

Nezávislá kontrola vakcín proti COVID-19 oficiálním kontrolním úřadem EU pro vydání šarže: výzvy, silné stránky a úspěchy

 [nature.com/articles/s41541-023-00617-x](https://www.nature.com/articles/s41541-023-00617-x)

Abstraktní

Vakcíny byly klíčovým nástrojem při zastavení přílivu pandemie COVID-19. Rychlého vývoje účinných vakcín proti COVID-19 spolu s jejich regulačním schválením a širokou distribucí bylo dosaženo v působivě krátké době díky intenzivnímu úsilí mnoha lidí. Souběžně s vývojem vakcín považovala EU za důležité připravit se na nezávislou kontrolu vakcín proti COVID-19, včetně testování, aby se zajistilo, že se na veřejnost dostanou pouze vakcíny, které splňují schválené požadavky na kvalitu, a pomohla zlepšit/rozšířit veřejnost. důvěru ve vakcíny. Stávající systém EU Official Control Authority Batch Release (OCABR), koordinovaný Evropským ředitelstvím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče (EDQM), byl schopen efektivně reagovat na potřebu prostřednictvím rychlé koordinace, sdílení práce, předběžné plánování a včasné interakce s výrobcí, koalicí pro inovace v připravenosti na epidemie (CEPI) a regulačními orgány. Oficiální laboratoře pro kontrolu léčiv (OMCL) zapojené do činnosti OCABR, využívající sílu zavedeného systému v síti OCABR a adaptace na krizové podmínky, byly připraveny uvolnit první šarže vakcíny COVID-19 po kontrole protokolu a testování, v době podmíněné registrace pro každou vakcínu COVID-19, aniž by se šarže dostaly na veřejnost. Díky vyčlenění zdrojů ze strany EU a vnitrostátních orgánů a také ze strany EDQM to bylo provedeno bez dopadu na uvolňování dalších vakcín a léčivých přípravků pocházejících z lidské krve a plazmy, které jsou pro veřejné zdraví zásadní. Transparentnost a komunikace o postupech byly důležitými faktory pro podporu spoléhání se na výsledek OCABR v zemích mimo EU s cílem zlepšit přístup k vakcínám v Evropě i mimo ni. Je poskytnut

přehled procesu, právního pozadí, výzev a úspěchů OCABR pro vakcíny COVID-19 a také pohled na mezinárodní perspektivu a získané poznatky.

Vakcíny v reakci na pandemii COVID-19

Od svého prvního výskytu ve Wuhan/Čína v prosinci 2019 se koronavirové onemocnění 2019 (COVID-19) způsobené těžkým akutním respiračním syndromem coronavirus 2 (SARS-CoV-2) velmi rychle rozšířilo po celém světě a způsobilo pandemii. Virus se snadno přenáší z člověka na člověka, což vede k vysoké míře infekce v postižené populaci. V mnoha případech infekce SARS-CoV-2 buď zůstává asymptomatická, nebo způsobuje pouze mírné respirační příznaky nebo příznaky podobné chřipce, jako je horečka, zimnice, kašel, únava, bolest hlavy, nevolnost a/nebo zvracení ¹. Zejména u starších osob nebo osob s oslabenou imunitou však může onemocnění také přejít do těžkého COVID-19 s pneumonií a syndromem akutní respirační tísně vyžadující hospitalizaci nebo dokonce smrt. Do konce července 2022 bylo celosvětově hlášeno více než 570 milionů případů COVID-19 (v souladu s aplikovanými definicemi případů a testovacími strategiemi v postižených zemích), včetně více než 6 milionů smrtelných následků ². Tato čísla poukazují na obrovský a ničivý dopad, který má pandemie na veřejné zdraví, a na obrovské socioekonomické důsledky spojené s touto globální krizí.

Ke snížení míry infekce lze použít osobní ochranu, specifické hygienické koncepce a protopatření v oblasti veřejného zdraví. Uprostřed rostoucí pandemie však byly bezpečné a účinné profylaktické vakcíny proti SARS-CoV-2 považovány za primární a nejnaléhavěji potřebné preventivní protopatření k ochraně populace před nákazou nebo rozvojem COVID-19. Není pochyb o tom, že účinné vakcíny jsou nepostradatelným příspěvkem k trvalému řešení k zastavení pandemie a k návratu společnosti do normálních životních podmínek. Tato naléhavá potřeba okamžitě odstartovala ohromný celosvětový běh za objevem a vývojem vakcín COVID-19 a

jen týdny poté, co byla pandemie oficiálně vyhlášena Světovou zdravotnickou organizací (WHO), více než sto kandidátů na vakcínu vstoupilo do preklinických nebo časných ³ fáze klinického hodnocení. Průkopníky mezi těmito četnými vývojovými strategiemi byli kandidáti představující platformové technologie, pro které byly příbuzné vakcíny proti podobným infekčním agens buď schváleny dříve, nebo alespoň postoupily do fáze klinického hodnocení. Takové kandidátské vakcíny, jmenovitě ty, které jsou založeny na technologii mRNA nebo využívající adenovirové vektory, postoupily do fáze II a fáze III klinického vývoje s nebyvalou rychlostí během pouhých několika měsíců. Aby regulační orgány po celém světě držely krok s tímto vysoce zrychleným vývojem vakcín, rychle zavedly specifické standardy COVID-19 pro provádění a cíle klinických studií a pro licencování vakcín nebo nouzové seznamy. Tyto regulační požadavky byly dostatečně flexibilní, aby umožnily výrazné zrychlení vývoje vakcín a licenčních postupů, ale dostatečně přísné a nezbytné pro kontrolu a zajištění bezpečnosti a účinnosti kandidátských vakcín, včetně zavedení kontrol kvality a specifikací produktů a zajištění správné výroby. Praxe (GMP) ⁴. U licenčních postupů organizovaných Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) bylo zrychlení dosaženo zejména drastickým zkrácením lhůt pro hodnocení regulačními orgány tím, že bylo umožněno předkládání údajů ve formě „průběžného přezkumu“, ve kterém lze předkládat diskrétní balíčky údajů k okamžitému regulační přezkum, jakmile budou k dispozici, před formální žádostí o registraci ⁵.

Při absenci imunologického korelátu účinnosti ochranné vakcíny musela být prokázána v rozsáhlých klinických studiích zahrnujících 30 000–40 000 subjektů zkoumajících schopnost kandidáta chránit před symptomatickým COVID-19 ^{6, 7}. Monitorování bezpečnosti také muselo být v souladu s regulačními požadavky stanovenými pro regulační hodnocení a udělování licencí na konvenční vakcíny ⁸. Sběr a analýza těchto komplexních a zásadních souborů klinických dat byly dokončeny v bezprecedentně krátkém období pouhých několika měsíců a odhalily, že vyvíjené vakcíny jsou vysoce účinné a

bezpečné ⁹ . Toto ohromné společné úsilí všech zúčastněných stran nakonec vedlo k udělení podmíněných registrací pro dvě vakcíny na bázi mRNA v Evropské unii (EU) během méně než jednoho roku ⁵ . Brzy poté dvě vakcíny s adenovirovým vektorem obdržely podmíněná povolení k uvedení na trh s dalšími vakcínami využívajícími různé platformy, které budou následovat později. Tabulka 1 uvádí přehled vakcín proti COVID-19, kterým byla udělena podmíněná registrace nebo pravidelná registrace v EU od července 2022.

Tabulka 1 Přehled vakcín proti COVID-19 licencovaných v EU k 1. 7. 2022 s podmíněnou autorizací a datem prvního vydání.

[Tabulka plné velikosti](#)>

Vakcíny a kandidáti na COVID-19 jsou velmi různorodé co do povahy a technologie (mRNA, virový vektor, rekombinantní protein, inaktivovaná virová vakcína, s určitými vakcínami používajícími adjuvans, některé nové ve formulacích vakcín). Pro některé platformy, např. mRNA a v menší míře virové vektorové vakcíny, existovaly v době regulačního hodnocení pro udělení licence pouze omezené, pokud vůbec nějaké, zkušenosti týkající se jejich výrobních procesů a inherentních kontrolních strategií. Kromě toho některé z licencovaných vakcín pocházejí od výrobců, kteří mají v oblasti výroby lidských vakcín teprve nedávné zkušenosti. Přísná kontrola zamýšlené kvality a konzistence jednotlivých šarží každé vakcíny COVID-19 byla prvořadá vzhledem k tomu, že jakákoli daná šarže by mohla být aplikována na miliony lidí během kampaní hromadného očkování v EU. Rychlý vývoj a povolení této řady nových vakcín proti COVID-19 proto vyžadovalo také rychlou přípravu na nezávislou kontrolu vakcín.

