

COVID-19

Rozmawiała Iwona Kazimierska

Czy chińskie szczepionki przeciw

Rozmowa z dr. hab. n. med. Piotrem Rzymkim z Zakładu Medycyny Środowiskowej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Ile jest chińskich szczepionek? Jakiego typu? W których krajach są stosowane?

Obecnie stosowanych jest pięć szczepionek chińskich producentów. Trzy z nich to szczepionki inaktywowane (zabite). Wykorzystano w nich całego wirusa SARS-CoV-2 unieszkodliwionego chemicznie, który po podaniu ma stanowić wzorzec dla układu odporności. Producentem jednej z tych szczepionek jest Sinovac. Zgodnie z protokołem jest ona podawana w dwóch dawkach w odstępie 2 tygodni. Dwie szczepionki inaktywowane ma Sinopharm, one również są podawane w dwóch dawkach, ale w odstępie 3 tygodni.

Te trzy szczepionki inaktywowane są stosowane w Chinach, ale też poza nimi. Szczepionka Sinovac została dopuszczona w niektórych krajach afrykańskich, azjatyckich i południowoamerykańskich. Jedna ze szczepionek Sinopharmu jest stosowana w Bahrajnie, Zjednoczonych Emiratach Arabskich i w niektórych krajach afrykańskich i południowoamerykańskich. Wykorzystują ją również Węgry. Druga szczepionka produkcji Sinopharmu poza Chinami ma jedynie ograniczone zastosowanie w Zjednoczonych Emiratach Arabskich.

W przypadku tych trzech szczepionek inaktywowanych znamy tylko dane z badań klinicznych fazy I i II. Wynika z nich, że chińskie szczepionki zabite pobudzają przede wszystkim odpowiedź humoralną, czyli związaną z produkcją przeciwciał. Faza III została rozpoczęta, ale mamy wyłącznie informacje prasowe podawane przez producentów. Na przykład szczepionka Sinovac, według tych informacji, w badaniach w Brazylii wykazała się skutecznością w zapobieganiu zakażeniu objawowemu i bezobjawowemu na poziomie 50 proc. Z kolei w badaniu w Turcji skuteczność tej samej szczepionki w ochronie przed objawowym zakażeniem miała kształtować się na poziomie 91 proc. Podkreślam, że wszystkie informacje dotyczące skuteczności to tylko doniesienia prasowe, nieweryfikowalne, bo na razie ma żadnych publikacji w czasopiśmie naukowych na ich temat. Chińczycy mają jeszcze szczepionkę wektorową firmy CanSino Biologics (podobnie jak Johnson & Johnson i AstraZeneca). Wykorzystano w niej ludzki adenowirus typu V, odpowiednio zmodyfikowany. Jest to szczepionka jednodawkowa. Została dopuszczona do użycia w Chinach, warunkowo również w Chile, na Węgrzech, w Pakistanie i Meksyku. Dla niej również mamy opublikowane wyłącznie badania fazy I i II, które wstępnie oceniają na niedużej grupie uczestników profil bezpieczeństwa, poziom tolerancji i immunogenność. Wynika z nich, że szczepionka jest immunogenna. Pobudza odpowiedź humoralną i komór-



Fot. Łukasz Cynalewski/AG

kową, podobnie jak inne szczepionki wektorowe. Faza III badań jest prowadzona od sierpnia 2020 r. w Chile, Rosji, Pakistanie i Meksyku, ale wyniki nie zostały dotychczas opublikowane. Znow są dostępne jedynie informacje prasowe, wedle których skuteczność tego preparatu kształtuje się na po-

ziomie 65 proc. Warto wspomnieć, że w kwietniu tego roku producent ogłosił, że odporność po podaniu tej szczepionki w postaci jednej dawki może zanikać i że prawdopodobnie będzie potrzebna druga dawka po 6 miesiącach. I taka ciekawostka – w marcu tego roku CanSino rozpoczęło badania

