

PANDEMIA SARS-CoV-2

Nowa szczepionka BNT162b2 przeciwko COVID-19 – analiza wyników badań dopuszczających do obrotu

Pandemia SARS-CoV-2 spowodowała istotne przyspieszenie prac nad technologią mRNA. W niespełna rok od jej ogłoszenia przez WHO zarejestrowana została pierwsza na świecie szczepionka w technologii mRNA.

Przyspieszone prace rozwojowe i nadzwyczajny tryb dopuszczenia produktu Comirnaty (BNT162b2) firm Pfizer i BioNTech wywołały dyskusję na temat skuteczności i bezpieczeństwa zarówno samego produktu, jak i technologii mRNA.

Działanie układu immunologicznego

Układ immunologiczny chroni nas przed obcymi patogenami i komórkami nowotworowymi. Pierwszą linię obrony po przedostaniu się do organizmu patogenu stanowi nieswoista (wrodzona) odpowiedź immunologiczna, w wyniku której w celu szybkiego unieczynnienia i usunięcia zagrożenia dochodzi do aktywacji szeregu komórek, takich jak monocyty, makrofagi, granulocyty. W przypadku kiedy odpowiedź nieswoista jest niewystarczająca, organizm uruchamia odpowiedź swoistą (adaptacyjną) skierowaną w sposób selektywny przeciwko danemu patogenowi. W efekcie organizm uczy się rozpoznawać nowy patogen, zapamiętuje go i wytwarza tzw. pamięć immunologiczną. Komórki mające zdolność do swoistego rozpoznawania antygeny to limfocyty. Podstawą rozwoju odpowiedzi swoistej jest prezentacja limfocytom antygeny. Limfocyty krążące we krwi mają zdolność do rozpoznania praktycznie każdego obcego antygeny, jednak w przypadku nowego, nieznanego do tej pory antygeny ilość zdolnych do rozpoznania go limfocytów jest bardzo niewielka. W celu zwiększenia tej puli limfocyty, które potrafią rozpoznać dany antygen, zostają aktywowane i namnożone. W odpowiedzi swoistej kluczowym składnikiem obrony



są przeciwciała (odpowiedź humoralna), tj. wyspecjalizowane białka wytwarzane przez pobudzone limfocyty B. W wyniku związania się przeciwciał z antygenem dochodzi do jego neutralizacji oraz uruchomienia cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Proces odpowiedzi swoistej jest także zależny od limfocytów T (odpowiedź komórkowa). Limfocyty T posiadające na powierzchni antygen CD4 (pomocnicze Th) wspomagają odpowiedź swoistą. Limfocyty T posiadające na powierzchni antygen CD8 (cytotoksyczne Tc) są odpowiedzialne za niszczenie zakażonych lub nowotworowych komórek. W celu aktywacji limfocytów T musi im zostać zaprezentowany antygen za pośrednictwem komórek prezentujących antygen (APC). Żeby do tego doszło, komórka APC musi zostać wcześniej zainfekowana lub dokonać fagocytozy patogenu. Patogen wewnątrz komórki jest rozpoznawany jako obcy, a następnie prezentowany za pośrednictwem układu MHC klasy I limfocytom CD8+ lub za pomocą układu MHC klasy II limfocytom CD4+. Po eliminacji zagrożenia część aktywowanych limfocytów pozostaje, dlatego w przypadku powtórnego kontaktu z patogenem organizm znacznie szybciej może uruchomić mechanizmy obrony swoistej i wyeliminować zagrożenie. Tak właśnie powstaje pamięć immunologiczna.



