

PROCESI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING, SHPEJTËSIA E APROVIMIT, SFIDAT E PROCESIT DHE FARMAKOVIGJILENCA E VAKSINAVE



Arianit Jakupi

Profesor asistent i Farmacisë
Fakulteti i Farmacisë
IAL-UBT

Kryetar i Odës së
Farmacistëve të Kosovës

Barnat si produkte të interesit të posaçëm dhe me rëndësi për shëndetin publik i nënshtrohen një procesi të detajuar rregullativ për të dëshmuar sigurinë, efikasitetin dhe cilësinë para se të lejohet që të përdoren te njerëzit. Në mënyrë që këto procese të dëshmojnë, rregullatorët – Agjencitë e Barnave vendosin rregulla apo ligjshmëri strikte e cila duhet të plotësohet me përpikmëri dhe e cila vlerësohet në nivel të lartë profesional dhe shkencor në mënyrë që të autorizohet përdorimi i një bari.

Procesi i dhënies së lejes së një bari pasi të dëshmojnë të gjitha kërkesat legjislative rezultojnë me aprovimin e Autorizimit apo dhënien e Autorizimit për Marketing (tregtim) për atë produkt medicinal, autorizim ky me vlefshmëri të caktuar kohore, që zakonisht është pesë vite. Disa lloje të procedurave ekzistojnë se si mund të zhvillohet ky proces duke pasur dallime nëse autorizimi kërkohet për një produkt origjinator apo për një produkt gjenerik tashmë të dëshmuar, produkte me natyrë biologjike etj. Procesi i dhënies së Autorizimit i paraprin një periudhë të vlerësimit shkencor të dosjes së aplikimit të produktit. Pas kësaj periudhe duhet të bëhet rinovimi i autorizimit duke vlerësuar periudhën në të cilën ka qenë i autorizuar, raportet periodike për sigurinë për raportin e rrezikut dhe përfitimit si edhe detajet tjera të cillat posaçërisht kanë të bëjnë me sigurinë, cilësinë dhe efikasitetin e atij produkti medicinal.

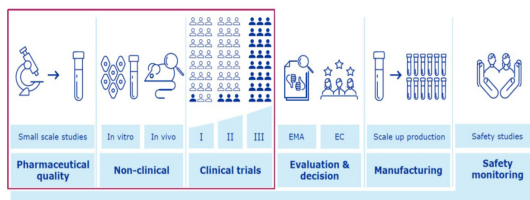


Figura 1: Zhvillimi i vaksinave, vlerësimi, aprovimi dhe monitorimi. Burimi: EMA

Procesi:

Vaksinat mund të konsiderohen të jenë një rast i veçantë në zhvillimin e barnave sepse, në pjesën më të madhe, popullsia e synuar për përdorimin e produktit dhe për përfshirje në hulumtimet klinike është e shëndetshme, dhe nëse vakcina është efektive, atëherë vullnetari i shëndetshëm do të ketë një shkallë e përfitimit klinik nga trajtimi në hulumtimin klinik kurse studimet e toksicitetit për vaksinat zakonisht përfshijnë studime të përgjithshme të toksicitetit dhe në disa raste, studime të toksicitetit riprodhues në specie që tregojnë një përgjigje imune (CHMP, 2005; van der Laan et al., 2009).

Procesi i cili zhvillohet në faza i nënshtrohet një rigoroziteti për kalimin e secilës fazë duke u ndërlidhur me demonstrimin e kërkesave specifike dhe kjo në mënyrë skematike është paraqitur në figurën 1.

Zhvillimi paraklinik

Në procesin fillestar të zhvillimit të vaksinave ai i hulumtimit farmaceutik sipas EMA zhvillohen studime për të gjeneruar të dhëna në pastërtinë e komponentëve të vaksinave, aktivitetin biologjik, të dhëna për procesin e prodhimit etj (Cavaleri M, 2021).