Ve skutečnosti je v EU pro většinu členských států vyžadováno, aby šarže vakcín (také označované jako šarže) byly experimentálně testovány na klíčové vlastnosti zajišťující kvalitu nezávislou laboratoří nazvanou Official Medicines Control Laboratory (OMCL) v postupu zvaném Uvolnění šarže úředního kontrolního úřadu

(OCABR) ¹⁰ . Na základě výše uvedených prvků byla za prioritu považována účinná nezávislá kontrola vakcín proti COVID-19. Nezávislou kontrolu vakcín proti COVID-19, která má podpořit veřejné zdraví a přispět k důvěře veřejnosti v tyto vakcíny vyvinuté během krize, považují za důležitou také země mimo EU ¹¹ , ¹² .

Aby se tedy nezdržoval přístup k vakcínám po jejich registraci, musely se OMCL připravit na provádění přiměřené a komplexní kontroly vakcín proti COVID-19 a všechny přípravné práce a opatření bylo třeba řešit a dokončit souběžně se zrychleným licenčním postupem. . Primárním cílem bylo mít testování OMCL pro vakcíny COVID-19 plně zavedeno do doby udělení licence.

Uvolnění šarže oficiálního kontrolního úřadu

Postup uvolňování šarží úředního kontrolního úřadu EU (OCABR) je stanoven v právních předpisech EU v článku 114 směrnice 2001/83/ES v platném znění ¹³ . Pokud bude tato legislativa EU zavedena do národní legislativy (což pro vakcíny platí pro většinu členských států EU), vyžaduje, aby každá šarže vakcíny, včetně vakcín proti COVID-19, byla kontrolována nezávislou národní laboratoří, OMCL, než se dostane na veřejnost. Důležité je, že článek 114 také vyžaduje vzájemné uznávání výsledků mezi členskými státy, aby se maximalizovala účinnost a zabránilo se zbytečnému opakovanému testování nebo zpoždění produktu na trh.

OCABR je tak další zárukou kvality těchto citlivých produktů. Jeho použití je založeno na základním hodnocení rizik, které uznává skutečnost, že vakcíny jsou biologické a mají potenciál pro inherentní variabilitu díky svým výrobním a testovacím systémům. Tento postup platí také pro léčivé přípravky pocházející z lidské krve nebo plazmy (např. srážecí faktor, imunoglobulin a albumin), které zde nejsou dále diskutovány.

Prvky systému EU OCABR jsou v souladu s pokyny WHO pro uvolňování šarže vakcín, které doporučují nezávislou kontrolu každé šarže vakcíny prostřednictvím přezkumu protokolu a příslušného testování ¹⁴ .

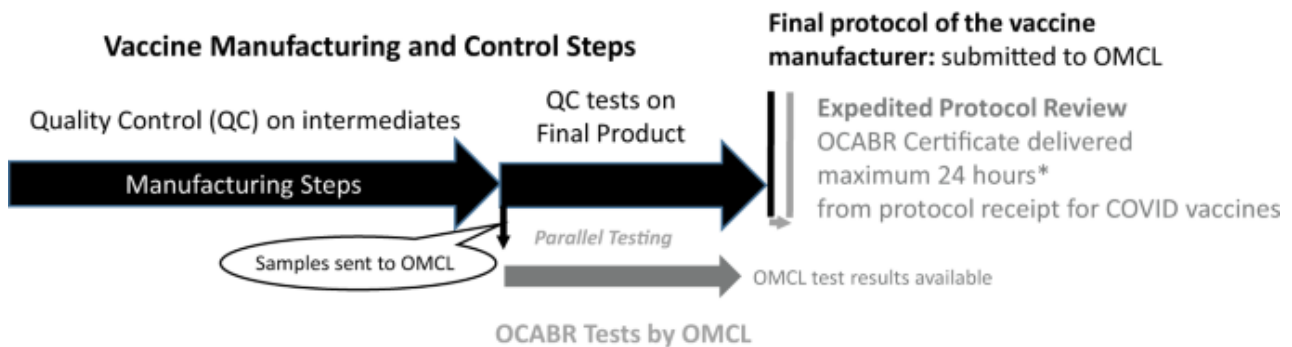
OMCL, které provádějí OCABR, jsou součástí Všeobecné evropské sítě OMCL (GEON). Síť byla založena v roce 1994 a je spolusponzorována Radou Evropy (COE) a Evropskou komisí. Sekretariátem sítě je Evropské ředitelství pro kvalitu léčiv a zdravotní péče (EDQM) COE ¹⁵ . Členové sítě OCABR jsou podskupinou GEON, která zahrnuje pouze členské státy EU/Evropského hospodářského prostoru (EHP) a také země, které podepsaly oficiální dohodu s EU, jako je Švýcarsko a Izrael ¹⁶ .

Všechny členské státy jsou ze zákona povinny uznat výsledky testů OCABR. Síť má mnoho výhod, včetně sdílení práce, synergie, výměny odborných znalostí a zkušeností, jakož i poskytování společného hlasu pro interakce s externími partnery, jako jsou výrobci.

U OCABR je každá šarže vakcíny kontrolována OMCL testováním specifické podskupiny testů ze schválené registrační dokumentace, jak bylo dohodnuto všemi členskými státy. Výběr testů je založen na přidané hodnotě pro nezávislý přezkum. OMCL také přezkoumává výsledky testů výrobců, které jsou zahrnuty v protokolu šarže, který je součástí specifických pokynů OCABR pro produkt ¹⁷ . Pokud jsou údaje v protokolu výrobce a výsledky ze zkoušek provedených na OMCL v souladu se schválenými specifikacemi v rozhodnutí o registraci, je šarži udělen certifikát EU OCABR, který je předán výrobcí. Výrobce může použít certifikát OCABR při žádosti o uvedení šarže na trh v kterékoli členské zemi sítě. Pokud šarže nevyhovuje, neobdrží certifikát a všichni členové a uznání pozorovatelé jsou o stavu informováni prostřednictvím interního informačního systému mezi příslušnými orgány. Legislativa ¹³ stanoví 60 dnů na provedení tohoto postupu. Za běžných podmínek však OMCL poskytují certifikáty OCABR v rozmezí 1–7 pracovních dnů od obdržení

vyplněného protokolu od výrobce. Doba může být v některých případech delší, například pokud je potřeba opakovat testování, probíhá vyšetřování nebo pokud výrobce nevyužil možnost paralelního testování, jak je popsáno na [Obr.](#)

Obr. 1: Princip paralelního testování při OCABR.
Parallel Testing Scheme



Černé vodorovné šipky označují prvky ve výrobním a kontrolním procesu výrobce; šedé vodorovné šipky představují prvky procesu OCABR v OMCL. Černá svislá čára je uvolnění protokolu výrobce s výsledky kontroly kvality do OMCL, šedá svislá čára je vydání certifikátu OCABR pro vyhovující šarže
*Představuje načasování v prvních měsících kampaní COVID-19, následně byl průměrný rozsah 1 -3 dny.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

Aby se předešlo duplicitě práce, měla by být jakákoli daná šarže testována pouze v jednom OMCL, avšak pro zajištění obchodní kontinuity a zlepšení síťového propojení se doporučuje, aby bylo k testování jakékoli vakcíny připraveno více než jedno OMCL.