Technika produkcji mRNA jest dosyć skomplikowana, ale łatwo może być zastosowana na masową skalę. Praktycznie każde białko może zostać w ten sposób wyprodukowane. Stwarza to ogromne możliwości nie tylko szybkiej produkcji szczepionek, lecz także produkcji białek w terapiach zastępczych

Działanie szczepionki mRNA

Szczepionka mRNA zawiera mRNA kodujący fragment patogenu, w przypadku szczepionki BNT162b2 jest to przepis na białko szczytowe S (kolec) wirusa SARS-CoV-2. Jest to kluczowe białko, które umożliwia wirusowi infekowanie komórek. Białko S łączy się z konwertazą angiotensyniny typu 2 (ACE-2), enzymem znajdującym się na powierzchni wielu różnych komórek, w tym na komórkach układu oddechowego. W wyniku połączenia wirus wnika do komórki, gdzie się namnaża. Z punktu widzenia skutecznej odpowiedzi organizmu kluczowe jest, żeby jak najszybciej zneutralizować wirusa i nie dopuścić do jego namnożenia wewnątrz komórek [1]. Może to

nastąpić w wyniku dwóch podstawowych mechanizmów, po pierwsze przeciwciała opłaszczające białko S mogą uniemożliwić połączenie wirusa z ACE-2 i tym samym zablokować jego ekspansję (przeciwciała neutralizujące), po drugie komórka zakażona wirusem może zostać szybko rozpoznana przez limfocyty CD8+ i zniszczona, zanim dojdzie do namnożenia i dalszego uwolnienia wirusa. Tak więc w odpowiedzi na infekcję istotna jest zarówno odpowiedź humoralna, jak i komórkowa.

Podanie szczepionki mRNA powoduje, że w komórkach, głównie w komórkach mięśniowych, w miejscu podania dochodzi do produkcji białka S. Białko to następnie jest prezentowane na powierzchni produkujących go komórek, przez co staje się „widoczne” dla układu immunologicznego. W efekcie dochodzi do aktywacji zarówno odpowiedzi humoralnej (produkcja przeciwciał przeciw białku S), jak i komórkowej (aktywacja limfocytów CD8+ i niszczenie zainfekowanych komórek). Kontakt z obcym antygenem powoduje, że rozwija się pamięć immunologiczna na poziomie humoralnym (wzrost liczby przeciwciał ochronnych) i komórkowym (wzrost liczby limfocytów CD8+ mających zdolność niszczenia zainfekowanych komórek). U osoby uodpornionej w przypadku kontaktu z wirusem SARS-CoV-2 dochodzi do szybkiej

PANDEMIA SARS-CoV-2

► cesu (proces 2), a porównywalność tych procesów zależy od wykazania porównywalnych biologicznych, chemicznych i fizycznych charakterystyk substancji czynnej i produktu gotowego. Charakterystyka i kontrola substancji czynnej i gotowego produktu są ograniczone w odniesieniu do punktów krytycznych dla kontroli jakości i zanieczyszczeń. Odpowiedniość metod analitycznych stosowanych do kontroli siły działania oraz do kontroli ogona poli (A) nie została w pełni wykazana. Przedstawione dane wskazują na obecność znacznych ilości skróconych/zmodyfikowanych form mRNA na nieco wyższych poziomach w partiach wytwarzanych w procesie komercyjnym w porównaniu z materiałem używanym w badaniach klinicznych. Formy te są słabo scharakteryzowane, a ograniczone dane na temat ekspresji białek nie uwzględniają w pełni niepewności związanych z ryzykiem translacji białek/peptydów innych niż zamierzone białko S. Strategia kontroli substancji czynnej i produktu gotowego jest ważna, aby zagwarantować akceptowalną jakość i zapewnić powtarzalność partii produktu końcowego. Odnośnie do proponowanej kontroli strategii, postawiono pytania zarówno o przydatność zastosowanych metod badawczych, jak i kryteria akceptacji niektórych testów. Obcięte i zmodyfikowane RNA są obecne jako zanieczyszczenia. Biorąc pod uwagę stosunkowo niską dawkę mRNA (30 µg), zanieczyszczenia nie są traktowane jako kwestia bezpieczeństwa na podstawie ogólnych zasad toksykologicznych. Jednak gdy są obecne w komórce, istnieje możliwość, że nieprawidłowe białka będą wytwarzane z możliwością wystąpienia niepożądanych zdarzeń immunologicznych.