Sipas rregullatorëve si EMA apo FDA qëllimi i zhvillimit paraklinik është që të përmbushë të gjitha kërkesat e përcaktuara para se një substancë e re të jetë e gatshme të testohet për herë të parë në njerëz, kurse këto studime bëhen in vivo dhe in vitro me fokus të veçantë për dozimin dhe toksicitetin, përgjigjen imunologjike, problemet potenciale me sigurinë, problemet potenciale me fertilitetin, mënyra si vakcina do të arrijë në organe etj. (Cavaleri M, 2021, FDA 2021)

Zhvillimi klinik

Zhvillimi klinik vazhdon nëpër katër faza të ndryshme (Friedman et al., 1996) sipas të cilëve studimet e fazës I kryhen në një grup të vogël (20-80) të vullnetarëve të shëndoshë, dhe qëllimi i tyre është siguria, toleranca, farmakokinetika dhe farmakodinamika përdërisa në studimet e fazës II kryhen në një grup pacientësh (100-300) dhe janë të dizajnuara të testojnë efikasitetin në situatë klinike, dhe për të vendosur dozën kurse studimet e fazës III janë studime definitive të randomizuara dyanësisht-të verbëra (double blind), zakonisht kryhen në studime në shumë qendra në 1000-3000 pacientë, që kanë për qëllim krahasimin e barit të ri me alternativat që përdoren zakonisht.

Pra kjo fazë përmbledh informata të rëndësishme se sa e sigurt është vakcina (siguria), si vakcina vepron (efikasiteti), përgjigje imunologjike (imunogjeniciteti) dhe ndahet në tri nënfaza duke pasur në fazën e parë studimet fillestare, faza e dytë karakterizohet me studime përshkruese më të mëdha dhe faza e tretë me studimet e efikasitetit dhe sigurisë (Cavaleri M, 2021).

Në mënyrë më specifike fazat e zhvillimit tipik të një bari janë paraqitur në figurën dy ku po ashtu është përshkruar edhe shkurtimisht fokusi specifik i secilës fazë.

Figura tregon kohën mesatare të zhvillimit për një projekt të tillë, gjithashtu tregon se është kjo është një ndërmarje me rrezik të lartë, ku rreth vetëm 1 zbulim në 50 projekte e arrin qëllimin e tij për vendosje të një bari të ri në treg, merr shumë kohë mesatarisht 12 vjet, dhe se kushton shumë për të zhvilluar një produkt rreth 500 milion funta deri në 1 miliard dhe është në rritje sipas vlerësimeve më të reja (Rang et al. 2018).

ZBULIMI I BARIT	ZHVILLIMI PARAKLINIK	ZHVILLIMI KLINIK			REGJISTRIMI	Faza IV
		Faza I	Faza II	Faza III		
Përzgjedhja e cakut. Caktimi i dinamikës së punës. Optimizimi i dinamikës. Profili farmakologjik.	Farmakokinetika. Toksikologjia afatshkurter. Formulimi. Sinteza.	Farmakinetika. Toleranca. Efektet anësore. Vullnetarët e shëndoshë.	Hulumtimet në shkallë të vogël në pacientë për të vlerësuar efikasitetin dhe dozimin. Studimet afatgjata toksikologjike.	Studimet e gjata klinike.	Autorizimi për Marketing.	Percjella e postmarketingut.
2 – 5 vite	1.5 vite	5 – 7 vite	5	2	1 – 2 vite	1
50 projekte	12 komponime	10	5	2	1.2	1

Bari kandidat

Zhvillimi i substancës

Regjistrimi

Bari i aprovuar

Figura 2: Stadet e Zhvillimit të një bari të ri “tipik”. Burimi: Rang & Dale’s Pharmacology

Pse vakcina kundër COVID-19 u aprovua kaq shpejt?

