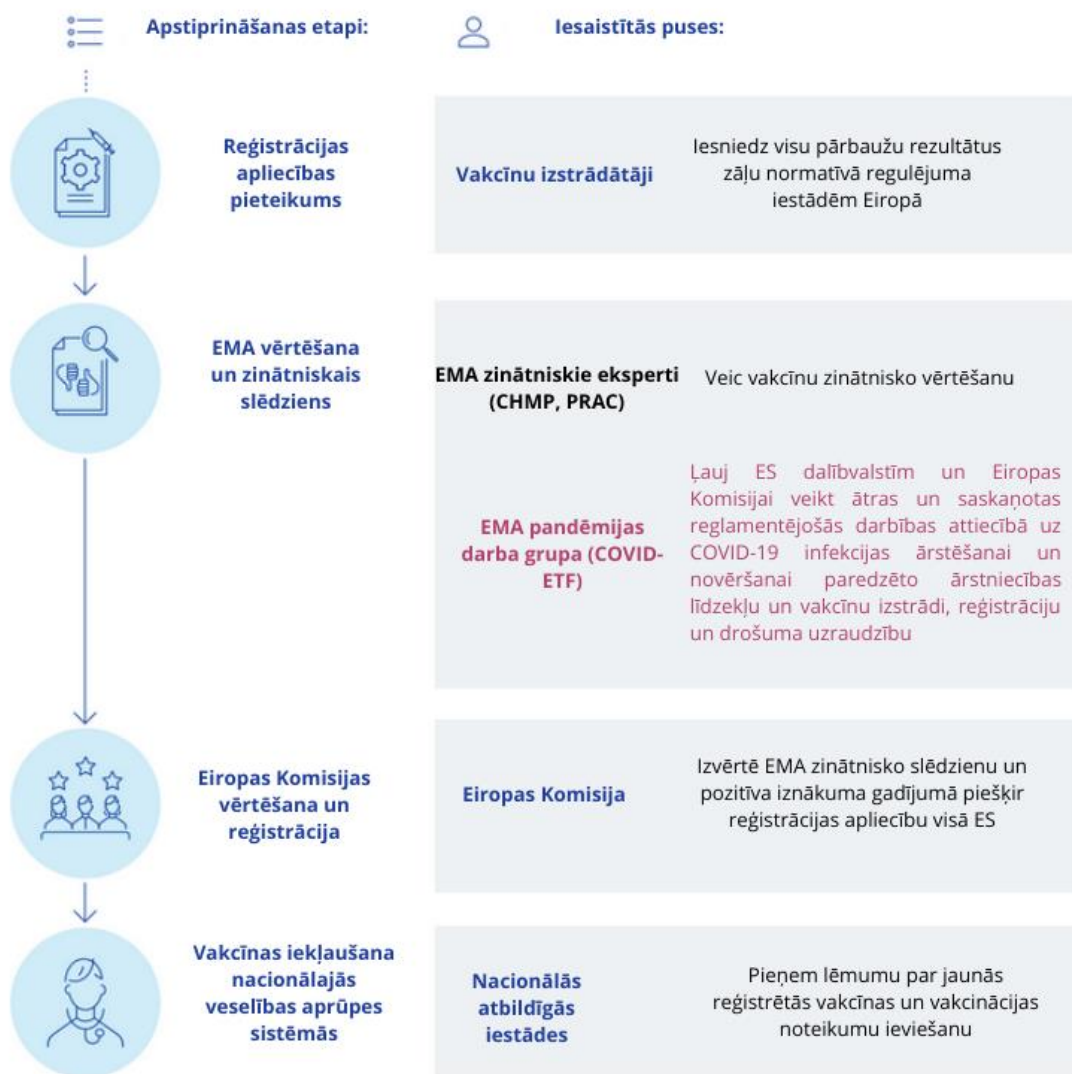
Ražošana norisinās **pirms reģistrācijas pabeigšanas**, lai nodrošinātu to vajadzīgajā apjomā

Plašāk par vakcīnu izstrādi: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv) - "Covid-19 ziņas"



Zāļu valsts aģentūra

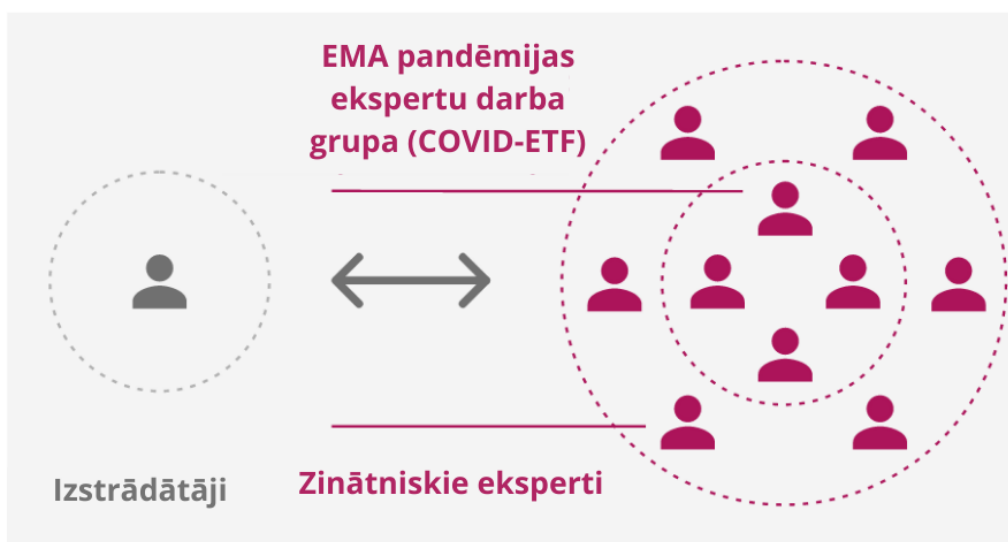
## Zinātniskās vērtēšanas un apstiprināšanas process