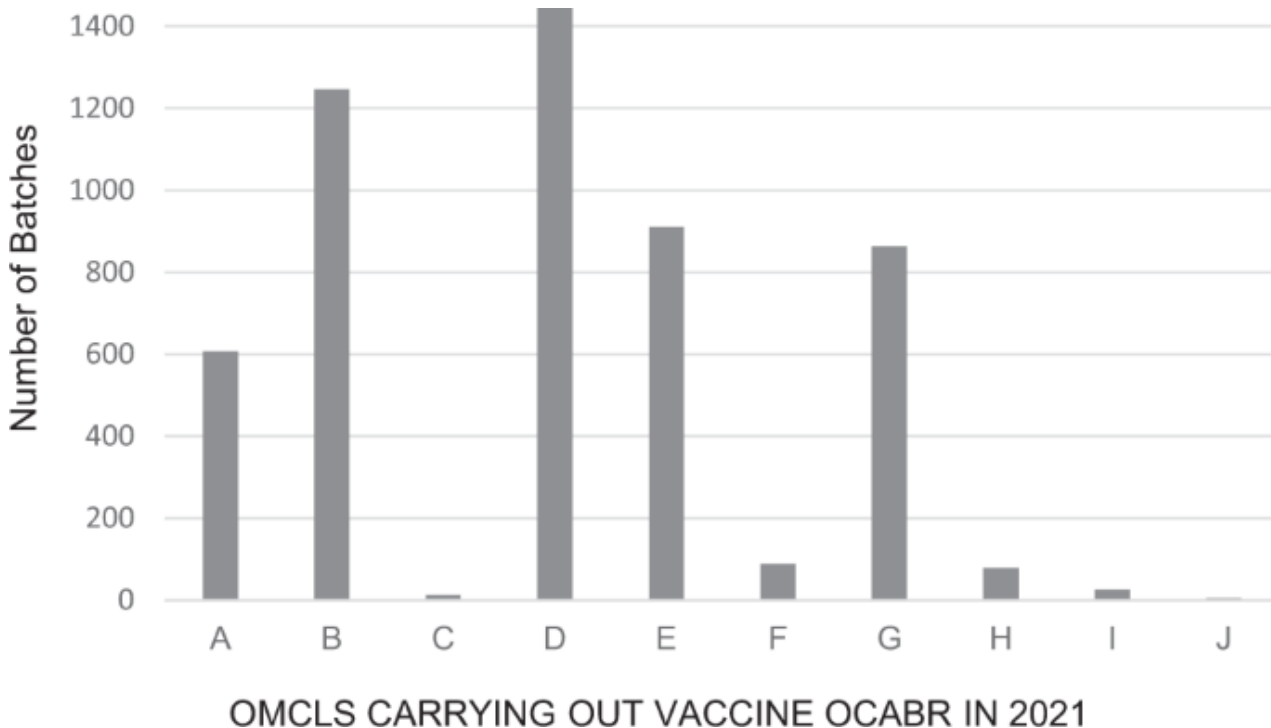
Je odpovědností výrobce dohodnout se s OMCL pro OCABR v dostatečném předstihu před očekávaným uvolněním první šarže. To by mělo proběhnout před samotnou žádostí o registraci, v okamžiku, kdy je definován návrh kontrolní strategie, validovány zkušební metody a existuje jasný plán pro načasování žádosti o registraci na základě slibných indikací vakcíny bezpečnost a účinnost z klinických studií. OMCL se musí připravit na uvolnění šarže přenosem a ověřením příslušných metod v souladu se seznamem testů zvoleným sítí OCABR. To se děje po dohodě s výrobcem a pokračuje během procesu schvalování registrace. V EU je

centralizovaný povolovací postup kodifikovaným procesem, který formálně trvá 210 aktivních dnů od okamžiku schválení žádostí¹⁸, ^{ale} v reálném čase, včetně zastavení hodin, které žadateli umožňují odpovědět na otázky vznesené posuzovateli, může trvat minimálně rok. Celková doba běžného technického převodu jako taková může trvat rok až 18 měsíců, aniž by to způsobilo jakékoli zpoždění na trhu. V průběhu celé historie sítě OCABR byly aplikacemi těchto postupů OMCL vždy připraveny v době žádostí o uvolnění pro první schválené šarže vakcín. I když si výrobce může vybrat OMCL, platí určité podmínky a OMCL musí být externě auditován a musí splňovat požadavky na kvalitu ISO/IEC 17025 a mít způsobilost a kapacitu pro testování. Musí také souhlasit s provedením OCABR. OMCL jsou z definice nezávislé na výrobci.

Klíčovým zájmem OMCL je provést OCABR, aniž by se zdrželo dodání šarží vakcín k příjemcům. To je řízeno především využitím paralelního testování (obr. 1). To znamená, že jakmile výrobce zahájí vlastní testy kontroly kvality, pošle vzorky do OMCL, které provádí nezávislé testování paralelně. OMCL poté dokončí své testy v době, kdy výrobce zašle výsledky testů v protokolu. OMCL pak musí pouze provést kritickou papírovou revizi protokolu, než vydá rozhodnutí v krátkém časovém rámci.

Síťový systém poskytuje příležitosti pro sdílení práce, posílení kompetence a společné řešení problémů. V roce 2021 se jedenáct členských OMCL zúčastnilo OCABR vakcín a přispělo podle své kapacity a odbornosti. Zatímco vakcíny proti COVID-19 byly od konce roku 2020 klíčovým tématem, OMCL vydaly také všechny ostatní vakcíny nezbytné pro veřejné zdraví v řádu 3 600 šarží vakcín jiných než COVID-19 vedle více než 1 600 COVID-19 šarží vakcín propuštěných v roce 2021 (obr. 2). Všechny tyto vakcíny byly poté dostupné pro použití v celé EU/EHP prostřednictvím vzájemného uznávání certifikátu OCABR.

Obr. 2: Počet šarží vakcín podstupujících OCABR na každém OMCL v roce 2021.



OMCL jsou znázorněny anonymně písmenem na ose X. Osa Y představuje počet šarží, všechny typy vakcín dohromady.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

Hodnota certifikátu OCABR nekončí na hranicích EU/EHP. Síť EU OCABR podepsala memoranda o porozumění (MOU) pro vakcíny s několika orgány mimo EU/EHP, jako je Health Canada, Therapeutic Goods Administration, Austrálie a National Institute for Biological Standards and Control, UK. Tito partneři mají statut pozorovatele sítě OCABR. Memorandum o porozumění umožňuje důvěrnou výměnu informací o činnosti propouštění šarží, ale nezahrnuje povinné vzájemné uznávání. Podporuje však výměnu osvědčených postupů a důvěry. Na certifikáty OCABR se spoléhá řada dalších zemí mimo EU/EHP. Mnozí je požadují v rámci svého vlastního propouštěcího procesu a v ideálním případě to zabrání opětovnému testování stejné šarže v těchto zemích, což znamená, že se neplýtvá dávkami a veřejnost dostane tyto důležité léky rychleji.

OCABR pro vakcíny COVID-19

Již na konci roku 2019 a na začátku roku 2020 sílily signály, že se bude zdravotní krize globálního rozsahu a síť situaci pozorně sleduje. Konkrétní nouzové plánování začalo seriózně, když byly obdrženy signály od Evropské komise a vnitrostátních orgánů EU, že se připravuje celoevropský plán na řešení COVID-19, který zahrnuje urychlenou autorizaci vakcín proti COVID-19.

V souvislosti s pandemií tak byla také nutná urychlená příprava klíčových prvků pro OCABR. Tato příprava byla zaměřena na dvě osy:

- Příprava pokynů OCABR souběžně s hodnocením dokumentace EMA pro první vakcíny (na bázi mRNA a založené na virovém vektoru), u kterých se očekávalo získání podmíněné registrace.
- Včasný převod vybraných analytických metod do OMCL, aby byla zajištěna připravenost OMCL a EDQM, jakmile budou k dispozici první šarže a budou vydány první podmíněné registrace.

Počínaje březnem 2020 EDQM mobilizovalo členy EU OCABR Network a usnadnilo brzkou výměnu informací s výrobcí. Tato mobilizace byla účinná díky odhodlání vnitrostátních orgánů a OMCL upřednostňovat tyto klíčové činnosti uvolňování šarží a vyčlenit zdroje, v některých případech se zvýšením počtu zaměstnanců. Připravenost vyžadovala předvídání všech kroků k zajištění připravenosti a také retro plánování, tj. plánování od termínu zpětně, na základě předpokladů, které byly k dispozici. Očekávání různých kroků však bylo spojeno s rizikem, že některé produkty nemusí EMA přijmout.

Včasné výměny názorů s výrobcí usnadnila úzká spolupráce s koalicí pro inovace epidemické připravenosti (CEPI)/COVAX a ochota výrobců sdílet své analytické strategie pro své kandidáty na vakcíny v raných fázích jejich vývoje.

Kromě toho byla zásadní neustálá komunikace s Evropskou komisí a EMA, aby bylo zajištěno sladění přípravy propouštění šarží s načasováním podmíněných registrací.

Mobilizace sítě OCABR vedla k vypracování doporučení pro výrobce o včasném přenosu metody a seznamu kompetencí OMCL, založeného na kontrolních technikách pro různé kategorie kandidátů na vakcínu COVID-19, které mají výrobcům pomoci identifikovat OMCL s příslušnými sady dovedností. Oba dokumenty byly poskytnuty známým výrobcům přímo a prostřednictvím sdružení výrobců Vaccines Europe v červenci 2020 a následně byly dodávány výrobcům COVID-19 na vyžádání v průběhu let 2021 a 2022. Seznam kompetencí byl v roce 2021 dvakrát aktualizován, aby byl aktuální vyvíjející se situaci.