Njohuritë e mëparme me koronaviruset

Koronaviruset (CoVs) janë një familje e madhe e viruseve që shkaktojnë sëmundje duke filluar nga ftohja e zakonshme deri te sëmundjet më të rënda siç janë Sindroma e Frymëmarrjes në Lindjen e Mesme (MERS-CoV) dhe Sindroma e Rëndë Akute e Frymëmarrjes (SARS-CoV). Koronavirusi i ri (nCoV) është një lloj i ri i virusit i cili nuk është identifikuar më parë tek njerëzit (FIP 2020).

Koronaviruset janë viruse të mëdha, të mbështjellura, me fije pozitive të ARN-së, kanë gjenomin më të madh në mesin e të gjitha viruseve të ARN-së të vendosur brenda një kapsidi spiral të formuar nga proteina nukleokapsidë dhe më tej mbështillet ku janë të paktën tri proteina strukturore: proteina e membranës dhe proteina e mbështjellësit, ndërsa proteina e tretë me zgjatim (spike) ndërmjetëson hyrjen e virusit në qelizat e nikoqirit dhe përveç ndërmjetësimit të hyrjes së virusit, zgjatimi është një përcaktues kritik i nikoqirit të virusit dhe tropizmit të indeve dhe një nxitës kryesor i përgjigjes imune të nikoqirit (Li, 2016).

Struktura gjenetike e Sars Cov 2

Gjenomi i parë viral u sekuecua duke përdorur sekuecën me kapacitet të lartë (HTS) nga një mostër e mbledhur në Wuhan, Kinë. Ky virus, që i përket llojit viral të koronavirusëve i ndërlidhur me sindromën e rëndë akute të frymëmarrjes, më pas është emëruar SARS-CoV-2 dhe sëmundja shoqëruese sëmundja koronavirus 2019 (COVID-19) (Gorbalenya AE et al. 2020)

Sekuena e gjeneve (të pjesshme) dhe gjenomeve të plota (WGS) është vërtetuar si një metodë e fuqishme për të hulumtuar gjenomet e patogjenëve viralë, për të kuptuar dinamikën e transmetimit të shpërthimit dhe

ngjarjet e përhapura dhe për të kontrolluar mutacionet që potencialisht kanë një ndikim në transmetueshmërinë, patogjenitetin dhe/ose kundërmasa (p.sh. diagnostifikimi, barnat antivirale dhe vaksinat) (ECDC, 2021).

Ky proces i njohjes së strukturës gjenetike që në janar 2020 së bashku me njohuritë e krijuara nga studimet shumëvjeçare në familjen e koronavirusëve ishin faktorë të rëndësishëm në përshpejtimin në masë të madhe të hulumtimeve lidhur me zbulimin e vaksinave kundër COVID-19, megjithëse këtë nuk ishin arsytet e vetme.

Fondet shtesë

Sipas asaj që u tha më lart kostoja e zhvillimit të një produkti mund të jetë edhe deri në 1 miliard dollarë dhe në këtë rast gjithashtu qeveritë e shteteve dhe organizatat e ndryshme krijuan fondacione të ndryshme të cilat u dedikuan për kompanitë për hulumtim dhe zhvillim që gjithashtu ishte një nga elementët e rëndësishëm të këtij procesi.

Më tej pas kalimit të këtyre fazave të cilat siguruan disa rezultate të rëndësishme shpresëdhënëse për disa nga kandidatët e vaksinave filloi një proces tjetër, ai i diskutimeve me rregullatorin. Këto diskutime kanë pasur për qëllim shpejtimin e disa prej proceseve të tjera por pa çenuar aspektet e domosdoshme rregullative (Cavaleri M. 2021)

Task Forca

Agjencia Europiane e Barnave - EMA duke parë urgjencën për vlerësimin e të dhënave voluminoze lidhur me zhvillimin e vaksinave reagoi duke mos e lënë këtë proces vetëm në disa vlerësues shkencorë por krijoi një task forcë e cila do të merrej me vlerësimin sistematik me qëllim të përshpejtimin të procesit dhe kjo task forcë gjithashtu mbështete dialogun në mes të zhvilluesve dhe ekspertëve (Cavaleri M 2021). Ky dialog ndër të tjera ishte edhe këshillues lidhur me proceset rregullative, dinamikën, kërkesat specifike në faza et., përkatësisht ishte gjithashtu një masë shtesë e cila krijoi përshpejtim të procedurave duke tejkualuar burokratitë institucionale.

