

COMUNICAT DE PRESĂ

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency -EMA): Notă de relații cu privire la cerințele de reglementare pentru vaccinurile care asigură protecție împotriva tulpinii/tulpinilor derivate ale SARS-CoV-2

25 Februarie 2021
EMA/117973/2021

Proiect aprobat de Grupul operativ al EMA pentru pandemia COVID-19 (the EMA Pandemic Task Force - COVID-ETF) ¹	18 Februarie 2021
Adoptat de către Comitetul pentru medicamente de uz uman al EMA (the Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP)	25 Februarie 2021

Termeni-cheie	COVID-19, SARS-CoV-2, vaccin, cerințe de reglementare, tulpină derivată, vaccin derivat, vaccin „părinte”, imunogenitate, calitate, non-clinic, multivalent
---------------	---

¹ Grupul operativ al EMA pentru pandemia COVID-19 (the EMA Pandemic Task Force - COVID-ETF); <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/emas-governance-during-covid-19-pandemic# covid-19-ema-pandemic-task-force-section>

Notă de reflecție referitoare la cerințele de reglementare pentru vaccinurile
destinate să asigure protecție împotriva tulpinii/tulpinilor derivate ale SARS-
CoV-2

Cuprins

1. Introducere.....	3
Domeniu de aplicare.....	3
2. Discuție	4
2.1. Calitate - Modulul 3	4
2.2. Non-clinic - Modulul 4.....	5
2.3. Clinic – Modulul 5	5
2.3.1. Eficacitatea vaccinului derivat	5
2.3.2. Siguranța vaccinului derivat.....	9

1. Introducere

Această notă de relații trebuie citită împreună cu următoarele:

- Ghidul de evaluare clinică a vaccinurilor EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1)
- Ghidul privind buna practică de farmacovigilență (GVP) – Considerente referitoare la produs sau la populație I: Vaccinuri pentru profilaxia bolilor infecțioase (EMA/488220/2012 Corr)

În contextul acestei lucrări:

- Vaccinurile autorizate împotriva SARS-CoV-2 sunt denumite vaccinuri „părinte”, iar tulpina SARS-CoV-2 din care provine este denumită tulpină „originală”.
- Vaccinurile destinate protecției împotriva uneia sau mai multor tulpini ale SARS-CoV-2 nou apărute sunt denumite vaccinuri derivate, iar tulpina (tulpinile) SARS-CoV-2 din care provin(e) este / sunt desemnate ca tulpină/tulpini derivată(e).

Trebuie să existe o justificare pentru relevanța tulpinilor derivate incluse într-un vaccin derivat destinat utilizării în UE, pe baza monitorizării bolii și a caracterizării tulpinilor care circulă în momentul selectării tulpinii respective. De îndată ce există un forum global înființat în vederea sprijinirii selectării tulpinii SARS-CoV-2 pentru vaccinuri (de exemplu, de către OMS), recomandările emise ar trebui consultate atunci când se selectează tulpina/tulpinile derivată(e).

Se recomandă ca sponsorii să obțină consultanță științifică referitoare la detaliile programelor de dezvoltare de vaccinuri derivate.

Conceptele exprimate prin prezenta pot face obiectul unei evaluări ulterioare, pe măsură ce sunt furnizate dovezi suplimentare și în funcție de situația în curs.

Domeniu de aplicare

Această notă de relații subliniază datele de calitate, clinice și non-clinice necesare în vederea sprijinirii aprobării unui vaccin derivat, monovalent sau multivalent.

Cerințele se aplică numai atunci când sunt îndeplinite ambele criterii menționate în cele ce urmează:

- Vaccinul „părinte” a primit o autorizație de punere pe piață în UE;
- Cu excepția antigenului/antigenilor SARS-CoV-2 care trebuie prezentat/prezențați sistemului imunitar uman după vaccinare, procesul de fabricație, controalele și facilitățile pentru producerea vaccinului derivat sunt aceleași sau foarte asemănătoare celor utilizat în cazul vaccinului

„părinte”.