Včasný dialog s výrobcí prostřednictvím CEPI, průmyslových asociací a vyhrazená setkání s jednotlivými výrobci umožnila výměnu a sběr důvěrných informací týkajících se různých kandidátů na vakcíny nezbytných pro přípravu pokynů OCABR. Tento raný dialog byl také příležitostí k propagaci následujících osvědčených postupů:

- Brzký převod metod výrobcí do OMCL, zatímco tyto metody dokončily důkaz koncepce týkající se jejich vhodnosti pro zamýšlené použití, ale stále musely dokončit plnou validaci.
- Výběr více než jednoho OMCL každým výrobcem, aby byla zajištěna pravděpodobnost, že bude jeden OMCL připraven pro první šarže a aby bylo možné předvídat velký počet šarží, které byly oznámeny pro každou vakcínu.
- Důležitost vývoje in vitro testů (např. pro testy účinnosti) na úrovni výrobců jako součást naší angažovanosti na principech 3R a pro usnadnění přenosu metod do OMCL.

Vzhledem k tomu, že nové společnosti/výrobci, kteří byli méně obeznámeni s procesem uvolňování šarží v Evropě, patřili také mezi přední hráče, byl tento časný dialog také důležitý, aby jim poskytl jasné vysvětlení procesu OCABR. Bylo to zvláště důležité pro včasný výběr OMCL pro jejich kandidátské vakcíny a pro další technické výměny a přenos vybraných analytických metod do OMCL. Následně byla organizována pravidelná společná setkání mezi vybranými OMCL a jednotlivými výrobci s cílem usnadnit technické a logistické diskuse mezi dotčenými zainteresovanými stranami.

V listopadu 2020 EDQM zveřejnilo tři nové pokyny OCABR, které nastiňují testy, které mají provádět OMCL v síti EU OCABR jako součást nezávislé kontroly prvních očekávaných pandemických vakcín COVID-19. To bylo bezprecedentní, protože v té době ještě žádná vakcína COVID-19 nezískala podmíněčné povolení k uvedení na trh EU. Tyto pokyny však byly z důvodu transparentnosti zpřístupněny v rané fázi, aby pomohly předvídat uvedení prvních vakcín na trh a umožnily OMCL a výrobcům podniknout nezbytné kroky k přípravě na OCABR, čímž se zabrání zpožděním v dostupnosti a zároveň bude zajištěna jejich kvalita a bezpečnost. Zveřejnění pokynů v této rané fázi bylo také provedeno s cílem umožnit globálním úřadům přístup ke strategii testování OCABR za účelem podpory běžné praxe a/nebo spoléhání se. Tento proces pokračoval u dalších připravovaných vakcín proti COVID-19, jako jsou inaktivované vakcíny a další (tabulka 2).

Tabulka 2 Seznam testů, které mají provádět OMCL, jak je popsáno v části 2 pokynů OCABR pro vakcíny COVID-19*.

[Tabulka plné velikosti](#)>

Tento zásadní úspěch byl umožněn díky dialogu a spolupráci mezi EDQM, OMCL a výrobci. Všechny tyto iniciativy znamenaly, že EDQM a síť OCABR byly připraveny, když první vakcíny COVID-19 dostaly v prosinci 2020 a lednu 2021 podmíněné povolení k uvedení

na trh. To také znamenalo, že byly schopny zajistit dostupnost dávek vakcín pro uvedení na trh. očkování v členských státech EU od konce roku 2020.

Jaké byly výzvy?

Implementace vydání šarže OCABR jakéhokoli nového produktu představuje výzvy pro OMCL, včetně potřeby transferu/validace technologií, školení personálu, vypracování nových dokumentů kvality atd.

Uvolnění vakcín proti COVID-19 bylo ještě náročnější kvůli specifickým dalším faktorům:

Regulační kontext

U vakcín proti COVID-19 zahrnovalo posouzení podmíněné registrace průběžný přezkum a sledovalo zrychlený proces ¹⁹, který vedl ke kratší době mezi prvním kontaktem/diskuse s výrobcem a uvolněním prvních šarží. U vakcín proti COVID-19 byla tato doba mezi prvním kontaktem a propuštěním zkrácena z obvyklých 12 až 18 měsíců na pouhých několik měsíců a v jednom případě byla příprava dokončena za pouhé 4 týdny.

U některých vakcín se techniky používané pro testy propouštění šarží vyvíjely v průběhu posuzování dokumentace a některé specifikace byly změněny jen několik hodin před konečným udělením podmíněné registrace, což vyžadovalo úpravy na poslední chvíli pro první propuštěné šarže.

Investiční riziko

V závodě o vývoj vakcíny bylo na celém světě mnoho kandidátů využívajících různé technologické přístupy ³. Bez jasného náznaku na začátku, co bude úspěšné a které dorazí jako první, byly OMCL a orgány jejich členských států povinny riskovat při investicích do přípravy OCABR pro vakcíny, které se mohou nebo nemusí dostat na trh. To vyžadovalo závazek národních vlád a na úrovni EU dobrou

spolupráci v rámci celé sítě, aby se riziko co nejvíce rozložilo. Vyžadovalo to také neustálé sledování vývoje na regulační úrovni, abychom zůstali v kroku s nejpokročilejšími kandidáty.

Více míst výroby a kontroly kvality

Aby bylo možné vyrobit a kontrolovat velké množství dávek vakcíny v krátkém časovém rámci, výrobci znásobili počet míst výroby a kontroly kvality vakcín proti COVID-19, včetně zvýšeného využívání smluvních závodů pro výrobu jako smluvní zkušební zařízení. Z pohledu OMCL tento aspekt znamenal jednání s velkým počtem různých partnerů, správu velkého množství informací a udržování podrobného sledování schvalování různých míst ve spolupráci s EMA. Pro nové výrobní závody to také vyžadovalo vytvoření vícenásobných „ověřovacích tras“ zásilek, aby se zajistila přeprava a příjem vzorků a nezbytných činidel.

Nové produkty a ovládací prvky

Pro COVID-19 byly vyvinuty nové typy vakcín a byly zapotřebí nové metody pro kontrolu vakcín na OMCL, což vedlo k přenosu nových metod, které se dosud nepoužívaly v souvislosti s uvolňováním šarží. V mnoha případech byl potřeba nákup nového vybavení, což znamenalo také kvalifikaci, školení a validaci, opět v krátké době. Díky agilnosti a technické způsobilosti OMCL však byly všechny technické přesuny provedeny v požadovaném časovém rámci.

Epidemický kontext

Epidemický kontext byl samozřejmě další výzvou pro OMCL s potenciálem ovlivnit různé aspekty procesu uvolňování šarže. Prvním očekávaným efektem byla nedostatečná dostupnost personálu z důvodu nemoci nebo jiných důvodů, jako jsou cestovní omezení. OMCL zmírnilo toto riziko tím, že vyčlenily dostupné lidské zdroje pro prioritní proces uvolňování šarží a pozastavily další méně důležité činnosti. Pokud to bylo možné, bylo možné najmout další zaměstnance. Kromě toho byla pro některé zaměstnance v případě

potřeby vyvinuta práce na dálku a v mnoha případech zaměstnanci pracovali v týmových rotacích, aby zabránili šíření viru v rámci OMCL.

Další překážkou, která se objevila, byl možný nedostatek některých „základních“ laboratorních činidel (např. destiček, špiček, buněčného růstového média, kolon) kvůli vysoké poptávce po celém světě.

OMCL byly v některých případech vyžadovány k hledání alternativních prodejců nebo činidel, čímž se zvýšila složitost a zvýšil tlak na proces. Na druhou stranu, a naštěstí, dopravní systém pro přepravu reagensů nebo vzorků od výrobce nebyl skutečně ovlivněn epidemickým kontextem.

Na úrovni sítě byl také vypracován krizový plán pro reakci v případě neschopnosti provést OCABR v jednom nebo druhém OMCL. Díky pečlivému plánování a řízení na jednotlivých OMCL nebylo nutné plán nikdy realizovat.