Shqyrtimi i vazhdueshëm (Rolling review)

Sipas EMA shqyrtimi i vazhdueshëm (rolling review) është një nga mjetet rregullatore që përdor EMA për të përshpejtuar vlerësimin e një bari ose vaccine premtuese gjatë një emergjence të shëndetit publik. Ky proces nënkupton dorëzimin e dokumentave në faza për të përshpejtuar vlerësimin dhe jo në fund pasi të kompletohen të gjitha siç është rasti i aplikimeve normale. Shqyrtimi i vazhdueshëm ishte/është masa tjetër e rradhës lidhur me këtë proces për të përshpejtuar akoma më shumë procedurën që sjell deri te aprovimi.

Autorizimi i kushtëzuar për Marketing

Në rast të emergjencave të shëndetit publik EMA, FDA, apo agjencitë rregullative përdorin një masë të jashtëzakonshme e cila është aprovimi i kushtëzuar i marketingut si dhe përdorimi emergjent që lejon – mundëson përdorimin e produktit para se ai të marrë autorizim të plotë dhe tërë kjo për shkak të mbrojtjes së shëndetit në kriza të tilla të emrgjencave të shëndetit. Kjo masë nuk nënkupton se studimet do të ndalen përkundrazi krijon kushte specifike të cilat duhet të plotësohen dhe të dëshmojnë edhe në fazën kur produkti merr një aprovim të kushtëzuar.

Më pas pas plotësimit të kriterëve të përcaktuara dhe pas vlerësimit pozitiv shkencor produktit mund ti aprovohet autorizimi për marketing.

Deri tani duke u bazuar në të dhënat nga EMA, janë katër vakcina që kanë marrë Autorizim për përdorim në Bashkimin Europian:

1. Comirnaty (e zhvilluar nga BioNTech dhe Pfizer)
2. Spikevax (e zhvilluar nga Moderna)
3. Vaxzevria (e zhvilluar nga Astra Zeneca dhe Universiteti i Oxfordit)
4. Covid -19 vaccine Janssen (e zhvilluar nga Janssen-Cilag International)

Procesi i regjistrimit në AKPPM në Kosovë

Udhëzimi Administrativ i cili përcakton detajet për procedurat lidhur me regjistrimin të barnave në Kosovë i aprovuar në vitin 2015 ka përcaktuar disa kufizime sa i përket vaksinave duke pasur kërkesa restriktive që regjistrimi i vaksinave në Kosovë të bëhet vetëm për ato të cilat kanë regjistrim në nivel të EMA dhe apo FDA. Duke qenë se vaksinat kundër COVID-19 nuk kishin Autorizim për Marketing (por vetëm leje të kushtëzuar apo leje për përdorim emergjent) kjo ka bërë që të shfaqet një sfidë e cila krijonte pamundësi të importimit dhe domosdoshmërinë e amendamentimit të udhëzimit administrativ 01/2015 për autorizimin për marketing për produkte medicinale.

Një vështirësi tjetër ishte fillimi i përdorimit

në shtetet e rajonit të vaksinave të cilat nuk kishin asnjë lloj autorizimi nga EMA dhe ose FDA cka filloi të rrisë presionin për vonimin e fillimit të vaksinimit në Kosovë.

Amandamenti i UA 01/2015 duke përcaktuar se në Kosovë do të lejohet regjistrimi vetëm i vaksinave të aprovuara (me AM apo me leje të kushtëzuar apo emergjente) nga autoritetet si EMA dhe ose FDA ishte një hap i rëndësishëm në sigurinë se vaksinat të cilat AKPPM do të lejohë do të kenë një vlerësim shkencor strikt dhe se kjo do të ishte një çështje e rëndësishme sidomos në skepticizmin e krijuar rreth vaksinave dhe zhvillimit të shpejtë të tyre.