- Lai iegūtu vakcīnas reģistrācijas apliecību ES, vakcīnas izstrādātājam reģistrācijas apliecības pieteikuma ietvaros zāļu normatīvā regulējuma iestādēm Eiropā jāiesniedz visu pārbaūžu un izpētes rezultāti.
- EMA nodrošina, lai zinātniskajiem ekspertiem, kas vērtē zāles (arī vakcīnas), nebūtu finansiālu vai citu interešu, kas varētu ietekmēt viņu objektivitāti. Tas tiek darīts, piemērojot ierobežojumus, ja tiek uzskatīts, ka konkurējošās intereses potenciāli ietekmē atsevišķu ekspertu objektivitāti (4).
- EMA zinātnisko novērtējumu neatkarību nodrošina arī augsts caurlūkojamības (*transparency*) līmenis, jo EMA zinātniskās vērtēšanas darbs ir pieejams publiskai pārbaudei. Attiecībā uz Covid-19 zālēm EMA piemēros visaugstāko caurlūkojamības līmeni, kāds jebkad paredzēts zālēm. Ir ieviesti ārkārtas caurlūkojamības pasākumi, lai apmierinātu bezprecedenta sabiedrības

pieprasījumu pēc informācijas, atbalstītu globālo pētniecību un padarītu to efektīvāku, kā arī ļautu sabiedrībai veikt rūpīgu un neatkarīgu vērtējumu.

- Covid-19 vakcīnas ES izvērtēs EMA ("centralizētās reģistrācijas procedūras" ietvaros). Šādi tiek izvērtētas visas vakcīnas, kuru ražošanā izmantotas biotehnoloģijas.
- EMA vērtēšanu veic tās cilvēkiem paredzēto zāļu ekspertu zinātniskās komitejas (CHMP – Cilvēkiem paredzētu zāļu vērtēšanas komiteja un PRAC – Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja), kurās darbojas eksperti no visu ES dalībvalstu nacionālām zāļu aģentūrām, arī eksperti no Latvijas Zāļu valsts aģentūras.
- ES likumdošanas akti nosaka, ka visu zāļu sākotnējo vērtēšanu veic divas atsevišķas komandas (ziņotājs un līdzziņotājs, katrs no atsevišķas atšķirīgas ES dalībvalsts) un to vērtēšanu kopumā veic CHMP, lai nodrošinātu sabalansētu pieeju zāļu vērtēšanā (5).
- Lai optimizētu un fokusētu komiteju un iesaistīto darba grupu darbu pandēmijas ietvaros, EMA ir izveidojusi multidisciplināru pandēmijas ekspertu grupu (COVID-ETF). COVID-ETF apvieno Eiropas zāļu normatīvā regulējuma tīkla galvenos ekspertus, tostarp ekspertus infekciju slimību, klīnisko pētījumu un vakcīnu drošuma un ražošanas jomās, lai nodrošinātu ātru un saskaņotu rīcību Covid-19 pandēmijas kontekstā.



- EMA veiktās vērtēšanas rezultātā tiek sniegts zinātniskais slēdziens, kas tiek tālāk pārsūtīts Eiropas Komisijai, kura pozitīva iznākuma gadījumā procedūras beigās piešķir zāļu reģistrācijas apliecību visā ES.
- Apstiprināšanas procesa ietvaros normatīvā regulējuma nodrošinātāji var veikt pārbaudes, lai pārliecinātos, ka vakcīnu izstrādātāja sniegtajai informācijai ir veikta kvalitātes kontrole, tā iegūta,



rūpīgi ievērojot normatīvā regulējuma standartus, un vai pētījumi veikti, kā aprakstīts dokumentācijā. Šīs darbības vienmēr tiek veiktas jaunu ražotņu gadījumā.