2. Discuție

2.1. Calitate - Modulul 3

Cerințele pentru autorizarea unui vaccin derivat vor depinde în mare măsură de tehnologia care stă la baza producerii vaccinului părinte (e.g. vaccin ARNm, vector viral, proteină purificată produsă prin tehnologia ADN-ului recombinat, vaccin viral inactivat). Modulul 3 actualizat trebuie să abordeze următoarele aspecte:

- Trebuie să existe o actualizare a materiilor prime (de exemplu, șablon ADN, bancă de virusuri);
- Trebuie acceptată strategia de control a vaccinului părinte, cu unele modificări pentru a se adapta la noile cerințe specifice tulpinii;
- Testarea parametrilor de calitate importanți (de exemplu puritatea, conținutul) trebuie efectuată pentru a demonstra conformitatea cu specificațiile înregistrate. Orice abatere de la sau modificare a specificațiilor înregistrate (de exemplu identitatea, potența) necesită o justificare științifică și / sau clinică adecvată;
- Este necesar să se demonstreze consecvența în procesul de fabricație (de exemplu, prin caracterizarea substanței active și a produsului finit, rezultatele controlului în timpul procesului, analizele loturilor);
- În principiu, condițiile / perioada de valabilitate înregistrate trebuie să fie aplicabile. De asemenea, trebuie demonstrată confirmarea caracterului adecvat al substanței active și al termenului de valabilitate înregistrat al produsului finit (de exemplu, prin date disponibile privind stabilitatea furnizate în timp real, modele predictive de stabilitate, date de stabilitate precoce furnizate în condiții de depozitare accelerată). Datele de confirmare în timp real privind stabilitatea trebuie furnizate după aprobare.

Dacă vaccinul derivat va fi multivalent, pot exista alte considerații, care să asigure calitatea substanțelor active individuale, din momentul fabricației și până la expirarea termenului de valabilitate.

Aceste considerații pot face referire, în primul rând, la fabricarea și controlul produsului finit (de exemplu, controlul nivelului total de impurități și validitatea procedurilor analitice pentru testarea vaccinurilor care conțin diferite tulpini derivate). Specificațiile trebuie adaptate, datorită noilor tulpini derivate. Sunt necesare studii de dezvoltare farmaceutică și o modificare a strategiei de control a produsului finit în ceea ce privește formularea. Cerințele pentru datele

referitoare la analiza lotului și cele referitoare la validarea de procese sunt, de asemenea, mai stricte atunci când se trece de la un vaccin părinte monovalent la un vaccin derivat multivalent.

2.2. Non-clinic - Modulul 4

Nu există nicio cerință de efectuare de teste *in-vitro* / *in-vivo* non-clinice pentru a sprijini dezvoltarea vaccinurilor derivate. În cazul în care DAPP optează pentru efectuarea unor asemenea studii, acestea vor fi considerate suport pentru datele clinice.

2.3. Clinic – Modulul 5

2.3.1. Eficacitatea vaccinului derivat

Eficacitatea unui vaccin monovalent sau a unui vaccin derivat multivalent împotriva tulpinilor derivate poate fi dedusă din furnizarea datelor de imunogenitate:

- După primovaccinarea cu vaccinul derivat; și
- După administrarea unei doze unice de vaccin derivat, atunci când acesta se administrează la subiecții care au fost vaccinați în schema de imunizare primară cu vaccinul părinte.

Capitolele care urmează prezintă recomandările pentru studiile clinice în care vaccinul derivat este administrat ca parte a schemei de imunizare primară sau după schema de imunizare primară cu vaccinul părinte.

În următoarele cazuri:

- Vaccinul derivat are rolul de înlocuitor al vaccinului părinte, ca unic vaccin pus pe piață; și / sau
- Vaccinul derivat va include tulpina originală, adică va consta din una sau mai multe tulpini derivate plus tulpina originală;

și

- Tulpina originală este încă în circulație la nivelul UE,

poate fi necesară o cerință suplimentară, pentru a demonstra că vaccinul derivat utilizat ca parte a schemei de imunizare primară declanșează un răspuns imunitar la tulpina originală, iar acest răspuns nu este inferior celui declanșat împotriva tulpinii originale de către vaccinul părinte utilizat în schema de imunizare primară.

Subiecți fără evidențe de SARS-CoV-2 (subiecți nevaccinați, fără dovezi de infecție anterioară)

În prezent, se recomandă efectuarea a cel puțin un studiu clinic la populația fără evidențe de SARS-CoV-2.

În lipsa unui corelat imun de protecție (ICP)

Se recomandă ca subiecții nevaccinați, fără antecedente de boală COVID-19 să fie randomizați pentru a li se administra vaccinul părinte sau vaccinul derivat, în primă fază, utilizând schema de imunizare aprobată pentru vaccinul părinte. Populația care participă la studiu poate fi limitată la adulții care nu fac parte din grupurile prioritare pentru vaccinare. Momentul recoltării probelor de sânge post-vaccinare pentru analiza primară trebuie să se bazeze pe ceea ce se cunoaște din datele generate cu vaccinul părinte.