”

Szczepionka Sinovac została dopuszczona w niektórych krajach afrykańskich, azjatyckich i południowoamerykańskich. Jedna ze szczepionek Sinopharmu jest stosowana w Bahrajnie, Zjednoczonych Emiratach Arabskich i w niektórych krajach afrykańskich i południowoamerykańskich. Wykorzystują ją również Węgry. Druga szczepionka produkcji Sinopharmu poza Chinami ma jedynie ograniczone zastosowanie w Zjednoczonych Emiratach Arabskich

COVID-19 mogą podbić Europę?

donosowej wersji swojej szczepionki. Taka szczepionka mogłaby pobudzać produkcję przeciwciał chociażby klasy IgA nie tylko w surowicy, lecz także na błonach śluzowych, co stanowiłoby dodatkową ochronę przed zakażeniem. Są to jednak bardzo wstępne badania kliniczne i ich wyników nie znamy. U Chińczyków widać dużą niechęć do publikowania wyników najbardziej krytycznych badań, czyli badań III fazy.

Piąta chińska szczepionka, najmłodsza, ma kryptonim ZF2001 i jest to dla odmiany szczepionka białkowa. Wykorzystano w niej fragmenty białka kolca SARS-CoV-2. Podawana jest z adiuwantem, bo bez niego samo białko byłoby słabo immunogenne. Według protokołu stosowane są aż trzy dawki tego preparatu, co 4 tygodnie. Badania fazy II rozpoczęto w lipcu 2020 r., natomiast w grudniu zaczęła się faza III, a w marcu 2021 r. szczepionka została dopuszczona do stosowania w Chinach. Również w tym przypadku nie mamy wyników z kluczowej fazy III. Poza Chinami ZF2001 jest dopuszczona jedynie w Uzbekistanie.

To są filary chińskich szczepionek przeciw COVID-19. Nad kilkoma kolejnymi trwają zaawansowane prace. Chiny cały czas szukają innych rozwiązań, ale co ciekawe, zamówiły szczepionkę BioNTech/Pfizer, choć długo chińscy oficjele bardzo krytycznie wypowiadali się o szczepionkach mRNA zachodnich producentów, podważając ich bezpieczeństwo. Teraz Chińczycy pracują nad własną szczepionką mRNA o kodzie ARCoV. W kwietniu tego roku szef chińskiego Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (CDC) stwierdził publicznie, że chińskie szczepionki mogą nie być wystarczająco skuteczne i zaczął głośno rozważać możliwość wprowadzenia i stosowania szczepionek mRNA.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) na początku maja awaryjnie dopuściła do użytku szczepionkę chroniącą przed COVID-19 chińskiej firmy Sinopharm. To pierwsza zaaprobowana przez WHO szczepionka przeciw COVID-19 niewyprodukowana na Zachodzie. Jest to również pierwszy przypadek, gdy WHO awaryjnie zatwierdziła do użytku szczepionkę chińskiej produkcji przeciw chorobie zakaźnej.

Zatwierdzenie szczepionki przez WHO oznacza, że uznała ona preparat chiński za skuteczny i bezpieczny, a zatem może on zostać włączony do programu COVAX, gwarantującego dostawę szczepionek do państw rozwijających się.

Według chińskich władz preparat Sinopharmu zapobiega zachorowaniu na COVID-19 ze skutecznością ponad 79 proc. W próbach klinicznych prowadzonych w Brazylii, Turcji i Indonezji szczepionka wykazała skuteczność pomiędzy 50,65 a 83,5 proc. W Europie chiński preparat dopuścili Węgrzy.

”

Na pandemię trzeba spojrzeć globalnie. To, że cały program COVAX stoi niemalże wyłącznie na szczepionce firmy AstraZeneca, jest ogromnym ograniczeniem



Fot. Lukasz Cynalewski/AG

Czyli dane o chińskich szczepionkach są absolutnie niepełne. Nie ma żadnych publikacji na ich temat w renomowanych czasopismach. Do Europy docierają wyłącznie doniesienia prasowe pochodzące od producentów.

