

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200975

Godkendelse af en vaccine under en pandemi

Kirstine Moll Harboe & Nikolai Constantin Brun

Lægemiddelstyrelsen

Ugeskr Læger 2021;183:V12200975

Vi er midt i en historisk coronapandemi med store sundhedsmæssige, sociale og økonomiske konsekvenser verden over. Danmark, Europa og verden har behov for effektive, sikre og ikke mindst *godkendte* coronavacciner, så vi kan få hverdagen tilbage. Der er en global efterspørgsel og behov for mange milliarder vaccinedoser. En ny vaccine skal ligesom alle andre lægemidler godkendes af myndighederne, og der skal gives en markedsføringstilladelse. Et lægemiddel må kun sælges og udleveres, hvis der foreligger en markedsføringstilladelse udstedt af Lægemiddelstyrelsen eller EU-Kommissionen. Der er ikke mulighed for en *nødautorisation* i den europæiske lovgivning, men enkelte medlemsstater kan vælge at gå enegang og med hjemmel i national lovgivning udstede en nødautorisation svarende til den nødautorisationsproces, som Storbritannien, USA og Canada har anvendt. I EU har medlemsstaterne i en slags musketer-ed aftalt at vente med at anvende coronavacciner, til der er udstedt en (betinget) europæisk markedsføringstilladelse med deraf følgende mere grundig evalueringsproces, end der foretages ved nødautorisationerne. En lang godkendelsesproces kan være en udfordring for sammenholdet.

HOVEDBUDSKABER

- Godkendelse af nye lægemidler og vacciner i EU tager normalt omkring et år.
- Coronapandemien har udløst et behov for en hurtig og fleksibel godkendelsesproces.
- Det Europæiske Lægemiddelagentur har iværksat en række tiltag for at imødekomme behovet for hurtig, grundig og konsistent vurdering af nye lægemidler mod corona.

I skrivende stund er to mRNA-vacciner fra hhv. BioNTech/Pfizer og Moderna og en virusvektorbaccine fra AstraZeneca betinget godkendt af EU, og flere coronavacciner er på vej. Den første vaccine blev godkendt i december 2020. Men hvordan har det kunnet gå så stærkt? Er der blevet skåret vigtige hjørner væk af den ellers så grundige godkendelse? I denne artikel vil vi beskrive, hvordan det europæiske godkendelsessystem er blevet effektiviseret og tilpasset for at løse den store opgave, det er at få evalueret og godkendt coronavacciner på kortest mulig tid uden at gå på kompromis med kvaliteten.

DEN ALMINDELIGE GODKENDELSESPROCEDURE

For at få en markedsføringstilladelse skal et lægemiddelfirma over for myndighederne dokumentere, at dets lægemiddel er effektivt, sikkert og af høj kvalitet. De regulatoriske krav i til dokumentationen er tidligere beskrevet [1].

Man kan få en markedsføringstilladelse til et lægemiddel på tre forskellige måder: nationalt, i flere EU-lande på én gang eller centralt, dvs. markedsføringstilladelse i alle EU-lande på én gang [2]. Det er Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), der koordinerer samarbejdet med at godkende de lægemidler, der bliver godkendt i alle EU-lande på én gang i den såkaldte centrale procedure.

En række lægemidler skal godkendes under den centrale procedure. Det gælder f.eks. nye lægemidler til behandling af cancer og diabetes, lægemidler til behandling af sjældne sygdomme og bioteknologisk fremstillede lægemidler [1]. De fleste coronavacciner er fremstillet ved hjælp af rekombinant genteknologi, og den centrale procedure er derfor obligatorisk.

Komitéer og arbejdsgrupper

EMA har en række komitéer og arbejdsgrupper med eksperter fra EU's medlemslande, der alle har en rolle i lægemiddelgodkendelse og særligt i vaccinesammenhæng. Først og fremmest er der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), der er øverstansvarlig for den faglige vurdering af lægemidler. EMA har desuden en række arbejdsgrupper med eksperter primært fra de nationale lægemiddelagenter, men også eksterne eksperter inklusive klinikere til at rådgive CHMP. De arbejdsgrupper, der er mest involveret i udvikling og vurdering af vacciner er Scientific Advice Working Party, Vaccine Working Party, Biologics Working Party, Infectious Disease Working Party og Safety Working Party.

