

PÄÄKIRJOITUS

Rokotteita uuteen COVID-19 tautiin

Uusi tauti ja uusi tarve rokotteille. WHO varoitti maailmaa uudesta uhkaavasta infektio-taudista noin vuosi sitten – 30.1.2020. Maalis-kuussa 2020 tilanne oli edennyt pandemiaksi. COVID-19 tauti laukaisi ennen näkemättömän nopean tutkimus-, rokote- ja muun lääkekehityksen, jotta uuden tarttuvan taudin hallitsemiseksi saataisiin muitakin keinoja kuin ei-lääkkeellisiä torjuntatoimia.

EU panostus ja Suomen keskitetty hankinta

EU:n on panostanut taloudellisesti COVID-19 rokotekehitykseen, jotta Eurooppa – ja muu maailma – saisi tuotteita pandemian hallitsemiseksi. Taloudellista tukea on annettu ennakkoon ja sovittu niin sanotusta keskiteytystä rokotehankinnasta EU-maille. Suomi on mukana EU-komission keskitetyssä rokote-

hankinnassa, ja sen mukaisesti rokotteita tulee Suomen käyttöön.

Rokotekehityksestä

COVID-19-rokotteita tutkitaan kuten muitakin lääkkeitä, keksintö ja koeputkivaiheen jälkeen, ensin eläinkokeissa. Kun eläinkokeissa on osoitettu, että rokote herättää suojaavan vasteen tautia vastaan eikä ole havaittu merkittäviä haittoja, voidaan siirtyä kliinisiin kokeisiin ihmisillä. I-vaiheen kliinisissä tutkimuksissa selvitetään muutamilla kymmenillä vapaaehtoisilla, terveillä koehenkilöillä rokotteen turvallisuutta ja muodostuvaa immuunivastetta. Ensimmäisessä vaiheessa koehenkilöiden määrä on varsin pieni, mutta 2-vaiheen tutkimuksissa vapaaehtoisia koehenkilöitä on usein muutamia satoja. 2-vaiheen tutkimuksessa selvitetään valmisteen annosta ja annostelua siten, että saadaan riittävä suo-

Lauhio A, Sallinen J: Rokotteita uuteen COVID-19 tautiin.
Dosis 37:11–15, 2021

jaava vaste ihmiselle ja että rokote on riittävän turvallinen. Kolmannessa kliinisessä vaiheessa testataan isossa potilasjoukossa, sillä annoksella, joka faasi 2 tutkimuksin on osoitettu parhaaksi, suojaako rokote siltä taudilta, jota vastaan se on kehitetty. Lisäksi arvioidaan valmisteen turvallisuutta. Koehenkilöitä 3-vaiheen tutkimuksissa tarvitaan yleensä tuhansia tai kymmeniä tuhansia. Usein tutkimuksessa on mukana vertailu lumelääkkeeseen. COVID-19 rokotteiden kohdalla nämä kaikki vaiheet on tehty, eikä vaatimuksesta ole tingitty. Yksisy, joka on mahdollistanut näin nopean faasi I–III tutkimustyön, on taudin yleisyys. Tuotekehityksen nopeuttamiseksi on jouduttu tosin tekemään eri vaiheita osin limittäin esim. faasi II ja III tutkimuksia on tehty yhtä aikaa. Lisäksi isojen investointien myötä ja tavanomaisesta poiketen rokotetuotantoon on voitu panostaa isolla riskillä ja käytännön valmiuksia massatuotantoon on kehitetty jo paljon ennen varmaa tietoa rokotteen tehosta.