Zgodnie z art. 16 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny przed lipcem 2021 r. przekaże Europejskiej Agencji Leków (EMA) wszelkie informacje, które mogą mieć wpływ na jakość produktu leczniczego, takie jak niezbędne zaostrezenia specyfikacji produktu gotowego. Jest to również związane z ogólnym obowiązkiem zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu uwzględnienia postępu technicznego i naukowego oraz umożliwienia wytwarzania i sprawdzania produktu leczniczego za pomocą ogólnie przyjętych metod naukowych.

Badania przedkliniczne

Przedstawione do oceny wyniki badań przedklinicznych, tj. badań *in vitro* (na komórkach) i *in vivo* (na zwierzętach), wskazują na wysoką skuteczność szczepionki BNT162b2 [10]. Podanie szczepionki powoduje produkcję białka S, w odpowiedzi organizm zaczyna produkować przeciwciała. Szczepionka BNT162b2 wywołuje aktywność limfocytów T, zarówno Th1 wspomagających odpowiedź limfocytów B w produkcji przeciwciał, jak i limfocytów T cytotoksycznych, mających zdolność do niszczenia zakażonych wirusem komórek. Ponadto BNT162b2 zawiera zmodyfikowaną urydynę, za którą podstawiono 1-metylo-pseudourydynę, w wyniku czego



Fot. iStockphoto

Wyniki badania klinicznego wskazują, że w okresie 2–3 miesięcy od podania skuteczność szczepionki wynosi 95 proc. Wśród wszystkich uczestników badania wystąpiło jedynie 10 przypadków ciężkiego przebiegu COVID-19, co uniemożliwiło potwierdzenie skuteczności szczepionki w zakresie ochrony przed ciężkim przebiegiem choroby. Nie wiadomo, czy szczepionka zapobiega śmiertelnym przypadkom, ponieważ żaden z uczestników badania – zarówno w grupie szczepionej, jak i nieszczepionej – nie umarł z powodu COVID-19. Objawy niepożądane po podaniu szczepionki miały głównie charakter objawów lekkich lub umiarkowanych

szczepionka wykazuje silne właściwości adiuwantowe poprzez wysokie powinowactwo do receptorów toll-podobnych (TLR7, TLR8).

Wstępne badania skuteczności szczepionki przeprowadzono w warunkach *in vitro* na komórkach HEK293T pochodzących z ludzkich embrionów. Wyniki potwierdziły zdolność szczepionki do wywoływania ekspresji białka S na ich powierzchni. Dalsze badania skuteczności prowadzono na myszach BALB/c (białe myszy powszechnie stosowane do badań) i makakach (małpy człekokształtne). Podanie szczepionki myszom BALB/c powodowało istotną odpowiedź immunologiczną, w 28. dniu od podania obserwowano występowanie przeciwciał IgG nakierowanych na białko S, neutralizujących miejsce wiązania z ACE-2. Wykazano także wyraźny wzrost produkcji przeciwciał neutralizujących w teście neutralizacji pseudowirusa (pVNT), w którym zamiast wirusa SARS-CoV-2 zastosowano rekombinowanego wirusa pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej (VSV). Myszy po podaniu szczepionki aktywowały limfocyty T zarówno CD4+, jak i CD8+. Przeprowadzono także badania na makakach, które mają homologiczną sekwencję ACE-2 do człowieka. BNT162b2 podawano makakom w dwóch dawkach w odstępie 21 dni. Małpy były eksponowane na SARS-CoV-2 (podania donosowe i dotchawicze) 55 dni po drugiej dawce. Obserwowano wysokie miana przeciwciał neutralizujących. Wszystkie zwierzęta, które otrzymały szczepionkę, miały ujemne wyniki wymazów w kierunku SARS-CoV-2. U zwierząt kontrolnych, tj. niezaszczepionych, u 2 osobników na 3 wykryto w wymazach RNA wirusa. Były