I forbindelse med coronapandemien har EMA aktiveret Health Threat Plan, der indeholder en række regulatoriske initiativer, der kan tages i anvendelse for at kunne håndtere en alvorlig trussel mod folkesundheden i EU. For at sikre overblik, konsistens og tempo var et af initiativerne at nedsætte COVID-19 EMA pandemic Task Force (ETF). ETF er en EMA-ledet hurtigtarbejdende arbejdsgruppe, der mødes virtuelt fast flere gange om ugen. ETF består af medlemmer og eksperter fra EMA's komitéer og working parties samt eksterne interessenter, f.eks. fra WHO og European Centre for Disease Control. ETF er involveret i alt coronarelateret arbejde i EMA herunder vurdering af, om et lovende lægemiddel skal indstilles til en hurtig evaluering mhp. godkendelse, det såkaldte rolling review. Et lægemiddel kan f.eks. anses for at være lovende, hvis der fra dyreforsøg er solide data, der bekræfter virkningsmekanismen, tidlige kliniske forsøg med gode resultater og en realistisk plan for at sikre lægemidlets kvalitet ved kommerciel produktion. ETF referer til CHMP, der i sidste ende skal godkende lægemidlerne. Der er strenge krav til medlemmernes habilitet. F.eks. må de ikke have deltaget i arbejdet med de offentlige udbud, der skal sikre tilgængelighed af vacciner forud for godkendelse. Dette kan synes irrationelt og spild af ressourcer, men den fordel, der kan være i at have tidligt kendskab til en vaccines virkningsmekanisme, udviklingsprogram og de forventede kliniske resultater, opvejer ikke risikoen for kritik af interessekonflikter. F.eks. hvis en vaccine, der er forudbestilt i mange doser, bliver indstillet til rolling review eller godkendelse.