- Tikai pēc vispusīgas kvalitātes kontroles un apstiprinājuma saņemšanas no normatīvā regulējuma iestādēm Covid-19 vakcīna var tikt ieviesta nacionālajās veselības aprūpes sistēmās un izmantota cilvēku aizsardzībai. Šis nacionālā līmeņa process var atšķirties katrā dalībvalstī.
- Katra vakcīnas sērija vienmēr tiek pārbaudīta, pirms tā tiek laista ES tirgū. Firma, kurai pieder reģistrācijas apliecība, veic rūpīgas pārbaudes, un vakcīnu sērijām jāatbilst atbildīgo iestāžu apstiprinātām specifikācijām.
- Ja vakcīna paredzēta izmantošanai sabiedrības veselības imunizācijas programmās, piemēram, EMA potenciāli apstiprinātās vakcīnas Covid-19 novērsšanai, katrai vakcīnas sērijai parasti nepieciešams veikt papildu neatkarīgu kontroli oficiālā zāļu kontroles laboratorijā, pirms firma var laist attiecīgo vakcīnas sēriju tirgū (6). Šo neatkarīgo kontroli dēvē par oficiālās kontroles iestādes sērijas izlaidi (angļu val. – *Official Control Authority Batch Release* (OCABR)), un tā ietver apstiprināto kvalitātes parametru pārbaudi un paša ražotāja veikto pārbaudu rezultātu atbilstības rūpīgu izvērtēšanu.

### **Paātrinātas vērtēšanas procedūra (rolling review)**

Paātrinātā vērtēšana ir viens no Eiropas Zāļu aģentūras rīkiem, kas noteikts normatīvos aktos, lai paātrinātu daudzsoļu zāļu, to vidū arī vakcīnu, vērtēšanu sabiedrības veselības ārkārtas situācijās.

Paātrinātā reģistrācijas procedūra var tikt pabeigta aptuveni 70 dienu laikā, salīdzinot ar parasto reģistrācijas praksi, kas ilgst 210 dienas.

Firmai, kas vēlas zāles reģistrēt, parastos apstākļos visi dati par zāļu efektivitāti, drošumu un kvalitāti, kā arī visi nepieciešamie dokumenti zāļu reģistrācijai jāiesniedz viena oficiāla pieteikuma veidā pirms vērtēšanas sākšanas.

Paātrinātās vērtēšanas (*rolling review*) gadījumā EMA izvērtē datus no tajā brīdī vēl notiekošiem pētījumiem, tiklīdz šie dati kļūst pieejami (ražotājs tos iesniedz izvērtēšanai), un pieņem lēmumu, kad pieejamie dati ir pietiekami, lai firma zāļu reģistrēšanai iesniegtu oficiālu pieteikumu. Izvērtējot datus, kolīdz tie kļūst pieejami, Eiropas Zāļu aģentūra var ātrāk pieņemt lēmumu par to, vai var veikt attiecīgo zāļu reģistrāciju.

Vakcīnas paātrinātā vērtēšana var ietvert vairākus datu izvērtēšanas ciklus, jo datu iesniegšana turpinās. Katrs cikls ilgst vismaz divas nedēļas atkarībā no vērtējamo datu apjoma.

Kad iesniegtais datu kopums tiek uzskatīts par pilnīgu, izstrādātājs var iesniegt EMA oficiālu reģistrācijas pieteikumu, kuru pēc tam iespējams virzīt tālāk ļoti ātri, jo lielākā daļa datu jau ir izskatīti paātrinātas vērtēšanas laikā.

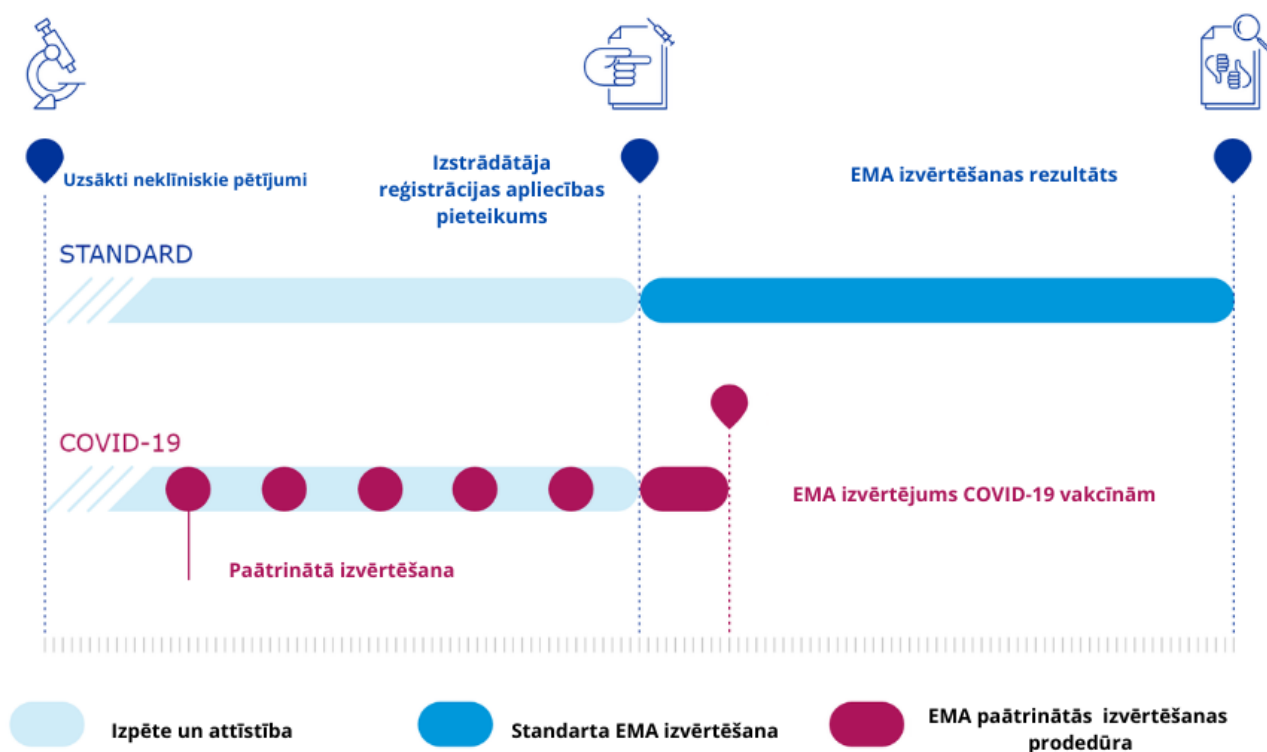
Šobrīd grūti paredzēt, cik ilgā laikā pārskatīšana notiks, jo tas būs atkarīgs no daudziem faktoriem, piemēram, no tā, cik izsmeļoši ir iesniegtie dati.