Vysoká poptávka a očekávání

Z hlediska veřejného zdraví byla dostupnost vakcín proti COVID-19 velmi očekávána, což zvýšilo další tlak. V důsledku toho byly mobilizovány OMCL, aby zaručily dostupnost vysoce kvalitních vakcín během dnů a někdy hodin od obdržení vyplněných protokolů výrobce, a tedy hluboko pod oficiální lhůtou 60 dnů uvedenou ve směrnici EU 2001/83/ES jako změněno ¹³. To vyžadovalo intenzivnější pracovní plány s aktivitou 7 dní v týdnu. Je také důležité mít na paměti, že všechny ostatní vakcíny a léčivé přípravky pocházející z krve zahrnuté do systému EU pro propouštění šarží během stejného období nadále podléhaly OCABR a načasování a počet uvolněných šarží těchto přípravků nebyly ovlivněny COVID -19 krize. K dosažení všech těchto výzev byla spolupráce v rámci sítě OCABR prvořadým prvkem: umožňovala sdílení pracovní zátěže mezi různými OMCL a výměnu informací (regulačních a technických) snadno a rychle. Síť EU OMCL opět prokázala svou odolnost i ve vypjatých dobách. Důležitost procesu uvolňování šarží v EU uznaly i

mimo EU mezinárodní organizace (CEPI/COVAX, WHO, ...) a země mimo EU, které přímo kontaktovaly EU OMCL, aby získaly konkrétní informace o vakcínách COVID-19.

Jaké byly úspěchy?

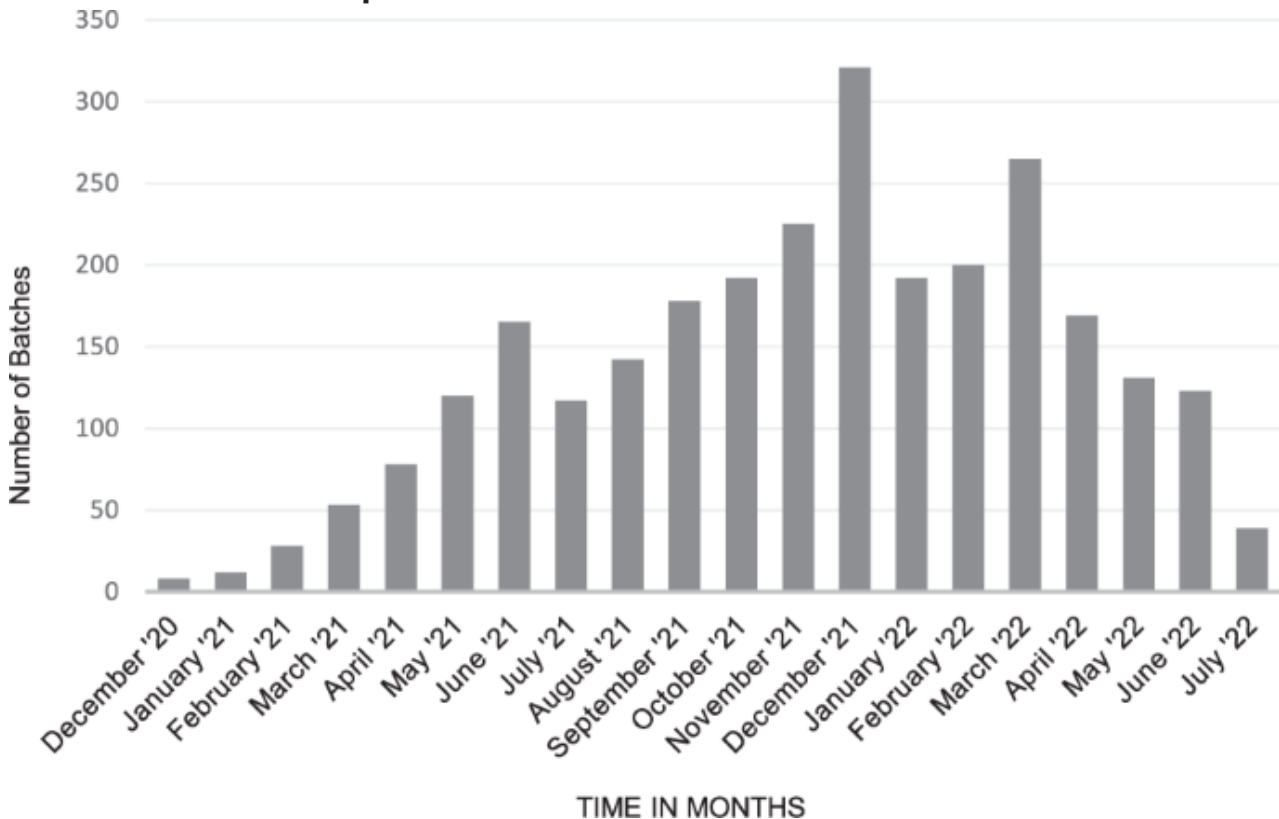
Navzdory výzvam OMCL sítě ve spolupráci a ve spolupráci s regulátory v EMA, Evropskou komisí, jednotlivými výrobci, asociacemi výrobců a CEPI/COVAX uspěli v cíli nezávisle vyhodnotit šarže COVID-19 vakcín, než se dostanou na veřejnost, aniž by se zdržel přístup k těmto kritickým lékům proti pandemii.

U každé z vakcín, které získaly podmíněné povolení k uvedení na trh, byly první šarže uvolněny OMCL s certifikátem EU OCABR do dnů od schválení a obdržení konečného protokolu od výrobce (tabulka 1). Bylo to výsledkem intenzivní činnosti v předcházející fázi přípravy příslušných pokynů (veřejně dostupných pokynů pro konkrétní produkty, pokynů pro přenos metod a seznamu způsobilosti OMCL), převodu nezbytných zkušebních metod do OMCL, jak je popsáno výše, a testování šarží před schválením v předvídání aplikace schválených specifikací. Prokázala vědeckou odbornost a provozní flexibilitu OMCL, kteří byli schopni implementovat nové metody do stavu úplného ověření přenosu v krátkých lhůtách. Jasně také prokázala, že evropská síť OMCL je dobře připravena včas se vypořádat s pandemickou situací. Úspěch je také díky odhodlání a přísnosti obou OMCLS dosáhnout tohoto společného cíle a zúčastněných výrobců, aby s OMCL spolupracovali pozitivním a proaktivním způsobem.

Po celou dobu propouštění, díky efektivní interakci s výrobcí a instrumentálnímu využití paralelního testování, nezpůsobilo vydávání certifikátů OCABR žádné zpoždění, aby se šarže vakcíny dostaly k veřejnosti. Od vydání prvních šarží vakcíny v prosinci 2020 do konce července 2022 provedlo OMCL OCABR na více než 2750 šaržích vakcín COVID-19, což představuje miliardy dávek všech vakcín proti

COVID-19 schválených EU dohromady. (Obr. 3). Certifikáty EU OCABR vydané pro vyhovující šarže byly zárukou kvality pro příjemce vakcín v EU/EHP i mimo ni.

Obr. 3: Přehled počtu šarží vakcín COVID-19 vydaných EU OMCL od prosince 2020 do července 2022.



Všechny povolené typy vakcín dohromady. Osa X představuje měsíce od prosince 2020 do července 2022, osa Y je počet šarží vakcín.

[Obrázek v plné velikosti >](#)

Cílem nezávislého testování a revize předpropuštění každé šarže je zabránit tomu, aby se k příjemcům vakcíny dostaly nevyhovující šarže, a monitorovat kontrolní systémy výrobce. V tomto ohledu byl systém OCABR velmi úspěšný. Během nezávislého přezkumu a procesu testování byl malý počet šarží odmítnut, buď během testování, nebo na základě přezkumu protokolu. Například během testování účinnosti v OMCL na jedné z raných šarží vakcín byly zjištěny problémy s homogenitou mezi naplněnými lahvičkami s hodnotou účinnosti pod specifikací pro některé lahvičky v rámci stejné šarže. Na základě těchto výsledků OMCL následovalo šetření s výrobcem. Na základě regulačního rozhodnutí byla část šarže zamítnuta a analytický postup na úrovni výrobce byl vylepšen a

zahrnut do rozhodnutí o registraci. Počet vyřazených šarží z důvodů kvality, i když je malý, zůstává důležitý, protože jedna šarže představuje miliony dávek. Toto pozorování je podobné pozorování u vakcín jiných než COVID-19. Součástí běžného výrobního prostředí biologických léčiv je skutečně očekávat malý počet šarží, které nesplňují přísné požadavky, například kvůli biologické variabilitě, a proto budou zamítnuty, než se dostanou na trh. Nezávislá kontrola jednotlivých šarží je důležitým ujištěním pro veřejnost, že příjemcům vakcíny jsou vydávány pouze vyhovující šarže.