Keskitetty myyntilupa ja rolling review (rullaava arviointi)

COVID-19-rokotteet saavat myyntilupansa Euroopan lääkeviraston (EMA) keskitetyn myyntilupaprosessin kautta. Keskitetyssä myyntilupaprosessissa Euroopan Komissio päättää myyntiluvan myöntämisestä EMAn ihmislääkekomitean (CHMP:n) suosituksen perusteella. Normaali keskitetty myyntilupaprosessi kestää 210 päivää, jonka lisäksi kokonaisaikaa pidentävät niin sanotut clock-stoppit, joiden aikana hakijat valmistelevat vastauksia CHMP:n esittämiin lisäkysymyksiin. Koronapandemian vuoksi COVID-19 rokotteiden myyntilupia on vauhditettu ottamalla käyttöön nopeutettu viranomaiskäsittely, rullaava käsittelyprosessi (ns. rolling review, rullaava arviointi). Nopeutettu käsittely on perusteltua väestön terveyden turvaamisen näkökulmasta. Normaalisti kaikki myyntilupahakemusta tukevat tiedot on toimitettava arviointimenettelyn alussa, mutta rullaavassa arvioinnissa tutkimustietoja arvioidaan sitä mukaa, kun niitä valmistuu.

CHMP suositus

Rokotteet ovat biologisia lääkkeitä, joten niiden laatu arvioidaan CHMP:n alaisessa biologisessa työryhmässä, Biological Working Party:ssa (BWP). Jokaisella EU:n jäsenmaalla on oikeus asettaa edustajansa työryhmään. Yhteenvetot kunkin valmisteen laatuarvioinnista välitetään CHMP:lle. CHMP-komitea muodostuu yhdestä jäsenestä ja yhdestä varajäsenestä kustakin EU:n jäsenvaltiosta sekä Islannista ja Norjasta. COVID-19 rokotteen vähimmäisedellytyksenä on 50 %:n teho. Tällöin esimerkiksi 1000 ihmisestä vähintään 500:llä rokote estää koronaviruksen aiheuttaman oireisen infektion verrattuna lumekontrolliin. Turvallisuuden suhteen edellytetään riittävää rokotettavien lukumäärää ja vähintään kuuden viikon seuranta ennen myyntiluvan myöntämistä. Lääkkeelle ja rokotteelle voidaan myöntää joko tavallinen tai ehdollinen myyntilupa. Valmisteen hyötyjen pitää olla suuremmat kuin tiedossa olevien haittojen myyntiluvan tyypistä riippumatta; ehdollisessa myyntilupapäätöksessä määritellään ne lisätutkimukset ja -selvitykset, jotka myyntiluvan saaneen hakijan tulee toimittaa tietyssä määräjasssa.

Rokote-erien testaaminen

Rokotteet kuuluvat valmisteesiin, jotka testataan eurooppalaisissa viranomaislaboratorioissa ennen kulutukseen vapauttamista. Kukin rokote-erä testataan yhtäaikaaisesti sekä valmistajan omassa laboratorioissa että viranomaislaboratoriossa. Rokote-erä hyväksytään käyttöön vain, jos sekä valmistajan omat että riippumattoman viranomaislaboratorion tulokset läpäisevät rokotteelle myyntiluvassa asetetut vaatimukset. Tuotantoteknologiasta riippumatta rokotteiden laatu varmistetaan useassa vaiheessa ennen rokotteiden käyttöönottoa. Jos poikkeamia havaitaan valmistusvaiheessa tai lopputuotteessa, erät hylätään eikä niitä päästetä kulutukseen.

Uudet rokotetyypit

Tällä hetkellä EU-alueella kolme COVID-19-rokotetta on saanut ehdollisen myyntiluvan. Comirnaty ja Modernan rokote ovat RNA-rokotteita ja Astra-Zenecan rokote on adenovirusvektorirokote. RNA-rokotteet edustavat