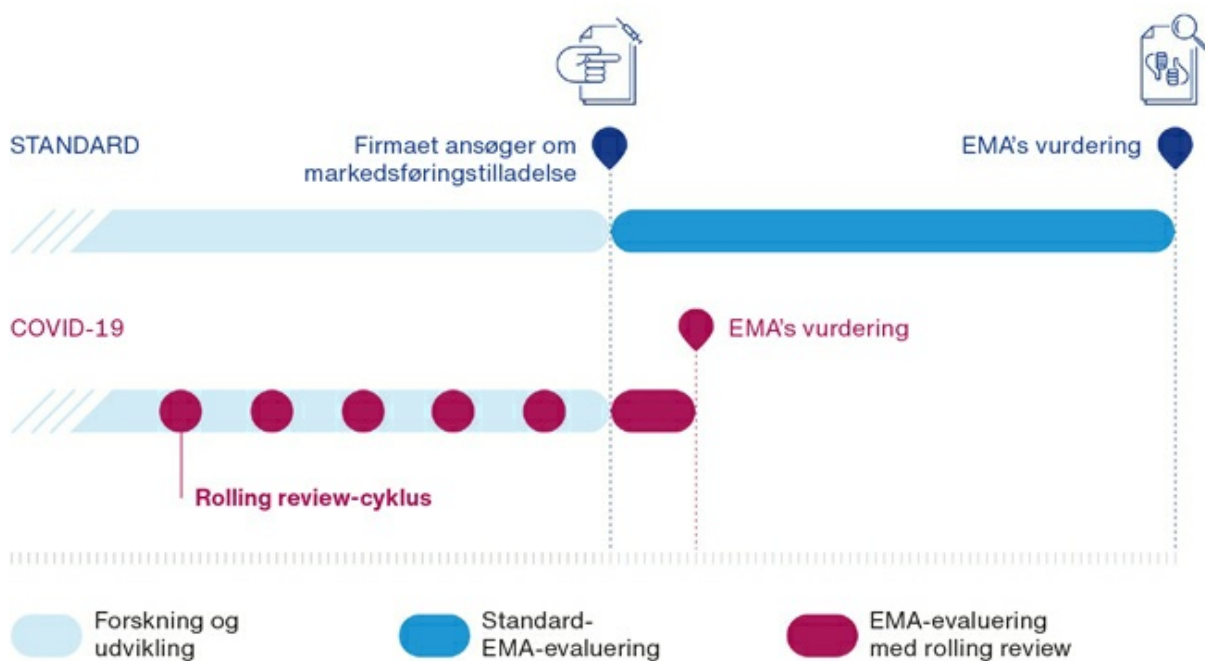
Scientific advice

I forbindelse med COVID-19-pandemien er der etableret en proces med hurtigt effektueret videnskabelig rådgivning (rapid scientific advice). Et lægemiddelfirma har normalt mulighed for at bede CHMP om rådgivning, mht. hvilke videnskabelige og regulatoriske krav det skal opfylde for at få et lægemiddel godkendt, før det søger om en markedsføringstilladelse, et såkaldt scientific advice. Firmaet stiller konkrete spørgsmål om udviklingsprogrammet, f.eks. om design af de planlagte kliniske studier, de statistiske analyser, om de valgte kliniske endepunkter, og om der er tilstrækkeligt med patienter til at vurdere sikkerhedsprofilen. Et normalt scientific advice tager 40-70 dage. Et rapid scientific advice er mere fleksibelt mht. deadlines og formkrav. Rådgivningen er gratis, og sagsbehandlingstiden er på 20 dage. Det er igen ETF, som prioriterer hvilke lægemidler der kan få hurtig videnskabelig rådgivning.

Rolling review

EMA har introduceret en løbende vurdering eller rolling review som et regulatorisk værktøj til at accelerere godkendelsesprocessen for lovende lægemidler og vacciner mod COVID-19 (Figur 1) [4]. Lægemidler i rolling review følger ikke en fast tidsplan. Firmaet indsender data til vurdering i mindre portioner, efterhånden som studierne bliver færdige, og som produktionen opskales. Det kan være information om fremstillingsprocessen i den første indsendelse, senere studierapporter fra de færdige dyrestudier og endelig de kliniske data, efterhånden som studierne er fuldt rekrutteret, og der kommer resultater fra de første planlagte interimanalyser. Der kan også blive indsendt immunogenicitetsdata for effekten af vaccinen over for nye mutationer. Der er en tæt dialog mellem firma, EMA og rapportører for at optimere indsendelserne, f.eks. hvilke tabeller og skemaer firmaet skal vedlægge som dokumentation. Det letter arbejdet for de to rapportørteam, der skal gennemgå ansøgningen, og reducerer formentlig antallet af opklarende spørgsmål, der er behov for at stille. EMA laver en tidsplan, som skal godkendes af begge rapportører. På den måde kan rapportører forsøge at prioritere opgaven og de fornødne ressourcer, der skal til for at lave en hurtigere vurdering med global bevågenhed, uden at gå på kompromis med kvaliteten. For hver indsendelse har de to rapportører ca. to uger til at lave en vurdering og til at blive enige om, hvilke spørgsmål der skal stilles til firmaet. ETF fungerer som en ekstra peerreviewer og følger tæt med i de forskellige procedurer, der løber parallelt. Det sikrer konsistens i beslutningerne. De regulatoriske krav er uændrede, og alle regulatoriske guidelines er som udgangspunkt gældende.

FIGUR 1 Almindelig godkendelsesprocedure vs. rolling review af COVID-19-vacciner. Anvendt efter aftale med EMA



For de første vacciner er tidsplanerne blevet udfordret, og de vacciner, der er blevet godkendt på nuværende tidspunkt, er blevet det hurtigere end først planlagt takket være en helt ekstraordinær arbejdsindsats fra alle lande i det europæiske netværk af assessorer.

Efter de første rolling review af de indsendte data indsender firmaet den endelige ansøgning, når der samlet set er tilstrækkelig dokumentation til en godkendelse.

GODKENDELSE AF NYE LÆGEMIDLER

Vurderingen af lægemidler foregår i CHMP i et tæt samarbejde mellem EU-landene. Processen er beskrevet tidligere [2]. For hvert nyt lægemiddel udnævnes to lande til at være rapportør og korrapportør, og et tredje land udnævnes til peerreviewer. Firmaet indsender hele den samlede dokumentation i ansøgningen, dvs. alle data og studierapporter for den farmaceutiske kvalitet, de nonkliniske studier, klinisk farmakologi og de kliniske studier, der dokumenterer lægemidlets effekt og sikkerhed. Firmaet skal også indsende en risk management plan. Dette gælder også for coronavaccinerne.

CHMP laver en samlet vurdering af balancen mellem lægemidlets fordele og ulemper, og først når benefit-risk-balancen er positiv, kan lægemidlet indstilles til godkendelse. Det er i sidste end EU-Kommissionen, der udsteder markedsføringstilladelsen [3].