to pierwsze badania o charakterze *proof of concept* potwierdzające skuteczność szczepionki BNT162b2 w warunkach *in vivo*. Nie do końca wiadomo, jak wyglądają losy szczepionki BNT162b2 w organizmie po jej podaniu. Wnioski co do dystrybucji samej szczepionki i jej składników możemy wyciągać pośrednio na podstawie badań farmakokinetycznych, w których zastosowano zmodyfikowaną wersję szczepionki kodującą zamiast białka S inne białko, tj. lucyferazę. Ekspresja lucyferazy w różnych tkankach może być pewnym wskazaniem, jak przebiega ekspresja białka S po podaniu BNT162b2. Do badań wykorzystano szczury i myszy. Należy zaznaczyć, że badania zostały przeprowadzone w laboratoriach niemających certyfikatu GLP (dobrej praktyki laboratoryjnej), wymaganego dla wszystkich badań rejestracyjnych produktów leczniczych. Po podaniu mRNA lucyferazy obserwowano ekspresję białka w miejscu podania, w korespondujących węzłach chłonnych i w wątrobie. Ekspresję w wątrobie obserwowano w czasie 6–48 godzin od podania. Prowadzono także badania ze znakowanymi LNP i mRNA lucyferazy. Po 48 godzinach od podania domięśniowego radioaktywność stwierdzono w większości tkanek, największą w miejscu podania. Po 48 godzinach dystrybucję obserwowano głównie w wątrobie, nadnerczach, trzustce i jajnikach. W ramach badań toksyczności przeprowadzono jedynie dwa badania z powtarzającymi dawkami na szczurach Wistar Han (typowe białe szczury stosowane do badań). Nie przeprowadzono badań typu dawka-odpowiedź. U badanych zwierząt nie stwierdzono żadnych istotnych zmian klinicznych poza niewielkim wzrostem temperatury (< 1°C). Obserwowano odwracalne powiększenie trzustki, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby (u samic). Badania histopatologiczne wykazały szereg objawów stanu zapalnego w miejscu iniekcji (włóknienie, zwyrodnienie włókien mięśniowych, obrzęk, hiperplazja naskórka). Występowało zapalenie okołonerve nerwu kulszowego i otaczającej tkanki kostnej. W trzustce obserwowano zwiększoną hematopoezę. W wątrobie stwierdzono odwracalną wakuolizację hepatocytów wrotnych, prawdopodobnie związaną z metabolizmem substancji pomocniczych. Wielokrotne podania szczepionki powodowały znaczący wzrost białek ostrej fazy (AIAGP, A2M), zwiększoną aktywność GGTP (> 200 proc.), AST, ALT (20–100 proc.).

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności i kancerogenności. Założono, że szczepionka składająca się z mRNA i lipidów nie wpływa na genom, nie wykazuje działania mutagennego, nie wywołuje aberracji chromosomowych, nie ma działania rakotwórczego. Nie zostało to jednak potwierdzone żadnymi badaniami. Przeprowadzono jedno badanie dotyczące toksyczności rozwojowej i reprodukcyjnej. Przeprowadzono je na samicach szczurów Wistar (białe szczury powszechnie stosowane do badań). Szczepionkę podawano domięśniowo 14 i 21 dni przed kojarzeniem. Zarówno u ciężarnych samic, jak i u potomstwa występowały przeciwciała neutralizujące. Nie obserwowano istotnego wpływu na cykl menstruacyjny oraz na wskaźniki płodności.

W związku z wynikami przeprowadzonych badań przedklinicznych pojawia się kilka ważnych uwag. Po pierwsze nie wiadomo, czy inne komórki niż komórki mięśniowe i komórki prezentujące antygen mogą produkować białko S i być obiektem odpowiedzi cytotoksycznej limfocytów Tc. Przeprowadzone badania nie wskazują na występowanie dodatkowych działań niepożądanych mogących wynikać z odpowiedzi immunologicznej przeciwko innym komórkom organizmu. Niewielka dawka szczepionki (30 µg) ma ograniczać jej dystrybucję. Nie ma jednak pewności, że mRNA nie dystrybuuje się do innych komórek organizmu i tam nie ulega ekspresji oraz nie indukuje odpowiedzi immunologicznej przeciwko tym komórkom. Nie przeprowadzono też badań dotyczących immunogenności i trwałości odpowiedzi immunologicznej na starych zwierzętach. Zastosowane do produkcji szczepionki substancje pomocnicze (ALC-0159 i ALC-0315) stanowiące warstwę nanolipidów nie zostały wystarczająco przebadane, nie jest do końca poznane ich działanie na organizm. Badania farmakokinetyczne wskazują, że ich okres półtrwania może wynosić tygodnie, a nawet miesiące.