Mamy dostęp do opublikowanych wyników badań fazy I i II, które bardzo wstępnie określają profil bezpieczeństwa. Są one niewystarczające do oceny korzyści i ryzyka. Nie zostały upublicznione wyniki żadnych badań fazy III, czyli swoistego testu bojowego dla szczepionki, w których na podstawie obserwacji tysięcy osób gromadzi się informacje dotyczące bezpieczeństwa, a poza tym ocenia się bardzo istotny parametr, jakim jest skuteczność preparatu. Mamy jedynie informacje prasowe, a przecież nie można na ich podstawie rozważać, czy szczepionkę dopuścić do użytku. Przynajmniej tam, gdzie mamy cywilizowaną medycynę.

Jednak te szczepionki wyszły poza krąg, powiedzmy stereotypowo, krajów biednych. Odbiorcami chińskich szczepionek nie są wyłącznie kraje egzotyczne, ale także z naszego kręgu kulturowego, a nawet z Unii Europejskiej – Węgry, Cypr, Serbia czy Turcja. Czy są jakieś informacje na temat ich stosowania z tych krajów? Jakież wnioski po kilku miesiącach?

W tej chwili nic nie wiemy, ale też nie mamy sygnałów, żeby te szczepionki były niebezpieczne. Nie spodziewam się, by miały bardzo zły profil bezpieczeństwa. Oczywiście konieczne jest przedstawienie wyników badań na dużej grupie osób. Pozostaje pytanie, jak bardzo są skuteczne,

”

Europejska Agencja Leków nie może zabronić krajom członkowskim dopuszczenia leku lub szczepionki przez wewnętrzną, państwową instytucję regulatorową

jaka jest odporność po nich. Moje wątpliwości budzą zwłaszcza szczepionki inaktywowane. A to z dwóch przyczyn. Po pierwsze dlatego, że one będą przede wszystkim pobudzać odpowiedź humoralną i tylko ją wykazano w ramach wstępnych badań klinicznych, a wiemy przecież, że wirus może pokonać tę pierwszą barierę odpowiedzi swoistej, czyli przeciwciała, i zakazić komórkę. Wtedy ogromną rolę odgrywa odpowiedź komórkowa. W tym przypadku wydaje się, że najbardziej skuteczne są te szczepionki, które silnie pobudzają odpowiedź humoralną i komórkową, bo musimy zakładać, że część zaszczepionych osób może ulec zakażeniu, a przecież chodzi o to, żeby wirus szybko został wyeliminowany z organizmu.

Druga wątpliwość jest taka, że szczepionki inaktywowane są oparte na dość pierwotnej wersji wirusa z Chin, który zdążył zmutować. Nie mamy jednoznacznych danych, na podstawie których moglibyśmy powiedzieć, że te szczepionki wciąż zachowują skuteczność. Co prawda Sinopharm twierdzi, że jedna z jego szczepionek jest skuteczna wobec wariantu południowoafrykańskiego wirusa, ale to tylko informacja prasowa, nieweryfikowalna. Nie wiadomo, na podstawie jakich obserwacji określono tę skuteczność. W przypadku szczepionek innych producentów – Moderna, BioNTech/Pfizer, AstraZeneca czy Johnson & Johnson – posiadamy takie dane. To są częściowo dane eksperymentalne, a w przypadku niektórych preparatów nawet obserwacje kliniczne, np. szczepionka Johnson & Johnson miała prowadzone badania III fazy w sytuacji, kiedy mieliśmy ▶

COVID-19

► w różnych regionach tzw. warianty alarmowe, które dominowały, więc można było bezpośrednio określić jej skuteczność wobec tych wariantów. Odnoszę wrażenie, że Chiny są rozczarowane swoimi szczepionkami, skoro nawet tamtejsze CDC podaje w wątpliwość ich skuteczność.

| Ale nie można powiedzieć, że chińskie szczepionki są niebezpieczne? Nie można też powiedzieć o decydentach krajów, w których zostały dopuszczone do stosowania, że to ryzykanci, skoro pozwalają szczepić swoich obywateli nie do końca przebadanymi szczepionkami?