uutta rokotetyppiä. Myös adenovirusvektori rokote edustaa varsin uutta rokotetyppiä, sillä vain vastikään Ebolaa vastaan tarkoitettu rokote EU-alueella edustaa ensimmäisenä tätä rokotetyppiä. Molempien RNA-rokotteiden suojateho on hyvä, yli 90 % oireista COVID-19-tautia vastaan, ja ne ovat osoittautuneet tehokkaiksi myös yli 65-vuotiailla, mikä on huomionarvoista COVID-19-taudin riskitekijöiden kannalta. Näiden kahden rokotteen suurin ero käytännön rokotamisen kannalta liittyy kylmäketjuvaatimukseen: Comirnatyn kohdalla edellytetään syväjäätä, ja Modernan rokote on helpompi käytännön kannalta. AstraZenecan (AZ) yhdessä Oxfordin yliopiston kanssa kehittämän rokotteen tutkimuksissa on ollut mukana vähemmän iäkkäitä henkilöitä, mutta menossa on tutkimuksia myös iäkkäimmille, joista odotetaan tuloksia lähiaikoina. EMA antoi myyntiluvan pandemiatilanteessa rokotteelle ilman yläikärajaa perustuen muun muassa tietoon sen aikaansaamasta immunivasteesta. Tällä rokotteella ei ole senkaltaisia kylmäketjuvaatimuksia kuin edellä mainituilla RNA-rokotteilla, joten rokotamisen käytännön toteutus on siten helpompaa.

Tulossa olevia COVID-19 rokotteita

Käynnissä on vilkasta tutkimusta ympäri maailmaa, ja monia uusia rokotteita kehitetään suojaamaan COVID-19 taudilta. EU-lääkeviranomaisen rolling-review käsittelyssä on jo seuraavia valmisteita: Janssenin (Johnsson & Johnsson) rokote, Novavax ja CureVac. Janssenin rokote on myös adenovirusvektorirokote, mutta kerran annosteltava, mikä nopeuttaisi rokotamista. CureVac on RNA-rokote. Novavax poikkeaa edellä mainituista, ja siinä on yrityksen kehittämä tehosteaine (adjuvantti), matrix-1. Myös monia muita rokotehankkeita on alustavissa keskusteluissa EMA:ssa, ja odotettavissa on, että uusia rolling-review prosesseja käynnistyy, sikäli kun kunkin hankkeen arvioidaan olevan niin pitkällä, että ne voisivat täyttää myyntilupakriteerit.

Rokoteturvallisuus

Rokotteita, päin vastoin kuin muita lääkkeitä, annetaan myös terveille henkilöille suoja-

maan taudilta. Siksi rokotteiden turvallisuuden kiinnitetään tavallistakin enemmän huomiota. Rokote suojaaa ottajaansa taudilta, mutta sen lisäksi rokotteiden hyödyt nähdään myös väestötasolla, ja siksi niiden merkitys yhteiskunnassa on tärkeä. Rokoteturvallisuutta seurataan myös rokotteiden kehityksen ja käytön jälkeen hyvin tarkasti. Suomessa Fimea seuraa rokotteiden haittavaikutusilmoituksia ja raportoi niistä säännöllisesti www-sivuillaan. Yhteistyötä rokotehaittojen seuraamiseksi tehdään kansallisella tasolla myös THL:n kanssa. Euroopan lääkevirastolla on myös oma rokoteturvallisuus- ja haittasuurantajärjestelmänsä, jossa myös Suomella on edustaja. Ajantasainen tieto rokotteen turvallisuudesta on tärkeää, ja se karttuu käyttökemuksen myötä ympäri maailmaa. Tämä on tärkeää, jotta ihmiset uskaltavat ottaa rokotteen, sillä vain siten rokotekattavuus saadaan nousemaan riittävän korkeaksi väestötasolla.