Reģistrācijas prasības nekādā mērā netiek atvieglotas Covid-19 vakcīnu reģistrācijai, laika ietaupījums ir balstīts uz pierādījumu vērtēšanu: tiklīdz pētījumi tiek noslēgti, tie nekavējoties tiek iesniegti pārbaudei EMA.

EMA jau ir sniegusi farmācijas firmām vairākus desmitus zinātnisko padomu (konsultāciju) par vakcīnu izstrādi, lai palīdzētu izstrādāt piemērotāko zāļu klīniskās izpētes plānu.

Kad visi dati izvērtēti, EMA ir var ieteikt **reģistrāciju ar nosacījumu** zālēm, kas izmantojamas ārkārtas situācijā saistībā ar sabiedrības veselības apdraudējumu ES, ko atzinusi PVO.

## Reģistrācija ar nosacījumu



- Reģistrāciju ar nosacījumu var piešķirt, ja gūvumi, ko sniedz ātrāka piekļuve cilvēka dzīvībai potenciāli būtiskām zālēm, pārsniedz iespējamos riskus, kas saistīti ar mazāka apjoma datu pieejamību. Šādu reģistrāciju apstiprina ar nosacījumu: pēc tam, kad zāles drīkst sākt lietot plašs pacientu loks (zāles drīkst sākt tirgot), zāļu firmai noteiktā laikā (termiņā) jāiesniedz papildu informācija, arī turpmāku pētījumu rezultāti.
- Dati, kas nepieciešami, lai vakcīna tiktu reģistrēta ar nosacījumu, katrā gadījumā būs atšķirīgi. Bieži ārkārtas situācijā šādiem datiem jābūt no klīniskajiem pētījumiem vai arī no novērošanas pētījumiem, kuros pētīta efektivitāte un drošums.
- Daži farmaceitiski (kvalitātes) vai neklīniski dati (no pētījumiem ar dzīvniekiem vai laboratorijā) var tikt iesniegti arī vēlāk, piemēram, no pētījumiem par ilgtermiņa stabilitāti un par to, cik ilgi dzīvniekiem saglabājas imunitāte. Savukārt citi pamatpētījumi, kas pierāda kvalitāti un drošumu, obligāti jāiesniedz jau sākotnēji.
- Kādi dati ir svarīgi pirms apstiprināšanas (piemēram, iesniedzami paātrinātās vērtēšanas procedūras laikā) un ko var iesniegt pēc tam, būs atkarīgs no konkrētā veida vakcīnas un datiem, kas nodrošina tās gūvumu un riska līdzsvara vērtējumu.

- Ja tiek panākta vienošanās, ka specifiskus farmaceitiskus, klīniskus vai neklīniskus datus var iesniegt vēlāk, jau iesniegtajiem datiem ir jābūt pietiekami stipriem, lai nodrošinātu pozitīvu guvuma/riska vērtējumu.