Byłbym ostrożny, ponieważ pewną rolę mogą odgrywać kwestie, które można by uznać za niuanse, choć z mojej perspektywy są one bardzo istotne. Zaletą inaktywowanej szczepionki jest to, że umożliwia wytwarzanie przeciwciał przeciwko różnym epitopom, różnym białkom wirusa. Z kolei powszechnie stosowane w Unii Europejskiej szczepionki wektorowe czy mRNA wytwarzają odpowiedź immunologiczną tylko względem białka kolca, które jest najważniejsze z punktu widzenia mechanizmu zakażenia komórek. Szczepionka inaktywowana może więc prowadzić do wytworzenia większego spektrum przeciwciał. Pytanie, czy przeciwciała przeciwko innym białkom będą faktycznie pełnić funkcję ochronną.

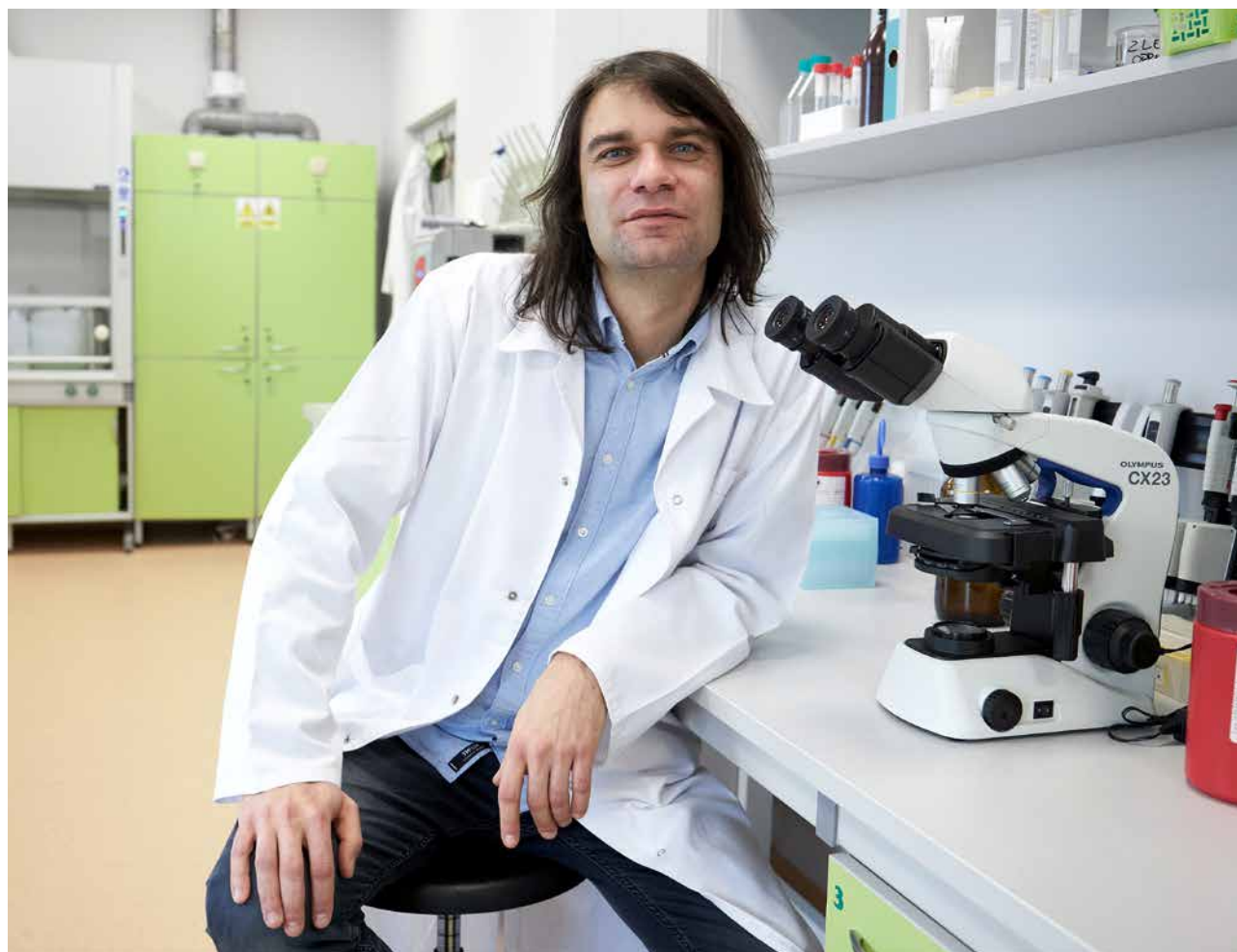
Wirusa SARS-CoV-2 inaktywuje się chemicznie. Jak wynika z niektórych obserwacji eksperymentalnych, ta metoda może prowadzić do zmiany konformacji, w których to białko kolca występuje na powierzchni wirusa – z konformacji przedfuzyjnej do postfuzyjnej. Przedfuzyjna to wersja białka, która występuje, zanim wirus wejdzie w interakcję z receptorem na powierzchni komórki, czyli zanim zacznie się proces zakażenia komórki. To jest ta konformacja, wobec której należy budować odporność. Konformacja postfuzyjna to białko kolca, które już weszło w interakcję z receptorem. Można by zapytać: co z tego, że białko występuje w takiej czy innej wersji? Gdy odporność budowana jest wobec konformacji przedfuzyjnej, to uzyskujemy najlepszy stosunek przeciwciał neutralizujących względem nieneutralizujących. Na razie chińscy producenci nie złożyli wniosku o autoryzację swoich szczepionek do europejskiej instytucji rejestracyjnej. Możliwe, że nigdy tego nie zrobią. Podobnie jak nie chcą składać wniosku w Stanach Zjednoczonych do Agencji Żywności i Leków (FDA), bo po pierwsze tam rynek jest już wysycony, a po drugie zapewne z obawy, że w sytuacji odmowy znacznie pogorszyłoby się ogólne postrzeganie chińskich szczepionek.