Me ndryshimet e bëra dhe aprovimin e UA 01/2021 për ndryshimin dhe plotësimin e Udhëzimit Administrativ Nr. 01-2015 Autorizimi për Marketing për Produkte Medicinale u mundësua njohja e vlerësimeve të autoriteteve strikte si EMA apo FDA dhe kështu filloi procesi që edhe Kosova të sigurojë vaksinat kundër COVID-19.

Faza IV – përcjellja post marketing

Faza e cila fillon pas aprovimit të barit është faza IV apo përcjellja e post-marketingut në të cilën fazë vëmendje e rëndësishme i kushtohet paraqitjes së efekteve të padëshirueshme të barnave apo ndryshimeve në profilin e rrezikut dhe përfitimit. Ky proces gjithashtu është mjaft kompleks dhe përfshin raporte të shumta të cilat zhvillohet sipas praktikave të mira të farmakovigilencës përkatësisht sipas moduleve që shërbejnë si udhërrëfyes i këtij procesi.

Në mënyrë që të kemi sigurinë se raporti i balansit të rrezikut dhe përfitimit nuk ka ndryshuar dhe se përfitimi është gjithmonë më i madh se rreziqet e përdorimit të barit, në këtë fazë janë shumë të rëndësishme vlerësimet të cilat zhvillohet posaçërisht për këtë proces.

Sipas GVP modulit VII vlerësimi duhet të përfshijë: ekzaminimin në mënyrë kritike të informacionit që është shfaqur gjatë intervalit të raportimit për të përcaktuar nëse ai ka gjeneruar sinjale të reja, ka çuar në identifikimin e rreziqeve të reja potenciale ose të identifikuar, ose ka kontribuar në njohjen e rreziqeve të identifikuar më parë si dhe përmbledhja kritike e informacionit të ri të sigurisë, efikasitetit dhe efektivitetit që mund të ketë ndikim në balancën rrezik-përfitim të produktit.

Në rastin e produkteve të reja procesi i farmakovigilencës kërkon dorëzimin në periudha më të shpeshta kohore të raporteve të benefitit dhe rrezikut në periudha çdo gjashtë muaj dhe pas dy vite ato raporte bëhen çdo vit kurse pas dy vite të tjera çdo të dytin vit. Gjithashtu në rastin e vaksinave janë krijuar ekipe shtesë të monitorimit të efekteve anësore të cilat gjithashtu krijojnë raporte specifike të cilat analizohen për çdo raportim i cili mund të përfshijë posaçërisht ndonjë sinjal specifik.

Në rast se nga ky proces rezulton se mund të ketë sinjal serioz atëherë në nivel të EMA ekziston komiteti për vlerësimin e rrezikut - PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) i cili do të japë rekomandimin final lidhur me vazhdimin

ose jo të vlefshmërisë së Autorizimit për Marketing apo plotësimin – ndryshimin e tij.

Ndryshimet apo variacionet në autorizimin për marketing mund të jenë të llojeve të ndryshme nga ato teknike për çështje administrative deri te ato të cilat kanë të bëjnë me ndryshime të rëndësishme si në dozim, indikime, kundëriindikime, efekte anësore apo edhe çështje të tjera të cilat mund të shpient deri te tërheqja e autorizimit.

Njohuritë e deritanishme

Figura 3 tregon korelacionin në mes të nivelit të vaksinimit dhe shkallës së mortalitetit sipas ECDC që në fakt është një tregues shumë i rëndësishëm në raport me efikasitetin e vaksinave të aprovuara.

Ky proces i cili është përshkruar me të gjithë angazhimin e shkencëtarëve dhe rregullatorëve ka bërë që mobilizimi i plotë të japë rezultate të mahnitshme në afate rekorde dhe të mundësojë vaksinimin e popullatës në nivel botëror.