Badania kliniczne

Badania kliniczne nad szczepionką BNT162b2 były prowadzone w trybie nadzwyczajnym [10, 13]. W celu skrócenia czasu nie wykonywano jak zwykle następujących po sobie badań I, II i III fazy, tylko

proszono je równolegle. Pierwsze podanie szczepionki u ludzi (FIH) miało miejsce w kwietniu 2020 r. w Niemczech, badanie było realizowane przez BioNTech. Wkrótce po tym Pfizer uruchomił badanie I/II/III fazy w Stanach Zjednoczonych, a następnie badanie II/III fazy w kilku krajach, głównie w Stanach Zjednoczonych. Badania I fazy wykazały, że szczepionka u ludzi wywołuje silną odpowiedź immunologiczną podana w dawce 10, 20 i 30 µg. Wyraźny wzrost przeciwciał obserwowano 28, 35 i 52 dni od podania jednej dawki szczepionki. Oczekiwane są wyniki ostateczne badań I fazy, które mają objąć okres do 162 dni od podania szczepionki. Dziś nie wiadomo, jak długo trwa jest odpowiedź immunologiczna. Skuteczność szczepionki oceniano w ramach łączonej fazy II/III badań klinicznych. Do badania włączono ochotników w wieku 12–85 lat, którzy byli zdrowi lub ich stan kliniczny był stabilny. Wykluczono pacjentów, którzy wcześniej mieli m.in. silną reakcję alergiczną na podanie szczepionki, u których wcześniej stwierdzono dodatni wynik testu w kierunku SARS-CoV-2, kobiety w ciąży i kobiety karmiące. Głównym celem badania była ocena skuteczności BNT162b2 w profilaktyce zakażenia SARS-CoV-2, które zostało potwierdzone co najmniej po 7 dniach po podaniu drugiej dawki szczepionki [10, 13]. Pierwszorzędowym celem badania było także określenie profilu bezpieczeństwa szczepionki, czas obserwacji zaplanowano na 2 lata. Wstępne wyniki badania, uzyskane po 2–3 miesiącach, były podstawą podjęcia decyzji o dopuszczeniu szczepionki BNT162b2 do obrotu. Wśród 36 523 uczestników badania, u których nie stwierdzono wcześniej objawów infekcji SARS-CoV-2, nowe przypadki zakażenia odnotowano u 8 na 18 198 osób zaszczepionych i 162 na 18 325 osób niezaszczepionych. Na tej podstawie oszacowano, że skuteczność szczepionki wynosi 95 proc. (95 proc. PU: 90,3–97,6 proc.). To oznacza, że ryzyko zakażenia się wirusem SARS-CoV-2 w okresie 2–3 miesięcy od podania szczepionki zmniejsza się 20-krotnie. Objawy niepożądane miały głównie charakter objawów lekkich lub umiarkowanych. Najczęściej zgłaszany był ból w miejscu podania, silny ból zgłosiło niespełna 1 proc. zaszczepionych uczestników. Ból częściej raportowały osoby młodsze (16–55 lat), 83 proc. po pierwszej dawce i 78 proc. po drugiej, niż osoby starsze (> 55 lat), 71 proc. po pierwszej dawce i 66 proc. po drugiej dawce. Objawy ogólnoustrojowe także nieco częściej występowały u młodszych uczestników, częściej też po drugiej dawce szczepionki. Najczęściej zgłaszanym objawem było zmęczenie i ból głowy (59 proc. i 52 proc. w grupie 16–55 lat, 51 proc. i 39 proc. w grupie > 55 lat). Gorączka (> 38°C) wystąpiła u 16 proc. młodszych uczestników badania i 11 proc. starszych. Silne ogólne działania niepożądane występowały u ok. 2 proc. osób. Dwie osoby, które otrzymały szczepionkę, zmarły. Przyczyna zgonu nie była związana z działaniem szczepionki, w grupie placebo zmarły 4 osoby. Wśród wszystkich uczest-