Jakimi szczepionkami szczepią się Chińczycy?

Przede wszystkim to są ich własne szczepionki, czyli tych pięć, o których mówiłem na początku. Ale Chiny zamówiły również 100 mln dawek szczepionki mRNA BioNTech/Pfizer.

| Grupa ekspertów doradzająca WHO w kwestii szczepionek poinformowała pod koniec marca, że preparaty chińskich firm Sinopharm i Sinovac są „pewne i skuteczne” w zapobieganiu COVID-19. Jak mogła powstać taka opinia, skoro te szczepionki nie mają pełnych badań, czyli wyników z fazy III?

To jest pytanie do osób, które takie opinie wygłosiły. Nie mamy danych, na podstawie których moglibyśmy się pokusić o taką ocenę. Tak jak po-



Fot. Lukasz Cynalewski/AG

wiedziałem, szczepionki chińskie mogą być bezpieczne i skuteczne, tylko to wymaga przedstawienia określonych danych. Skoro ich nie ma, to nie ma żadnej podstawy, żeby taką ocenę formułować.

| Co więcej, szczepionki przeciw COVID-19 firm Sinovac i Sinopharm weszły w ostatnią fazę procesu zatwierdzania do użycia kryzysowego przez WHO, co jest wymogiem udziału w programie COVAX. Taką informację podał niedawno dziennik „South China Morning Post”. Czy to może oznaczać, że Europa otwiera się na chińskie szczepionki, obawiając się, że stali dostawcy nie sprostają potrzebom rynku?