Vzhledem k očekávané vysoké poptávce po velkém počtu šarží, které by mohly sloužit evropskému obyvatelstvu, bylo nezbytné zapojit více než jeden OMCL na produkt, a to jak pro řízení objemu, tak pro zvážení kontinuity podnikání. To poskytlo několik výhod, včetně kombinované podpory, společných schůzek se zúčastněným výrobcem a schopnosti rozložit riziko, aby bylo zajištěno, že alespoň jeden OMCL byl připraven v době schvalování s ostatními pro dokončení příprav po udělení schválení .

Mezi úspěchy patřilo také zvýšené využívání videokonferenčních platforem k efektivnímu setkávání ve velkých nebo malých skupinách, někdy ve velmi krátké době, k přijímání kritických rozhodnutí na úrovni sítě, řešení problémů nebo výměně důležitých informací. OMCL se také silně spoléhaly na elektronické předkládání dokumentace od výrobců.

Síť EU OMCL má dlouhodobý závazek uplatňovat 3R (snížení, zjemnění, nahrazení používání zvířat) v kontextu testování kvality. Všechny testy vybrané pro OCABR byly metody in vitro. To bylo možné z velké části díky závazku výrobců a regulačních orgánů podporovat a ověřovat tyto přístupy. Byl to také klíčový faktor pro rychlé uvolnění, protože testy na zvířatech jsou obvykle dlouhé (kolem 60 dnů) ve srovnání s alternativami in vitro (během hodin až týdne).

Za úspěch lze rovněž považovat plné využití stávajícího systému a sítě OCABR. Zavedené komunikační kanály, organizace pracovních skupin, vazby mezi OMCL a externími partnery, navázané vynikající pracovní vztahy a koordinace nabízená sekretariátem EDQM byly možné díky letům investic, vývoje a údržby tohoto systému.

Počet šarží vakcín proti COVID-19 vydaných EU OMCLS představuje množství dávek daleko přesahujících potřeby v rámci EU/EHP. Více než polovina všech šarží uvolněných OMCL EU byla skutečně použita mimo EU/EHP s exportem do více než 160 zemí mimo EU ²⁰, ²¹. Transparentnost systému EU OCABR umožňuje ostatním zemím spoléhat se na certifikáty EU tam, kde je to možné, v závislosti na jejich vlastních národních požadavcích, jak je prosazují CEPI/COVAX a WHO, čímž se zabrání dodatečné kontrole testování, která by zpomalila přístup a potenciálně zvýšila stres. již natažený systém distribuce vakcín.

Mezinárodní pohled

V EU je regulace a kontrola léčiv dobře zavedena. EMA je klíčovým regulátorem pro léčiva (včetně vakcín) podléhající centralizovanému postupu ¹⁸, ²². Ve všech členských státech EU je proto platné rozhodnutí o registraci vydané Evropskou komisí (po vědeckém vyhodnocení a doporučení EMA). Obdobně certifikáty OCABR (viz výše) vydávané jednotlivými členskými státy jsou platné ve všech členských státech EU.

Světová zdravotní organizace (WHO) celosvětově doporučuje, aby národní kontrolní laboratoře (NCL) uvolnily pro vakcíny nezávislé šarže, alespoň kritickým přezkoumáním a schválením protokolu výrobců nebo uznáním/důvěrou v hodnocení od jiného kontrolního orgánu ¹⁴, ²³. WHO usiluje o mezinárodní důvěru mezi národními regulačními orgány ²⁴. Pro registraci má WHO zaveden systém předběžné kvalifikace (mimo jiné produkty) vakcín, který poskytuje záruku kvality, bezpečnosti a účinnosti těchto produktů ²⁵. Předkvalifikace vakcín je nezbytným předpokladem pro pořízení

vakcín UNICEF a dalšími agenturami OSN a je klíčovým nástrojem pro další orgány, které potřebují podporu pro hodnocení regulačních orgánů.

Pokud jde o kontrolu vakcín ze strany vnitrostátních orgánů, mimo EU/EHP neexistuje právní základ pro uznávání mezi zeměmi a globální systém pro propouštění šarží má méně kodifikovaný rámec. V současné době WHO vytvořila síť národních kontrolních laboratoří (WHO-National Control Laboratory Network for Biologicals; WHO-NNB ²⁶), aby podporovala spoléhání se na uvolňování šarží ze strany národních úřadů ze země, která vakcíny vyrábí, prostřednictvím komunikace a výměny mezi členy. Hlavním důvodem je usnadnit přístup k vakcínám na globálních trzích a vyhnout se zbytečnému testování. Testování vakcín národními úřady poskytuje dodatečnou záruku kvality vakcíny i v nepandemických dobách. Je však také třeba vzít v úvahu, že testování vakcín může trvat značnou dobu (jednotlivé testy mohou trvat několik týdnů) a protože jednotlivé šarže vakcín jsou zřídka zasílány do jedné země jako celku, jednu šarži mohou testovat různé země. Navíc vzhledem ke složitosti biologických testů mohou šarže selhat spíše kvůli technickým nebo metodologickým chybám než kvůli vlastní kvalitě šarže nebo jejímu nedostatku. To je zvláště důležité, pokud zkušební laboratoře postrádají specifické technologie nebo zkušenosti. Podpora spoléhání je proto prospěšná. Většina OMCL EU aktivně zapojených do OCABR vakcín je také řádnými členy WHO-NNB a přispívá tak k výměně informací a zkušeností, které jsou základem sítě.

Během přípravy a pozdějšího skutečného vydání šarže vakcín COVID-19 síť EU OMCL významně přispěla k WHO-NNB. Za prvé, pokyny pro konkrétní produkty navržené odborníky OMCL byly zveřejněny na webových stránkách EDQM ¹⁷ a byly aktivně sdíleny s WHO. Tím byl se zbytkem světa sdílen konsenzus odborníků z EU ohledně toho, které testy byly považovány za nejdůležitější, aby je provedla nezávisle národní kontrolní laboratoř. Prostřednictvím těchto pokynů bylo také zveřejněno očekávané množství

podrobností v dokumentaci šarže od výrobce. Tyto informace mohou být užitečné pro jiné země při nastavování plánů testování pro jiné/podobné vakcíny a mohly by poskytnout část společného základu pro diskusi, která by byla přínosná i pro výrobce, kteří jednají s více zeměmi. Kromě sdílení těchto pokynů se odborníci z EU OMCL podělili o své zkušenosti s vakcínami COVID-19 na online setkáních se sítí WHO-NNB a také s dalšími globálními/regionálními sítěmi (jako je Asia Pacific Economic Cooperation (APEC)). EDQM se také podělila o přístup a úspěchy sítě EU OCABR s Regulatory Advisory Group /COVAX na podporu přístupů založených na spolehlivosti.

Sdílení pokynů pro konkrétní produkty také poskytuje transparentnost zemím, které dostávají vakcíny s certifikátem OCABR. U všech šarží, které jsou opatřeny certifikátem OCABR, je jasné, že všechny testy ve specifických pokynech byly provedeny OMCL a že výsledky těchto testů i přezkoumání protokolu byly shledány v souladu. U vakcín dodávaných prostřednictvím COVAX je propuštění národní kontrolní laboratoří požadavkem a země, které tyto vakcíny přijímají, byly důrazně vybízeny, aby přijaly stávající certifikáty propuštění a tyto šarže znovu netestovaly. Proto bylo mnoho šarží dodáno na globální trh s certifikáty EU OCABR. To platí zejména pro šarže, které byly zakoupeny členskými státy EU, ale místo toho, aby byly použity v národních očkovacích kampaních, byly darovány společnosti COVAX. Je důležité zdůraznit, že všechny vakcíny opatřené certifikátem OCABR splňují stejnou normu a není žádný rozdíl mezi vakcínami určenými pro trhy EU a mimo EU, ve skutečnosti OMCL obvykle neznají konečné místo určení testovaných šarží vakcín .

Poučení a posun vpřed

Prostřednictvím zvládnutí krize COVID-19 jsme se v síti OCABR naučili řadu lekcí. Jedním z klíčových ponaučení je, že je možné urychlit proces OCABR pomocí nouzových opatření, avšak při

zachování rovnováhy za normálních podmínek není nutné používat všechna nouzová opatření. Během pandemie byl klíčovou výzvou velký objem šarží a krátký čas na přípravu.