Jo domosdoshmërisht vetëm kjo çështje por tërë procesi i cili po zhvillohet në raport me këtë çështje po kalon në sfida të cilat janë fillimisht ato shkencore për të arritur deri te rezultatet e duhura dhe deri te ato për luftimin e infodemive të cilat shfaqen për secilën fazë nëpër të cilën shkon procesi i zhvillimit të vaksinave apo i vaksinimit.

Rezultatet e mëtutjeshme do të hulumtohen si për vakcina të reja potenciale, barna antivirale apo edhe barna tjera si antitruapat monoklonal, preparatet tjera imunologjike etj që do ti presim në të ardhmen kur gjithashtu me kohë shohim edhe variantet e reja të virusit.

Konkluzion

Shkenca botërore si asnjëherë më parë është mobilizuar për ti dhënë një përgjigje kësaj sfide dhe në afate të jashtëzakonshme të shpejta ka arritur zhvillimin e vaksinave të cilat tani po arrijmë ti vlerësojmë për efikasitetin e tyre në parandalimin e COVID-19, minimizimin e hospitalizimeve (posaçërisht atyre me gjendje të rëndë) si dhe minimizimin e shkallës së mortalitetit në popullatë.

Aktualisht janë katër lloje të vaksinave të aprovuara nga autoritetet EMA dhe FDA dhe shumë të tjera në proces të zhvillimit apo edhe vlerësimit shkencor rregullativ. Procesi rregullativ në asnjë rast nuk nënkupton se produktet nuk kanë asnjë efekt anësor por tregon se balansi i përfitimit ndaj rrezikut është pozitiv dhe se në produktet e reja posaçërisht ka monitorim strikt në vitet e para pas aprovimit në fazën e katërt.

Sipas të dhënave të deritanishme vaksinat në dispozicion mbesin arma më e fuqishme për luftimin e pandemisë dhe me rezultate konkrete.

Shkenca botërore me zhvillimet e viteve të fundit me siguri se shumë shpejt do të mundësojë edhe zbulimin e barnave të cilat do të ndihmojnë në trajtimin e gjendjeve të vështirësuar nga COVID-19 sidoqoftë deri atëherë mesazhi i vetëm për tu përcjellë nga të gjithë mbetet VAKSINIMI.

Literatura:

1. Cavaleri M (2021) How are COVID-19 vaccines developed? European Medicines Agency ECDC 2021 Sequencing of SARS-CoV-2: first update. Technical guidance
2. ECDC (2021) Sequencing of SARS-CoV-2. Technical note.
3. EMA (2021) Rolling Review. E qasshme nga: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>. Qaur më 25.11.2021.
4. FDA (2021) The Drug Development Process. E qasshme nga <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-2-preclinical-research>. Qasur më 27.11.2021
5. FIP (2021) CORONAVIRUS SARS-CoV-2 OUTBREAK: Information and interim guidelines for pharmacists and the pharmacy workforce.
6. Fireman B., Lee J., Lewis N., Bombom O., Van der Laan M., Baxter R. (2009) Influenza Vaccination and Mortality: Differentiating Vaccine Effects From Bias. *American Journal of Epidemiology*. 170 (5). p.650 – 656.
7. Friedman L., Furberg C., DeMets D., Reboussin D. and Granger Ch. (1996) *Fundamentals of Clinical Trials*. Springer. USA.
8. Guideline on clinical evaluation of new vaccines (2005) European Medicines Agency. E qasshme nga https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines_en.pdf. Qaur më 25.11.2021.
9. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. (2020) The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 5(4). P. 536-544.
10. GVP Module VII (2021) European Medicines Agency. E qasshme nga https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf. Qaur më 25.11.2021.
11. Li, F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*, 3(1), p.237-261.
12. Ritter J., Flower R., Henderson G., Lake Y., Mac Ewan D., Rang H. (2018) *Rang and Dale's Pharmacology*.