Avoimet kysymykset ja tutkimuksen haasteet

Vaikka moni asia on jo selvitetty, on edelleen monia avoimia kysymyksiä liittyen COVID-19-rokotteisiin, joihin tarvitaan vielä tarkentavia vastauksia meneillään olevista tutkimuksista. Näitä kysymyksiä ovat muun muassa, kauanko rokotteen teho kestää ja mikä on annosvälin kesto siihen suhteutettuna. Tarvitaan myös tietoa eri rokotetyyppien käytöstä samalla henkilöllä, jos joudutaan esimerkiksi toistorokotuksiin, sillä nykykäsityksen mukaan on varsin todennäköistä, että virus jää kiertämään maapallolla, jolloin toistorokotuksia tarvittaisiin. Myös tietoa tartuttavuudesta ja epidemian hallintaan tarvittavaa tietoa COVID-19-rokotteiden käytön yhteydessä tarvitaan lisää. Uutena uhkana ovat myös virusmuunnokset ja niiden leviäminen suhteessa rokotteen tehoon. Keskustelussa ovat paitsi toisen myös jo kolmannen sukupolven rokotteet. On esitetty, että koronavirusseurantaan ja rokotevalmistukseen tulevaisuudessa luotaisiin saman tyyppinen järjestelmä, joka on jo olemassa influenssavirusseurannan ja influenssarokotteiden valmistuksen suhteen. Rokotemistyötä ympäri maailmaa helpottaisi, jos käy-

tössä olisi kerta-annosrokotteita ja kylmäketjuvaatimus ei olisi liian haastava. On esitetty, että rokottamista helpottaisi myös, jos rokotteen antomuoto ei edellyttäisi ruiskuja ja neuloja – tämän tyyppisiä valmisteita onkin kehitteillä.

Hieno saavutus

On todella hieno saavutus, että meillä on jo vuodessa kolme COVID-19-rokotetta saanut ehdollisen myyntiluvun EU alueella. Toivotavasti myös lisää myyntiluvallisia rokotetta saadaan markkinoille, sillä tuotteiden kysyntä on valtava sekä Euroopan että koko maailman tarpeisiin pandemian kuriin saamiseksi. Uudeksi uhaksi ovat nousseet myös herkemmin tarttuvat muuntovirukset ja rokotteen teho suhteessa niihin. Näin ollen monia käytännön haasteita on vielä rokottamisen suhteen voitettavana. Mutta joka tapauksessa se, että vuodessa meillä on EU-alueella jo kolme ehdollisen myyntiluvan saanutta rokotetta, on historiaan jäävä innovatiivinen lääketutkimuksen ja -kehityksen sekä regulaation yhteistyön saavutus suojaamaan uutta pandeemista COVID-19 tautia vastaan.

Anneli Lauhio

Dosentti, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri, Ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointiprosessi,
kliininen-farmakologinen yksikkö, Fimea
anneli.lauhio@fimea.fi

Jukka Sallinen

LT, Kliininen-farmakologisen yksikön päällikkö
Lääkevalmisteiden arviointiprosessi,
kliininen-farmakologinen yksikkö, Fimea
jukka.sallinen@fimea.fi

Kirjallisuus

Lauhio A: Uusia rokoteteknologioita kehitetään Covid-19-tautiin. Sic-verkkolehti, julkaistu 21.1.2021.
www.sic.fimea.fi/arkisto/2020/4_2020/palstat/uusia-rokoteteknologioita-kehitetään-covid-19-tautiin

Mäki-Ikola O: Koronarokotteiden keskitetty myyntilupaprosessi. Sic-verkkolehti, julkaistu 15.1.2021.
www.sic.fimea.fi/arkisto/2020/4_2020/palstat/koronarokotteiden-keskitetty-myyntilupaprosessi

Vesterinen J: Uusien koronarokotteiden myyntiluvat – miten laadun arviointi toimii? Sic-verkkolehti, julkaistu 21.1.2021.
www.sic.fimea.fi/arkisto/2020/4_2020/palstat/uusien-koronarokotteiden-myyntiluvat-miten-laadun-arviointi-toimii-

Lauhio A, Sallinen J: Rokotteita uuteen COVID-19 tautiin. Dosis 37: 11–15, 2021