### ***Pēcreģistrācijas drošuma un efektivitātes uzraudzība reālajā dzīvē***

- Tāpat kā visām zālēm, arī vakcīnām ir savi guvumi un savi riski. Lai arī vakcīnas ir ļoti iedarbīgas, nevienas vakcīnas iedarbīgums slimības profilaksei nav 100%, tāpat neviena vakcīna nav 100% droša visām vakcinētām personām.
- Vakcīnas saņem veseli cilvēki, tāpēc klīniskiem datiem jādemostrē, ka vakcīnas guvumi daudzkārt pārsniedz blakņu risku vai citus potenciālus riskus.
- ES Covid-19 vakcīnām ir tādas pašas drošuma prasības kā jebkurai citai vakcīnai. Pandēmijas kontekstā tās netiks samazinātas.
- Pirms vakcīnas apstiprināšanas lietošanai reālajā dzīvē galvenie pierādījumi par tās drošumu un iedarbīgumu (cik labi vakcīna darbojas klīnisku pētījumu apstākļos) tiek iegūti kontrolētos randomizētos klīniskos pētījumos. Minētos pētījumos dalībnieki tiek iekļauti, balstoties uz noteiktiem kritērijiem, un nejaušināti iedalīti vakcinācijai paredzēto grupā. Šo pacientu veselības stāvoklim tiek sekots kontrolētos apstākļos saskaņā ar iepriekš noteiktiem protokoliem.
- Pēc reģistrācijas vakcīnu lietošanas lielāks cilvēku skaits, turklāt reālās dzīves apstākļos. Noteiktas blaknes, īpaši retas vai ļoti retas, var parādīties tikai tad, ja vakcinēto skaits ir, piemēram, viens miljons. Tāpēc ES normatīvie akti paredz, ka visu zāļu, to vidū arī vakcīnu, drošums jāuzrauga pēc reģistrācijas, proti, to plašas lietošanas laikā reālās dzīves apstākļos.
- Cik labi vakcīna darbojas reālas dzīves apstākļos, to lietojot plašākam pacientu lokam, apzīmē par vakcīnas efektivitāti. Pēcreģistrācijas pētījumi, kuros tiek iegūti vakcīnas efektivitātes dati, sniedz papildu informāciju, piemēram, par ilglaika aizsardzību vai nepieciešamību pēc vakcīnas papilddevas, kā arī, pēc cik ilga laika papilddeva būtu ievadāma. Minētā informācija papildina klīniskos pētījumos iegūtos datus par vakcīnas iedarbīgumu.
- ES ir visaptveroša zāļu drošuma uzraudzības (farmakovigilances) sistēma, kas ļauj ieviest pasākumus, lai novērstu risku, kā arī nodrošina ziņošanu par zāļu blaknēm, potenciālu nevēlamu efektu identificēšanu un nepieciešamo riskmazināšanas pasākumu ieviešanu.
- Šobrīd EMA apstiprinātajās Covid-19 vakcīnu riska pārvaldības plāna pamatprasībās (*requirements for RMPs of COVID-19 vaccines EMA/544966/2020*) norādīts, ka firmām, izvērtējot būtiskus riskus un trūkstošo informāciju, īpaša uzmanība jāpievērš lietošanas drošumam šādām pacientu grupām: grūtnieces, pacienti ar smagām blakusslimībām, piemēram, autoimūnas slimības, vecāki cilvēki, bērni, kā arī mijiedarbībai ar citām vakcīnām. Saskaņā ar minēto dokumentu firmām, veicot signāla noteikšanu, ieteikts izmantot nevēlamu notikumu sarakstu, kuriem pievēršama īpaša uzmanība. Šo sarakstu izstrādājusi *Brighton collaboration* grupa (7).
- Farmakovigilances sistēmas ietvaros pēcreģistrācijas posmā tiks veikti pētījumi. Daži no pētījumiem firmām būs jāveic obligāti kā reģistrācijas nosacījums. Pētījumus veiks arī zāļu kompetentās iestādes un citas veselības sistēmas iestādes, kas ir atbildīgas par vakcinācijas programmām.

- Šobrīd EMA norit darbs, lai sagatavotos Covid-19 vakcīnu uzraudzībai. EMA izveidojusi "Drošuma uzraudzības plānu" (8), kura nolūks ir nodrošināt, lai jebkura jauna informācija, kas rodas saistībā ar pandēmiju, ietverot ikvienu drošuma signālu, kam ir būtiska nozīme vakcīnas guvuma/riska kontekstā, tiktu nekavējoties identificēta, izvērtēta un ieviesti atbilstoši reglamentējoši pasākumi, kā arī veikta savlaicīga saziņa ar sabiedrību tās veselības nodrošināšanas nolūkā. Minētās aktivitātes ietver Covid-19 vakcīnu ekspozīcijas datu iegūšanu, drošuma signāla atklāšanu un vērtēšanu, caurlūkojamību un Eiropas infrastruktūras izveidošanu vakcīnu uzraudzībai, kas ietver daudzcentru novērojuma pētījumu par Covid-19 pacientiem. Minētās aktivitātes tiek veiktas saistībā ar jebkuru vakcīnu, bet pandēmijas kontekstā tās ir īpaši svarīgas un tiek veiktas ļoti plašā apjomā.
- Saistībā ar veselības datu elektroniskā formāta pieejamības palielināšanos rodas jauni vakcīnu drošuma uzraudzības veidi. Utrehtas universitāte Nīderlandē koordinē ES farmakoepidemioloģijas un farmakovigilances izpēti tīklu; izpēti finansē un vada EMA (9). Šī ir viena no aktivitātēm, kuru atbalsta EMA, lai ES būtu pietiekami sagatavojusies adekvātai vakcīnu pēcreģistrācijas uzraudzībai.
- EMA un Zāļu valsts aģentūra nodrošinās savlaicīgu saziņu par drošuma uzraudzības rezultātiem.
- EMA nodrošinās iespējami augsta līmeņa caurlūkojamību par visām ar Covid-19 saistītām zālēm, ietverot arī vakcīnas, ievērojot lielo sabiedrības interesi, nepieciešamību sniegt svarīgu informāciju zinātniskās pētniecības iestādēm un veicināt sadarbību pasaules ietvaros.