Několik prvků používaných během nouzové situace již bylo zavedeno jako součást normálního systému, ale ukázalo se, že jsou zvláště užitečné a budou dále podporovány, například:

- Mít kompetentní, zkušené OMCL se stávajícím praktickým know-how o testování vakcín umožnilo rychlou reaktivitu a adaptaci.
- Určení více než jednoho OMCL pro uvolnění daného produktu, zejména u velkoobjemových produktů, bylo důležité pro zajištění obchodní kontinuity a rozložení rizika.
- Společné schůzky mezi výrobcem a všemi OMCL zapojenými do OCABR pro stejný produkt byly přínosné jak z hlediska úspory času, tak i pro lepší vzájemnou podporu a technickou výměnu mezi všemi stranami.
- Úzký kontakt s výrobcem ohledně plánování expedice a příjmu vzorků umožnil optimalizaci testovacích plánů tak, aby co nejvíce pokryly více šarží ve stejném testovacím běhu, ušetřily zdroje a urychlily testování.
- Paralelní testování se široce používá za normálních podmínek, ale bylo rozhodující pro rychlé uvolnění vakcín COVID-19.
- Strategický výběr testů pro OCABR se zaměřením na přidanou hodnotu pro nezávislé přezkoumání byl i nadále důležitý a jasnou výhodou byla schopnost zaměřit se od začátku na testy in vitro, jak je vyvinuli výrobci, namísto testů na zvířatech. .
- Síťový systém s uznáváním certifikátů a testováním dané šarže pouze v jednom OMCL v rámci EU/EHP byl vždy výhodou. Krize COVID-19 jasně ilustrovala výhody toho a zdůraznila potřebu zachovat a rozvíjet aspekt vytváření sítí.

- Ústřední role EDQM při koordinaci činnosti sítě umožnila dobré kontaktní body pro interakci s výrobci a externími partnery a mezi OMCL.
- K řešení problémů a rychlému rozhodování na úrovni sítě napomohlo zvýšené využívání videokonferencí, aby se všichni aktéři setkali v krátké době.

V případě budoucích mimořádných událostí je třeba vzít v úvahu také následující poučení:

- Zásadní byla interakce s organizacemi v ústředním bodě aktivity, např. s komisí EU, EMA, CEPI/COVAX, s jasnými kontaktními místy a otevřenými komunikačními kanály.
- Rychlá a včasná výměna se zúčastněnými výrobci byla kritická. Včasný přístup k testovacím plánům, podrobnostem metod a vzorkům k testování během validace přenosu metody byl nezbytný pro udržení kroku se zrychleným autorizačním procesem.
- Usnadnění spoléhání se na certifikáty OCABR mimo EU těžilo z aktivit CEPI/COVAX s jejich členy, které pomohly zlepšit přístup k dávkám vakcín po celém světě.
- Široké šíření pokynů a dokumentů OCABR prostřednictvím partnerů, jako jsou CEPI/COVAX a WHO, pomohlo celosvětově prosazovat spoléhání se na certifikáty OCABR.

- Cílený kontakt s „novými“ výrobci za účelem vysvětlení systému EU byl přínosný a byl usnadněn prostřednictvím kontaktů s EDQM, EMA a CEPI/COVAX; Pomalým bodem v interakci s některými výrobci COVID-19 bylo uzavření pevných dohod s OMCL o provádění OCABR (zejména výrobci mimo normální prostředí EU očkovacích látek). Někteří byli vstřícní s nezbytnými podrobnostmi týkajícími se jejich produktů a požadavků na testování, zatímco jiní byli velmi neochotní sdílet informace.

A konečně, během pandemie OMCL zavedly analytické postupy od výrobců dříve než obvykle, tj. jakmile byl definován důkaz koncepce, ale před konečnou validací výrobcem. To bylo nezbytné, aby bylo možné dodržet napjaté lhůty, ale zvýšilo to pravděpodobnost pozdějších úprav a zvýšilo zatížení OMCL. Naléhavost situace opravňovala tento přístup, avšak za normálních podmínek by v ideálním případě měla být validace analytických postupů společností dokončena před převodem do OMCL a záměr a harmonogram žádosti o registraci by měly být pevné.

Závěr

Globální zdravotní nouze způsobená pandemií COVID-19 si vyžádala neuvěřitelnou mobilizaci zdrojů na mnoha úrovních, aby bylo zajištěno veřejné zdraví. Důležitou součástí této mobilizace byl vývoj a regulační schválení vakcín proti COVID-19. Bezprecedentní rychlost tohoto vývoje a schválení regulačními orgány představovalo mnoho výzev, zejména na začátku, kdy bylo mnoho otázek a málo konkrétních odpovědí.

Souběžně s vývojem vakcín byly zavedeny také nástroje pro nezávislou kontrolu těchto vakcín. V EU byly uznány výzvy pro nezávislou kontrolu, včetně testování, ze strany OCABR, ale důležitost poskytování šarží veřejnosti v zaručené kvalitě byla považována za prvořadou pro veřejné zdraví a důvěru veřejnosti.

Při zavádění OCABR pro vakcíny proti COVID-19 využila síť EU OCABR své silné stránky a vyvinula nové nástroje a přístupy včetně lepší komunikace v rámci sítě a se všemi relevantními zúčastněnými stranami. Dobrým příkladem jsou zavedené zásady vzájemného uznávání šarží v EU/EHP prostřednictvím certifikátu OCABR, využití paralelního testování ke zkrácení doby potřebné pro nezávislé uvolnění a sdílení práce a spolupráce mezi členy sítě.

Strategií sítě bylo zaměřit se na vědu a přístup založený na rizicích s výběrem klíčových testů na základě vědeckých kritérií a vyhodnocením potřeb souvisejících se složitou situací dodávek zahrnující více výrobních závodů a nové hráče ve výrobě vakcín. Mezi nové nástroje patřilo větší spoléhání se na digitální komunikaci a elektronické předkládání protokolů, jakož i zavádění nových metod pro testování in vitro, vývoj nových pokynů a výjimečně předstihové zveřejnění pokynů, které obsahují pouze seznam testů, na podporu transparentnosti v rané fázi. OMCL z EU také nasměrovali své zdroje do WHO-NBB, čímž sdíleli své zkušenosti s širší skupinou národních koordinačních organizací po celém světě a podporovali důvěru. Tyto činnosti OMCL prokazují spolehlivost/uznání, sdílení práce mezi OMCL, používání přístupů založených na vědě a hodnocení rizik a zvýšené používání digitálních nástrojů. To jsou klíčové prvky, kteří si vakcinační průmysl všiml, aby dosáhl zrychlené dodávky vakcín na trh27,28.

Díky nezávislé kontrole miliard dávek vakcín COVID-19 používaných v Evropě a po celém světě buď prostřednictvím CEPI nebo přímo jinými úřady, EU OMCL významně přispěly k boji proti pandemii.

Dostupnost dat

Autoři prohlašují, že údaje podporující závěry této perspektivy jsou publikovány v rámci příspěvku.

Reference

1. Harrison, AG, Lin, T. & Wang, P. Mechanismy přenosu a patogeneze SARS-CoV-2. *Trends Immunol.* **41** , 1100-1115 (2020).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

2. Světová zdravotnická organizace <https://covid19.who.int/> ; zpřístupněno 01/08/2022.

3. WHO Novel Coronavirus_Landscape_COVID-19: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> ; zpřístupněno 28/06/21.

4. Wagner, R. a kol. Zrychlený vývoj vakcín proti COVID-19: technologické platformy, výhody a související rizika. *Vaccines* **9** , 747 (2021).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

5. Cavaleri, M. a kol. Podmíněná registrace Evropské lékové agentury EU pro vakcíny COVID-19. *Lancet* **397** , 355-357 (2021).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

6. Fiolet, T. a kol. Porovnání vakcín COVID-19 z hlediska jejich charakteristik, účinnosti a účinnosti proti SARS-CoV-2 a variantám, které vyvolávají obavy: popisný přehled. *Clin. Microbiol. Infektivat.* **28** , 202–221 (2021).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

7. Hodgson, SH a kol. Co definuje účinnou vakcínu proti COVID-19? Přehled výzev hodnotících klinickou účinnost vakcín proti SARS-CoV-2. *Lancet Infect. Dis.* **21** , e26–e35 (2021).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

8. Směrnice EU o klinickém hodnocení nových vakcín.
EMA/CHMP/VWP/164653/2005.
<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines#current-effective-version-under-revision-section> ;
přístup 31/05/2022.
9. Mascellino, TM a kol. Přehled hlavních vakcín proti SARS-CoV-2: mechanismus účinku, účinnost a bezpečnost. *Infikovat. Drug Resist.* **14** , 3459-3476 (2021).