Undervejs udarbejder de to rapportører overviewet i ét dokument. Overviewet er et levende arbejdsdokument, der bliver opdateret i takt med, at firmaet besvarer spørgsmål og evt. indsender supplerende data. Overviewet danner grundlag for den offentlige vurderingsrapport, European Public Assessment Report (EPAR), der bliver offentliggjort, når lægemidlet er godkendt – eller afvist. Man kan finde alle EPAR'er på EMA's hjemmeside – også EPAR'er for de godkendte coronavacciner.

I en almindelig godkendelsesprocedure har myndighederne 210 dage til at vurdere ansøgningen, opdelt i mindre portioner med en mellemtid indimellem, hvor firmaet besvarer spørgsmål. Det tager typisk et år, fra en ansøgning bliver sendt ind, til et nyt lægemiddel bliver godkendt. For coronavaccinerne har det indtil nu taget ca. to måneder fra den første indsendelse til godkendelse.

Betinget godkendelse

For at få en fuld godkendelse af en vaccine kræves der som regel studier af 1-2 års varighed med opfølgning af effekt og bivirkninger. I en situation som under den igangværende coronapandemi ville det være med betydelige konsekvenser for folkesundheden og ude af proportioner, hvis man ventede i to år med en godkendelse. En betinget godkendelse kan gives på baggrund af begrænsede data, der normalt ikke ville være tilstrækkelige til en fuld godkendelse [1]. Det kan f.eks. være på baggrund af et ukontrolleret enkeltarmsstudie, hvor der er indikationer på en betydelig klinisk effekt, eller hvis der endnu ikke er langtidsdata og derfor usikkerhed om langtidseffekter og -bivirkninger, som det er gældende for coronavaccinerne. Her er de fleste forsøgspersoner fra fase 3-studierne fulgt i 2-3 måneder, og det er endnu ikke muligt at konkludere, hvor længe vaccinerne beskytter, eller om der mod forventning er sjældne bivirkninger, der først kommer til udtryk lang tid efter vaccination. De første coronavacciner har fået en betinget godkendelse.

Det er en forudsætning for en betinget godkendelse, at det drejer sig om et lægemiddel mod en sygdom, hvor der er et såkaldt unmet medical need [5]. Da der er et enormt behov for coronavacciner, som enkelte producenter ikke kan dække alene, er der fortsat et unmet medical need for coronavacciner. En betinget godkendelse kan også kun komme på tale, hvis benefit-risk-balancen er positiv, hvis lægemidlet er til en alvorlig eller dødelig sygdom, eller hvis lægemidlet skal anvendes i en krisesituation. I en betinget godkendelse skal firmaet bekræfte – og bliver forpligtet til – at indsende data til at supplere ansøgningen inden for en aftalt tidsperiode, såkaldte specific obligations.

Hvis et lægemiddel ikke kan få en betinget godkendelse – hvis kliniske studier ikke er mulige af etiske årsager eller ved meget sjældne sygdomme – kan CHMP give en godkendelse under helt særlige omstændigheder f.eks. på baggrund af virkningsmekanismen og nonkliniske data. Koppevaccinen Imvanex har sådan en godkendelse.

KONKLUSION

Den tid, de regulatoriske myndigheder bruger på at vurdere en coronavaccine og udstede en betinget godkendelse, er reduceret kraftigt. Data bliver vurderet løbende, som de bliver genereret, og firmaerne kan få råd og vejledning om de regulatoriske krav. Tre coronavacciner har efter en grundig vurdering i CHMP opnået betinget godkendelse, og flere er på vej.

Korrespondance *Kirstine Moll Harboe*. E-mail: kmh@dkma.dk

Antaget 16. februar 2021

Publiceret på Ugeskriftet.dk 8. marts 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer Findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200975

SUMMARY

Vaccine approval during an epidemic

Kirstine Moll Harboe & Nikolai Constantin Brun

Ugeskr Læger 2021;183:V12200975

Efficacious and safe vaccines are important tools in handling the corona pandemic. As summarised in this review, the European approval system has undergone a tuning, streamlining and increase in efficiency in order to be able to quickly evaluate and hopefully approve corona vaccines, without compromising the assessment quality.

REFERENCER

1. Ainsworth MA, Sarac SB. Krav til dokumentation ved godkendelse af nye lægemidler. Ugeskr Læger 2019;181:V10180678.
2. Ainsworth MA, Sarac SB. Administrative procedurer ved godkendelse af nye lægemidler. Ugeskr Læger 2019;181:V10180677.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation> (26. feb 2021).
4. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19> (26. feb 2021).
5. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> (26. feb 2021).