## **Būtiski fakti par Covid-19 vakcīnu**

### **Iedarbīguma noteikšana**

Iedarbīgumu nosaka, vērtējot, cik efektīvi vakcīna pasargā no slimības, kas izpaužas ar simptomiem. Covid-19 ir jaunatklāta infekcijas slimība, un tai pagaidām nav zināmi kādi citi rādītāji, piemēram, noteikts antivielu daudzums asinīs, kurus varētu izmantot, lai noteiktu, cik efektīvi vakcīna pasargā no slimības.

### **Drošuma prasības**

Vakcīnu pret Covid-19 drošuma prasības ir tādas pašas kā jebkurai citai vakcīnai ES. Tās netiks samazinātas pandēmijas apstākļos.

### **Izpēte**

Kopumā klīniskā izpētē šobrīd ir vairāki desmiti potenciālu vakcīnu pret Covid-19. Katras vakcīnas izpētē iesaistīti vairāki desmiti tūkstoši cilvēku. Informācija par visiem klīniskajiem pētījumiem ir pieejama Eiropas klīnisko pētījumu reģistrā [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

### **Aizsardzības nodrošināšana, tās ilgums**

Šobrīd nav zināms, kādu aizsardzības līmeni no saslimšanas ar Covid-19 nodrošinās vakcīnas, kas šobrīd ir izstrādes un apstiprināšanas procesā. Efektīvas vakcīnas kopā ar citiem sabiedrības aizsargāšanas pasākumiem un ārstēšanas iespējām būs galvenais rīks cīņā ar Covid-19.

Vakcīnas sagatavo cilvēka imūnsistēmu, lai tā var atpazīt un pasargāt organismu no specifiskas slimības. Lielākā daļa Covid-19 vakcīnu kandidātu par galveno vīrusa SARS CoV-2 atpazīšanas mērķi izmanto šim vīrusam raksturīgo virsmas olbaltumvielu (sauktu par *Spike* proteīnu). Kad cilvēks saņem vakcīnu, imūnā sistēma tiek apmācīta atpazīt šos vīrusa īpašos virsmas elementus (piemēram, *Spike* proteīnu). Ja cilvēka organismā iekļūst vīruss, pret kuru saņemta vakcīna, imūnsistēmas šūnas to atpazīst un dažādos veidos neļauj tam ierosināt slimību. Proti, ja cilvēks ir vakcinēts un vēlāk inficējas ar vīrusu, imūnsistēma atpazīst šo vīrusu, jo tā jau ir sagatavota uzbrukt vīrusam, un pasargā no Covid-19.

SARS CoV-2 vīruss ir jauns, maz ir arī datu par tā infekcijas radīto imunitāti, tāpat pašlaik nav arī pietiekamu zināšanu, cik ilga būs vakcīnas nodrošinātā imunitāte un vai būs nepieciešamība pēc periodiskām vakcīnas papildu devām ilgtermiņa aizsardzības nodrošināšanā. Ilgtermiņa pētījumu dati par imunoģenētiku un iedarbību sniegs arī informāciju, kas ļaus pieņemt lēmumus par turpmākajiem vakcinācijas plāniem.

### **Sniegtā aizsardzība vīrusa mutēšanās gadījumā**

Vīrusi mēdz mainīties un pielāgoties ārējās vides iedarbībai (mutējas) – proti, mainās to uzbūves ģenētiskais materiāls. Mutēšanās var notikt dažādās vīrusu attīstības pakāpēs, un parasti tā neietekmē vakcīnas iedarbības kvalitāti. Dažas vakcīnas ir efektīvas cīņā ar vīrusu vairāku gadu desmitu garumā pēc to izstrādes un nodrošina ilglaicīgu aizsardzību – piemēram, vakcīnas pret masalām un masaliņām, poliomiēlītu. Savukārt tādu infekciju kā, piemēram, gripa vīrusa celmi mainās tik bieži un tādā pakāpē, ka ik gadu vakcīna jāpielāgo jaunajiem vīrusa cirkulējošiem celmiem un jāvakcinējas, lai nodrošinātu aizsardzību pret jauno vīrusa celmu un tipu.

Gan Covid-19 vakcīnu pētnieki, gan atbildīgās reglamentējošās institūcijas arī turpmāk sekos līdzi un vērtēs, vai koronavīruss SARS-CoV 2 mainās laika gaitā un, ja mainās, cik ļoti vakcīnas pasargā cilvēkus no jaunajiem šī vīrusa veidiem.

### **Vakcīnu drošuma un efektivitātes uzraudzība pēc to apstiprināšanas, lai gūtu informāciju par vakcīnu iedarbīgumu reālā dzīvē**

Tāpat kā visām zālēm, arī vakcīnām ir guvumi un riski. Nav vakcīnu, kuras ir 100% efektīvas gadījumu visos dzīves apstākļos un kurām nebūtu nekādu blakņu.