”

Badania kliniczne nad szczepionką BNT162b2 były prowadzone w trybie nadzwyczajnym. W celu skrócenia czasu nie wykonywano jak zwykle następujących po sobie badań I, II i III fazy, tylko prowadzono je równolegle. Pierwsze podanie szczepionki u ludzi (FIH) miało miejsce w kwietniu 2020 r. w Niemczech, badanie było realizowane przez BioNTech. Wkrótce po tym Pfizer uruchomił badanie I/II/III fazy w Stanach Zjednoczonych, a następnie badanie II/III fazy w kilku krajach, głównie w Stanach Zjednoczonych

ników badania wystąpiło jedynie 10 przypadków ciężkiego przebiegu COVID-19, tj. 1 w grupie zaszczepionej i 9 w grupie kontrolnej. Na tej podstawie nie udało się potwierdzić, że szczepionka ma wystarczającą skuteczność w redukcji ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Nie wiadomo, czy zapobiega śmiertelnym przypadkom, ponieważ żaden z uczestników badania, zarówno w grupie szczepionej, jak i nieszczepionej, nie zmarł z powodu COVID-19. Nie wiadomo również, bo tego nie przewidywał protokół badania, czy szczepionka BNT162b2 chroni przed zakażeniem osoby, które przechodzą zakażenie bezobjawowo. Do potwierdzenia COVID-19 stosowano kryteria amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA): występowanie co najmniej jednego objawu z listy plus pozytywny wynik testu RT-PCR. Protokół badania pomijał więc przypadki bezobjawowe. Nie wiadomo również, czy osoby zaszczepione nie mogą przenosić zakażenia na innych. Mamy też niewystarczającą wiedzę o skuteczności i bezpieczeństwie szczepionki u pacjentów poniżej 16 lat i kobiet w ciąży. Za mało jest danych dotyczących działania szczepionki u pacjentów z niedoborami odporności, u pacjentów niestabilnych chorujących na POChP, cukrzycę, choroby neurologiczne, choroby układu krążenia. Brakuje też informacji na temat interakcji z innymi szczepionkami, przede wszystkim ze szczepionkami przeciw wirusowi grypy i pneumokokom. Nie wiemy, jak długo osoby zaszczepione są zabezpieczone przed zakażeniem. SARS-CoV-2 ciągle mutuje, więc należy brać pod uwagę, że pojawi się w końcu wirus odporny na działanie szczepionki. Końcowy raport z badania klinicznego został zaplanowany na grudzień 2023 r., zatem dopiero za prawie 3 lata poznamy wszystkie wyniki prowadzonego badania klinicznego. Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Comirnaty jest wskazany do czynnego uodparniania osób w wieku

od 16 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19. Przeciwwskazaniem do podania szczepionki jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponieważ istnieje niewielkie (częstość nieokreślona) ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu reakcji anafilaktycznej, po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. U osób wrażliwych może dojść do silnej reakcji wazowagalnej, hiperwentylacji mogącej prowadzić do omdlenia, co jest związane ze stresem. Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznany. Nie jest znane bezpieczeństwo stosowania szczepionki u kobiet w ciąży, nie wiadomo, czy przenika do mleka ludzkiego.