Analiza primară trebuie efectuată pe subgrupul care nu prezintă dovezi serologice de infecție anterioară cu SARS-CoV-2, pe baza probelor inițiale. Pentru a conecta, din punct de vedere imunitar, eficacitatea documentată anterior cu vaccinul părinte cu vaccinul derivat, titrurile de anticorpi neutralizanți trebuie măsurate în raport cu tulpina (tulpinile) corespunzătoare de vaccin, adică în grupul cu vaccin părinte, în raport cu tulpina originală și în grupul cu vaccin derivat, în raport cu tulpina/tulpinile derivate. Următoarele criterii trebuie îndeplinite atunci când se compară răspunsul imunitar declanșat de vaccinul derivat împotriva tulpinii derivate cu răspunsul imunitar declanșat de vaccinul părinte împotriva tulpinii părinte:

- Pragul inferior al intervalului de încredere 95%, în ceea ce privește diferența între ratele de seroconversie pentru tulpina derivată (sau pentru fiecare tulpină derivată în parte), comparativ cu tulpina originală nu trebuie să depășească -10%. Seroconversia trebuie definită ca o augmentare a titrului de anticorpi de cel puțin 4 ori, de la momentul pre-vaccinare la momentul post-vaccinare; întrucât analiza primară se va efectua la subiecți seronegativi, trebuie stabilită o valoare nominală a probelor pre-vaccinare, pentru a se putea calcula rata de seroconversie.
- Pragul inferior al intervalului de încredere 95% în ceea ce privește raportul GMT trebuie să fie de cel puțin 0,67.

Printre criteriile secundare de evaluare se numără:

- Determinarea răspunsului imunitar declanșat de vaccinul părinte împotriva tulpinii derivate /tulpinilor derivate și de vaccinul derivat împotriva tulpinii originale;
- Pentru vaccinurile cu scheme de imunizare primară cu 2 doze, răspunsurile imunitare după administrarea primei doze trebuie comparate în același mod ca și pentru analiza primară.

Trebuie furnizate curbele de distribuție cumulativă inversate.

Dacă epidemiologia SARS-CoV-2 indică faptul că nu mai este în interesul subiecților să se administreze schema de imunizare primară cu vaccinul părinte, o abordare alternativă de conectare din punct de vedere imunitar a eficacității, documentată anterior pentru vaccinul părinte în raport cu vaccinul derivat poate fi utilizată ca o comparație între răspunsurile imunitare declanșate de schema de imunizare primară cu vaccinul derivat, împotriva tulpinii derivate și datele anterioare privind răspunsul imunitar declanșat de schema de imunizare primară cu vaccinul părinte, împotriva tulpinii originale. Analiza primară va continua ulterior așa cum s-a specificat mai sus.

În sprijinul acestei abordări alternative se menționează următoarele:

- Condițiile de testare aplicate la momentul respectiv sau care au generat datele anterioare nu trebuie să se modifice și/sau probele obținute după schema de imunizare primară trebuie retestate pentru anticorpii neutralizant împotriva tulpinii părinte;
- Trebuie obținute date de istoric de la subiecți cu caracteristici similare cu cele ale persoanelor din grupul înscris în studiul prospectiv pentru vaccinare cu vaccinul derivat, cel puțin în ceea ce privește vârsta, sexul și prezența unor comorbidități preexistente importante;
- Trebuie să fie disponibile seruri reziduale din controalele istorice corespunzătoare, astfel încât să se poată determina răspunsul imunitar declanșat de vaccinul părinte împotriva tulpinii derivate.

În prezența unui corelat imun de protecție (ICP)

Dacă există un ICP pe care CHMP îl consideră aplicabil vaccinului în cauză, la subiecții fără evidențe de SARS-CoV-2 (care nu știu scopul demersului) trebuie să se administreze schema de imunizare primară cu vaccinul derivat, respectând schema de imunizare menționată în RCP-ul vaccinului părinte. Trebuie determinat procentul de subiecți care ating titruri cu valori egale sau mai mari față de ICP (adică rata de seroprotecție) împotriva tulpinii/tulpinilor derivate. Precizia estimării punctuale pentru rata de seroprotecție trebuie stabilită prin calcularea intervalului de încredere de 95%. Pragul inferior al intervalului de încredere, pentru a concluziona că rata de seroprotecție este acceptabilă, trebuie convenit cu CHMP.

Subiecți vaccinați anterior împotriva SARS-CoV-2

În absența unui corelat imun de protecție (ICP)

Eficacitatea vaccinului derivat împotriva tulpinilor derivate, atunci când se administrează subiecților vaccinați cu schema de imunizare primară cu vaccinul părinte, poate fi dedusă din efectuarea unui studiu clinic la subiecți a căror vaccinare anterioară cu vaccinul părinte a fost documentată complet. Se recomandă ca subiecții din studiu să fi participat la studiile anterioare cu vaccinul părinte, astfel încât titrurile lor de anticorpi neutralizanți după imunizarea primară să fie disponibile. Dacă acest lucru nu este posibil, titrurile de anticorpi neutralizanți după imunizarea primară utilizate în analiza primară trebuie să fie extrase dintr-o populație similară din punct de vedere al caracteristicilor, cel puțin din punct de vedere al vârstei, sexului și prezenței unor comorbidități preexistente, cu cele ale populației înscrise în studiul prospectiv pentru administrarea schemei de imunizare cu o doză de vaccin derivat.