Pēc Covid-19 vakcīnas reģistrācijas apstiprināšanas Zāļu valsts aģentūra pastāvīgi sekos līdzi datiem par vakcīnu drošumu un efektivitāti, tai skaitā apkopojot un analizējot nevēlamus notikumus pēc vakcinācijas Latvijā. Zāļu valsts aģentūra pastāvīgi sniegs atjauninātu aktuālu informāciju par Covid-19 vakcīnu iedarbīgumu un drošumu.

### **Vakcīnas apstiprināšana plašai lietošanai**

Šobrīd nav zināms, vai un kad vakcīnas pret Covid-19 tiks apstiprinātas lietošanai. Patlaban turpinās vakcīnu izstrāde. Eiropas Zāļu aģentūra rūpīgi zinātniski vērtēs iesniegtos datus par katras vakcīnas drošumu, iedarbīgumu un kvalitāti, tieši tāpat kā jebkuru apstiprināšanai iesniegtu zāļu gadījumā.

Ja Eiropas Zāļu aģentūra pēc rūpīgas izvērtēšanas konstatēs, ka iesniegtie zinātniskie pierādījumi liecina, ka vakcīna pret Covid-19 ir efektīva, kvalitatīva un droša, proti, ka pozitīvais guvums, ko vakcīna var sniegt, pārsniedz iespējamos riskus, Eiropas Zāļu aģentūra šo vakcīnu, tāpat kā jebkuru citu vakcīnu, iespējami īsākā laikā reģistrēs lietošanai visā ES.

Tiek prognozēts, ka ātrākais laiks, kad Eiropas Zāļu aģentūra saņems visus nepieciešamos datus no klīnisko pētījumu rezultātiem par Covid-19 vakcīnām, kuru izstrāde un pētījumu gaita ir pavisam sīkāk, varētu būt 2020. gada beigās. Covid-19 vakcīnas varētu tikt apstiprinātas 2021. gadā vai pat vēlāk.

### **Vakcīnu pieejamības nodrošinājums Latvijas iedzīvotājiem**

Jāņem vērā, ka zāļu reģistrācija un iepirkšana ir divi neatkarīgi procesi. Visas jaunās bioloģiskās zāles, tajā skaitā vakcīnas, ES reģistrē Eiropas Zāļu aģentūra, un to reģistrācija ir spēkā uzreiz visā ES. Savukārt Covid-19 vakcīnu iepirkumus dalībvalstīm koordinē Eiropas Komisija, bet Latvijā par iepirkumiem atbildīgā iestāde ir Nacionālais veselības dienests. Tomēr arī laikā, kad vakcīnas vēl tiek reģistrētas, tiek domāts par to, kā vakcīnas varēs iepirkt, lai iepirkumu procedūru dēļ neaizkavētos reģistrēto vakcīnu piegāde un vakcīnas būtu pieejamas vienlaikus vienlīdzīgos apjomos visās ES dalībvalstīs. Informācija par vakcinēšanu pieejama Veselības ministrijas tīmekļa vietnē.

### **Tīmekļa vietnes, kur pieejama uzticama papildu informācija**

Aicinām izmantot tikai oficiālus un pierādījumos balstītus informācijas avotus par Covid-19 izstrādi, piemēram, Zāļu valsts aģentūras tīmekļvietnes [sadaļu "Covid-19 zinas"](#) (10), Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļvietni, kur regulāri tiek papildināta informācija [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

Zāļu valsts aģentūra sniegs veselības aprūpes speciālistiem papildu informāciju latviešu valodā, kad tā būs pieejama.

### **Vispārīga informācija par vakcinācijas guvumiem**

Vakcīnas aizsargā cilvēkus no nopietnām un dzīvībai bīstamām infekcijas slimībām. Piemēram, no gripas, difterijas, stingumkrampjiem, garā klepus, masalām, meningokoka infekcijas, invazīvā pneimokoka infekcijas un poliomiēlīta (11).

Katru gadu vakcinācija palīdz 2,7 miljoniem cilvēku visā pasaulē neraslimt ar masalām, vienam miljonam – neraslimt ar garo klepu un diviem miljoniem bērnu – negūt stingumkrampjus.

Pirms dažiem desmitiem gadu daudzi cilvēki mira no slimībām, kuras tagad var novērst ar vakcināciju. Cilvēki biežāk cieta arī no šo slimību izraisītajām komplikācijām, piemēram, no akluma, ko izraisa masalas. Savukārt bērni, kuru mātes grūtniecības laikā slimoja ar masaliņām, dzima ar dzirdes traucējumiem vai tā zudumu, kataraktu vai vēlāk saskārās ar apgrūtinātu mācīšanās procesu. Poliomiēlīts bija galvenais nāves, paralīzes un neatgriezeniskas invaliditātes cēlonis Eiropā un citos reģionos.

Vakcinācija palīdz novērst slimības izplatīšanos sabiedrībā. Ja liela daļa iedzīvotāju ir vakcinēti, infekcijas slimības nevar viegli izplatīties. To dēvē par kolektīvo imunitāti. Vakcinācija var novērst slimības vai ievērojami samazināt jaunu inficēšanās gadījumu skaitu.