Nie. Faktycznie Sinovac i Sinopharm zgłosiły chęć uczestnictwa w programie COVAX, a skoro złożyły aplikację, to będzie ona rozpatrywana. COVAX jest programem, w którym uczestniczą kraje rozwinięte i biedniejsze – poprzez finansowe wsparcie tych pierwszych szczepionki mają być sprawiedliwie dostarczane do tych drugich. To jest oczywiście bardzo ważne, bo ma zapewnić dostęp do szczepionki w ponad 90 biednych krajach. Na razie program COVAX rozwija się poniżej oczekiwań, bo do połowy kwietnia dostarczono dzięki niemu tylko 38,5 mln dawek, a planowano 100 mln do końca marca. Obecnie główną szczepionką tego programu jest preparat firmy AstraZeneca, niewielką rolę odgrywa szczepionka BioNTech/Pfizer i dobrze by było, gdyby dołączyło więcej producentów. Swoją akces zgłosiły firmy chińskie.

Wprowadzenie szczepionki danego producenta do programu COVAX przede wszystkim umożliwia dostarczanie takiego preparatu do krajów, które nie mają możliwości finansowych, by samodzielnie zadbać o dostępność szczepionek. Chodzi głównie o populacje krajów biednych. Tak więc to nie oznacza, że Europa otwiera się na chińskich producentów, ale raczej, że chińscy producenci

chcą w tym programie uczestniczyć. A czy będą, to zobaczymy.

Jak już powiedziałem, program COVAX nie spełnia w tej chwili pokładanych w nim oczekiwań, a jego rola jest przecież niezmiernie ważna. Jeżeli pozostawimy kraje biedne samym sobie, jeżeli kraje bogate nie będą wspierać szczepień w krajach biednych, to same sobie zrobią krzywdę, bo pozostanie obszar niezagospodarowany, gdzie wirus się transmituje, cyркуluje, zakaża. Mutuje i zmienia się. A co będzie, jeżeli zmutuje tak poważnie, że zniesie działanie szczepionek stosowanych w krajach bogatych? Na pandemię trzeba spojrzeć globalnie. To, że cały program stoi niemalże wyłącznie na szczepionce firmy AstraZeneca, jest ogromnym ograniczeniem.

| Szczepionki chińskie nie zostały zarejestrowane w Unii Europejskiej. Na jakiej zatem zasadzie są dopuszczone do stosowania w Europie i krajach unijnych? Dopuściły je chociażby Węgry.

Europejska Agencja Leków (EMA) jest instytucją regulatorową, która rekomenduje, a ostateczną decyzję dla całej Unii Europejskiej podejmuje Komisja Europejska. EMA nie może zabronić krajom członkowskim dopuszczenia leku lub szczepionki przez wewnętrzną, państwową instytucję regulatorową. My w Polsce uznaliśmy EMA za kierunkowskaz, z czego jestem bardzo zadowolony. Mamy natomiast możliwość dopuszczenia szczepionki na własnych zasadach, biorąc za to odpowiedzialność. Gdyby Chińczycy chcieli, żeby któraś z ich szczepionek była autoryzowana przez Komisję Europejską po rekomendacji EMA, to musieliby złożyć wniosek do EMA. Wtedy rozpocząłby się proces kroczącej oceny. Producent może w trakcie trwania tej procedury zgłaszać na bieżąco dane, które gromadzi podczas badań. To umożliwia później, po złożeniu przez niego wniosku, szybszą autoryzację preparatu. ■

”

W kwietniu tego roku szef chińskiego Centrum Kontroli i Prewencji Chorób stwierdził publicznie, że chińskie szczepionki mogą nie być wystarczająco skuteczne i zaczął głośno rozważać możliwość wprowadzenia i stosowania szczepionek mRNA