[Článek](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
10. EDQM <https://www.edqm.eu/en/human-biologicals-ocabr-accessed> 31/05/2022: přístupné dne 31/06/2022.
11. Rose, NJ a kol. Nezávislé testování šarže národních kontrolních laboratoří vakcín proti COVID-19: zkušenost ve Spojeném království. *npj Vaccines* **6** , 100 (2021).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
12. Technical Brief: Regulation of COVID-19 Vaccines, Synopse ze srpna 2020-února 2021 setkání COVAX RAG, 14. dubna 2021.
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/regulatory-updates/covid-19/tech-brief-april-2021-regulation-of-covid-19-vaccines-synopsis-aug2020-feb2021.pdf?sfvrsn=93554ca9_7&download=true ;
přístup 31/05/2022.
13. Evropská komise. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001: O kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. Dostupné na internetu: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/%20EN/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20121116> ; přístupný dne 31/06/2022.

14. Světová zdravotnická organizace. Pokyny pro nezávislé uvolňování vakcín regulačními orgány, In: Výbor expertů WHO pro biologickou standardizaci. Šedesátá první zpráva. Ženeva, Světová zdravotnická organizace, příloha 2, řada technických zpráv WHO, č. 978 (2013).
15. EDQM <https://www.edqm.eu/en/omcl-background-and-mission> ; přístup 31/06/2022.
16. EDQM <https://www.edqm.eu/en/human-biologicals-ocabr-> ; přístup 31/06/2022.
17. EDQM <https://www.edqm.eu/en/human-ocabr-guidelines> ; přístup 31/06/2022.
18. Evropská komise: Nařízení (ES) č. 726/2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje evropská. Dostupné online <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32004R0726> ; přístupný dne 31/06/2022.
19. iniciativy EMA pro urychlení podpory vývoje a postupů hodnocení léčby a vakcín COVID-19; 16. září 2021 [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-developers-companies/covid-19-guidance-evaluation -povolení k marketingu](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-developers-companies/covid-19-guidance-evaluation-povoleni-k-marketingu) ; zpřístupněno 05/05/2022.
20. Evropská komise https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_6283 ; zpřístupněno 01/06/2022.
21. Komise EU: Vývoz vakcín proti COVID z EU; aktualizace květen 2022. https://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2022/january/tradoc_160014.pdf ; zpřístupněno 01/06/2022.

22. Evropská léková agentura: Registrace léčiv
<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines#centralised-authorisation-procedure-section> ; zpřístupněno 12/09/2022.
23. Gupta, RK, Gupta, CK a Mallet, L. Uvolňování šarží očkovacích látek regulačními orgány a harmonizace požadavků na testování v analýze vakcín: strategie, principy a kontrola. 573–596 (2015)
Eds. Nunnally, BK, Turula WV, Sitrin RD
24. Světová zdravotnická organizace, Plán pro přístup k lékům, vakcínám a zdravotnickým produktům 2019–2023. Komplexní podpora přístupu k lékům, vakcínám a dalším zdravotnickým produktům, ISBN 978-92-4-151703-4 (2019).
25. Světová zdravotnická organizace
<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines> ; přístup 30/05/2022.
26. Světová zdravotnická organizace
<https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/national-control-laboratories> ; přístup 30/05/2022.
27. McGoldrick, M. a kol. Jak urychlit dodávky vakcín všem populacím na celém světě? Část I: Počáteční poznatky z oboru a praktické souhrnné návrhy využívající situaci COVID-19.
Vaccine **40** , 1215-1222 (2022).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)
28. McGoldrick, M. a kol. Jak urychlit dodávky vakcín všem populacím na celém světě? Část II: Počáteční poznatky z oboru a podrobné technické úvahy využívající situaci COVID-19.
Vaccine **40** , 1223-1230 (2022).

[Článek](#) [CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

[Stáhněte si reference](#) ↓

Poděkování

Autoři by rádi poděkovali všem zúčastněným pracovníkům uvolňujících OMCL, v EDQM-DBO, zejména Sébastienovi Jouetteovi a v síti OCABR za jejich vědecké a technické znalosti, spolupráci a úsilí, které umožnily včas nezávislé kontrolní testování vakcín proti COVID-19. Rovněž děkují výrobcům a jejich asociacím za probíhající výměny a spolupráci, stejně jako kolegům z CEPI, EMA a Evropské komise, kteří všichni pomohli tuto činnost usnadnit. Činnost sítě OCABR je společně financována Evropskou komisí a Radou Evropy a koordinována Radou Evropy. Názory zde vyjádřené nelze v žádném případě považovat za oficiální stanovisko Evropské unie.

Informace o autorovi

Autoři a přidružení

1. Evropské ředitelství pro kvalitu léčiv a zdravotní péče, Oddělení biologické standardizace, síť OMCL a zdravotní péče, Rada Evropy, Štrasburk, Francie

Catherine Milne, Michael Wierer a Laurent Mallet

2. Paul-Ehrlich-Institut, Spolkový institut pro vakcíny a biomedicínu, Langen, Německo

Ralf Wagner

3. Francouzská národní agentura pro bezpečnost léčiv a zdravotních produktů (ANSM), Divize laboratorních kontrol, Lyon, Francie

François Cano

4. Nizozemský národní institut pro veřejné zdraví a životní prostředí, Centrum pro ochranu zdraví (GZB), Bilthoven, Nizozemsko

Martijn Bruysters

5. Sciensano, vědecké ředitelství pro biologická zdravotní rizika, kvalita služeb vakcín a krevních produktů, Brusel, Belgie

Geneviève Waeterloos

6. Rakouský federální úřad pro bezpečnost ve zdravotnictví, Rakouská agentura pro zdraví a bezpečnost potravin, Vídeň, Rakousko

Dieter Pullirsch

Příspěvky

CM koordinoval a společně s RW, LM, FC a MB navrhl a napsal části rukopisu a přispěl daty do článku. GW, DP a MW přispěly k návrhu a poskytly data a komentáře. Všichni autoři oficiálně zkontrolovali a schválili text a přijímají odpovědnost za jeho závěry.

Odpovídající autor

Korespondence Catherine Milne .

Etická prohlášení

Konkurenční zájmy

Autoři neuvádějí žádné konkurenční zájmy.

Dodatečné informace

Poznámka vydavatele Springer Nature zůstává neutrální, pokud jde o jurisdikční nároky v publikovaných mapách a institucionálních přidruženích.

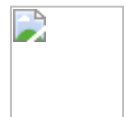
Práva a oprávnění

Otevřený přístup Tento článek je licencován pod mezinárodní licenci Creative Commons Attribution 4.0, která umožňuje použití, sdílení, adaptaci, distribuci a reprodukci na jakémkoli médiu nebo formátu, pokud uvedete příslušné jméno původního autora (autorů) a zdroje, uveďte odkaz na licenci Creative Commons a uveďte, zda

byly provedeny změny. Obrázky nebo jiný materiál třetích stran v tomto článku jsou zahrnuty v licenci Creative Commons k článku, pokud není uvedeno jinak v kreditní hranici k materiálu. Pokud materiál není zahrnut v licenci Creative Commons článku a vaše zamýšlené použití není povoleno zákonnými předpisy nebo překračuje povolené použití, budete muset získat povolení přímo od držitele autorských práv. Chcete-li zobrazit kopii této licence, navštivte <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> .

Dotisky a oprávnění

O tomto článku



Citujte tento článek

Milne, C., Wagner, R., Cano, F. a kol. Nezávislá kontrola vakcín proti COVID-19 oficiálním kontrolním úřadem EU pro vydání šarže: výzvy, silné stránky a úspěchy. *npj Vaccines* 8 , 22 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41541-023-00617-x>

Stáhnout citaci ↓

- Přijato 20. září 2022
- Přijato 27. ledna 2023
- Publikováno 23. února 2023
- DOI (identifikátor digitálních objektů) <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00617-x>

Sdílejte tento článek

Každý, s kým sdělíte následující odkaz, bude moci číst tento obsah:

Poskytuje iniciativa Springer Nature SharedIt pro sdílení obsahu

Předměty