Pateicoties vakcinācijai, bakas tagad ir izskaustas visā pasaulē, poliomiēlīta pārnese ir beigusies pasaules lielākajā daļā, tostarp Eiropā.

Vakcinācija ir labākais veids, kā iegūt imunitāti pret slimībām, salīdzinājumā ar imunitāti, kas iegūta, saslimstot ar šo slimību. Vakcinācija neļauj cilvēkiem iegūt slimības simptomus, kas var būt smagi. Atšķirībā no citām zālēm, vakcīnas ir vienīgās, kas nevis ārstē saslimšanu, bet samazina iespējas saslimt ar noteiktām infekciju slimībām.

### **Eiropas Zāļu aģentūra vērtē vakcīnas pret Covid-19 (informācija aktualizēta 08.12.2020.)**

Šā gada 1.decembrī EMA ir saņēmusi no divām firmām pieteikumus par šādām Covid-19 vakcīnām to reģistrēšanai Eiropas Savienībā ar nosacījumu:

- no firmas BioNTech un Pfizer (vakcīna BNT162b2);

- no firmas Moderna Biotech Spain, S.L. (vakcīna mRNA1273).

Ja iesniegtie dati būs pietiekami pilnvērtīgi, lai izdarītu secinājumus par vakcīnas kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, paredzams, ka EMA Cilvēkiem paredzēto zāļu zinātniskā komiteja ārpuskārtas sanāksmēs sniegs atzinumu par vakcīnu reģistrēšanu:

- BioNTech un Pfizer izstrādātai Covid-19 vakcīnai – vēlākais šī gada 29. decembrī\*;
- Moderna Biotech Spain, S.L. izstrādātajai Covid-19 vakcīnai – vēlākais 2021. gada 12. janvārī\*.

\*EMA tomēr norāda, ka minētais laika grafiks var mainīties atkarībā no tālākās izvērtēšanas gaitas un var tikt pagarināts, ja iesniegtie dati nebūs pietiekami, lai izdarītu secinājumus par vakcīnu kvalitāti, drošumu un iedarbīgumu, un uzņēmumiem būs jāsniedz papildu informācija par vakcīnām.

Š.g. 1.decembrī paātrināta vērtēšanas procedūra (*rolling review*) EMA ir sāka arī Janssen-Cilag International N.V. izstrādātai Covid-19 vakcīnai Ad26.COV2.S.

Joprojām turpinās paātrināta vērtēšana (*rolling review*) vakcīnai Covid-19 Vaccine AstraZeneca, kas tika sāka š.g. 1.oktobrī.

Kopumā EMA šobrīd vērtē četru Covid-19 vakcīnu pētījumu rezultātus par drošumu un iedarbīgumu, ko iesniegušas firmas AstraZeneca, BioNTech un Pfizer, Moderna un Janssen.

EMA informēs par vakcīnu izvērtēšanas rezultātiem.

Jāuzsver, ka vakcīna pret Covid-19 tiks apstiprināta tikai gadījumā, ja EMA saņems uzticamus un pārliecinošus zinātniskus pierādījumus, ka vakcīnas sniegtie guvumi daudzārt pārsniedz riskus.

Ja Eiropas Zāļu aģentūra pēc padziļinātas vērtēšanas konstatēs, ka iesniegtie zinātniskie pierādījumi liecina, ka vakcīna pret Covid-19 ir iedarbīga, kvalitatīva un droša, tā rekomendēs Eiropas Komisijai šo vakcīnu apstiprināt jeb reģistrēt lietošanai visā ES un sekojoši vakcīnu ražotāji varēs sākt vakcīnas piegādāt vienlīdzīgos apjomos visās ES dalībvalstīs.

#### **Vēres:**

1. Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19>
2. EU Strategy for COVID-19 vaccines  
[https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication-eu-strategy-vaccines-covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication-eu-strategy-vaccines-covid19_en.pdf)
3. COVID-19: developers of medicines or vaccines to benefit from free scientific advice  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-developers-medicines-vaccines-benefit-free-scientific-advice>
4. Handling competing interests  
<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/handling-competing-interests>
5. From lab to patient: the journey of a medicine assessed by EMA  
<https://www.ema.europa.eu/en/from-lab-to-patient-timeline>
6. Batch Release for Human Biologicals: vaccines, blood and plasma derivatives  
<https://www.edqm.eu/en/batch-release-human-biologicals-vaccines-blood-and-plasma-derivatives>

7. Priority List of Adverse Events of Special Interest: COVID-19  
<https://brightoncollaboration.us/priority-list-aesi-covid/>
8. Pharmacovigilance plan and risk management plans for COVID-19 vaccines  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19#pharmacovigilance-plan-and-risk-management-plans-for-covid-19-vaccines-section>
9. COVID-19: EMA sets up infrastructure for real-world monitoring of treatments and vaccines  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-sets-infrastructure-real-world-monitoring-treatments-vaccines>
10. COVID-19 ziņas <https://www.zva.gov.lv/lv/covid-19-zinas>
11. Eiropas vakcinācijas informācijas portāls [vaccination-info.eu](https://vaccination-info.eu)