Intervalul dintre finalizarea schemei de imunizare primare cu vaccinul părinte și administrarea unei doze de vaccin derivat, precum și fereastra permisă în jurul intervalului necesită atenție și justificare.

În scopul obținerii datelor necesare pentru efectuarea analizei primare, ar fi suficient ca la toți subiecții înscriși în studiu să se administreze o doză de vaccin derivat.

Analiza primară trebuie efectuată la subiecți fără dovezi serologice ale infecției cu SARS-CoV-2. Aceasta trebuie să compare media geometrică (GMT) a titrurilor de anticorpi neutralizanți obținute după administrarea unei doze de vaccin derivat împotriva tulpinii/tulpinilor derivate cu GMT a titrurilor de anticorpi neutralizanți obținute după schema de imunizare primară cu vaccinul părinte, împotriva tulpinii originale. Pragul inferior al intervalului de încredere 95% în ceea ce privește raportul GMT trebuie să fie de cel puțin 0,67.

O analiză secundară ar trebui să compare GMT a titrurilor de anticorpi neutralizanți obținute după imunizarea cu vaccinul derivat împotriva tulpinii/tulpinilor derivate cu GMT a titrurilor de anticorpi neutralizanți împotriva tulpinii/tulpinilor derivate obținute după schema de imunizare primară cu vaccinul părinte.

Alte analize secundare ar trebui să compare ratele de seroconversie declanșate de vaccinurile părinte și cel derivat, cu fiecare dintre tulpinile originale și derivate.

Opțional, acest studiu poate implica randomizarea subiecților care au finalizat schema de imunizare primară cu vaccinul părinte, pentru a li se administra o doză de vaccin părinte sau o doză de vaccin derivat. Dacă se adoptă această concepție, analiza primară pentru a sprijini utilizarea vaccinului derivat la subiecții la care s-a administrat schema de imunizare primară cu vaccinul părinte ar continua în sensul celor relatate mai sus.

În plus față de analiza primară, acest protocol opțional al studiului ar permite o analiză secundară, care compară titrurile de anticorpi neutralizanți împotriva

tulpinii/tulpinilor derivate obținute prin administrarea unei singure doze de vaccin derivat/părinte la subiecții la care s-a administrat schema de imunizare primară cu vaccinul părinte. Această comparație este de interes, deoarece este posibil ca răspunsul imunitar la administrarea unei doze suplimentare de vaccin părinte să determine titruri de anticorpi neutralizanți mult mai mari împotriva tulpinii/tulpinilor derivate, comparativ cu titrurile de anticorpi neutralizanți împotriva tulpinii/tulpinilor derivate obținute după schema de imunizare primară.

Dacă GMT a titrurilor de anticorpi împotriva unei tulpini derivate după administrarea unei doze de vaccin derivat este superioară GMT a titrurilor de anticorpi împotriva tulpinii derivate după administrarea unei doze de vaccin părinte (pragul inferior al intervalului de încredere 95% în ceea ce privește raportul $GMT > 1$), rezultatul ar susține valoarea potențială a administrării vaccinului derivat, mai degrabă decât a vaccinului părinte, la subiecții la care s-a administrat schema de imunizare primară cu vaccinul părinte.

În absența unui corelat imun de protecție (ICP)

Dacă există un ICP cu care CHMP este de acord ca fiind aplicabil vaccinului în cauză, la toți subiecții se poate administra o doză de vaccin derivat, precum s-a specificat mai sus. Analiza primară ar trebui să se bazeze pe rata de seroprotecție declanșată de vaccinul derivat împotriva tulpinii/tulpinilor derivate. Precizia estimării punctuale pentru rata de seroprotecție trebuie estimată prin calcularea intervalului de încredere 95%. Pragul inferior al intervalului de încredere pentru a concluziona că rata de seroprotecție este acceptabilă trebuie convenit cu CHMP.

2.3.2. Siguranța vaccinului derivat

Cu excepția cazului în care au existat probleme de siguranță pentru vaccinul părinte și / sau probleme de siguranță din studiile cu vaccinul derivat, datele de siguranță colectate pe parcursul studiilor de imunogenitate cu vaccinul derivat, așa cum s-a specificat mai sus, ar trebui să fie suficiente în vederea aprobării.