Podsumowanie

Szczepionka BNT162b2 (Comirnaty) została dopuszczona do obrotu warunkowo. Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do uzupełnienia przed lipcem 2021 r. szeregu informacji na temat jej jakości. Chodzi przede wszystkim o: walidację procesu wytwarzania substancji czynnej i gotowego produktu, profil zanieczyszczeń, charakterystykę obciążonych i zmodyfikowanych rodzajów mRNA obecnych w gotowym produkcie, uzupełnienie specyfikacji produktu gotowego warunkującej dopuszczenie do obrotu, charakterystyki nowych substancji pomocniczych zawartych w produkcie, wyników badań stabilności zgodnie z wytycznymi ICH, wprowadzenie odpowiedniej kontroli mikrobiologicznej. Zgodnie z art. 16 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 podmiot odpowiedzialny przed lipcem 2021 r. powinien przekazać EMA wszelkie informacje, które mogą mieć wpływ na jakość produktu leczniczego. Jest to związane z ogólnym obowiązkiem zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w celu uwzględnienia postępu technicznego i naukowego oraz umożliwienia wytwarzania i sprawdzania produktu leczniczego za pomocą ogólnie przyjętych metod naukowych.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach nie wyjaśniły do końca, czy w komórkach innych niż komórki mięśniowe

i komórki prezentujące antygen może dochodzić do ekspresji białka S i odpowiedzi cytotoksycznej limfocytów Tc. Zastosowane do produkcji szczepionki substancje pomocnicze (ALC-0159 i ALC-0315) nie zostały wystarczająco przebadane, nie jest do końca poznane ich działanie na organizm. Wyniki badań toksyczności są niepełne, nie przeprowadzono badań typu dawka–odpowiedź.

Wyniki badania klinicznego wskazują, że w okresie 2–3 miesięcy od podania skuteczność szczepionki wynosi 95 proc. Wśród wszystkich uczestników badania wystąpiło jedynie 10 przypadków ciężkiego przebiegu COVID-19, co uniemożliwiło potwierdzenie skuteczności szczepionki w zakresie ochrony przed ciężkim przebiegiem choroby. Nie wiadomo, czy szczepionka zapobiega śmiertelnym przypadkom, ponieważ żaden z uczestników badania – zarówno w grupie szczepionej, jak i nieszczepionej – nie zmarł z powodu COVID-19. Objawy niepożądane po podaniu szczepionki miały głównie charakter objawów lekkich lub umiarkowanych. Najczęściej zgłaszany był ból w miejscu podania, zmęczenie i ból głowy. Nie wiadomo, jakie mogą być skutki odległe ani czy szczepionka BNT162b2 chroni przed zakażeniem osoby, które przechodzą je bezobjawowo. Nie wiemy też, na jak długo są zabezpieczone osoby zaszczepione oraz czy nie przenoszą wirusa. Raport końcowy z prowadzonego badania klinicznego ma być złożony do końca 2023 r., do tego czasu powinniśmy poznać odpowiedzi na większość postawionych tutaj pytań. ■



dr n. farm.
Julita Kuczyńska



prof. dr hab. n. med.
Paweł Mierzejewski

Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: mierzaje@ipin.edu.pl

Piśmiennictwo

- Maurus D, Brachtendorf S, Lösks V i wsp. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T_H1 T cell responses. *Nature* 2020; 586: 594-599.
- Iavarone C, O'hagan DT, Yu D i wsp. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 871-888.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P i wsp. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990; 247: 1465-1468.
- Martinon F, Krishnan S, Lenzen G i wsp. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1719-1722.
- Ulmer JB, Geall AJ. Recent innovations in mRNA vaccines. *Curr Opin Immunol* 2016; 41: 18-22.
- Probst J, Weide B, Scheel B i wsp. Spontaneous cellular uptake of exogenous messenger RNA in vivo is nucleic acid-specific, saturable and ion dependent. *Gene Ther* 2007; 14: 1175-1180.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261-279.
- Schlake T, Thess A, Fotin-Mleczek M, Kallen KJ. Developing mRNA-vaccine technologies. *RNA Biol* 2012; 9: 1319-1330.
- Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 307-336.
- Assessment Report EMA/707383/2020.
- Svitkin YV, Cheng YM, Chakraborty T i wsp. N1-methyl-pseudouridine in mRNA enhances translation through eIF2α-dependent and independent mechanisms by increasing ribosome density. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: 6023-6036.
- Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA i wsp. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008; 16: 1833-1840.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N i wsp.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-2615.