

## **Anexa 1. Informații platforme de vaccinare anti-COVID 19**

Este unanim acceptat că dezvoltarea, producția și distribuirea rapidă a unuia sau mai multor vaccinuri împotriva COVID-19 vor fi esențiale pentru controlul pandemiei, protejarea sistemelor de sănătate, reducerea morbidității și mortalității, precum și relansarea economiilor globale. România s-a alăturat strategiei Comisiei Europene ce constă în crearea unui portofoliu format din potențiale vaccinuri a căror dezvoltare se bazează pe platforme diferite, pentru a asigura șanse cât mai mari de a avea disponibil cel puțin un vaccin în decurs de 12-18 luni fără a compromite profilul de siguranță, calitatea sau eficacitatea. În momentul de față sunt deja mai mult de 200 de candidați de vaccin în dezvoltare cu peste 40 în studii clinice și 10 la începutul studiilor clinice de fază 3.

Dezvoltarea rapidă de vaccinuri în această perioadă se bazează atât pe platformele clasice cu profil de siguranță și eficacitate cunoscut din vasta experiență în lupta cu alte maladii virale și bacteriene, cât și pe platforme ce, deși încă neutilizate până acum pe oameni, permit elaborarea și producția mult mai rapidă a candidaților vaccinali.

Experiența anterioară cu SARS și MERS a permis acumularea unei cantități mari de informații legate de biologia coronavirusurilor și de răspunsul imun la acestea. Totuși, în momentul de față, încă nu sunt cunoscuți parametrii imuni corelați cu protecția în cazul SARS-Cov-2, așa că, majoritatea studiilor urmăresc dezvoltarea unui răspuns imun cât mai vast (anticorpi, anticorpi neutralizanți - ce pot bloca legarea virusului de celule, răspuns prin limfocite T helper și citotoxice ce pot conduce la eliminarea celulelor infectate, etc.). Este astfel dificilă compararea eficienței vaccinurilor dezvoltate pe platforme diferite înaintea studiilor clinice de fază III în care să fie observat direct efectul de protecție pe un număr mare de oameni.

Platformele majore de dezvoltare a vaccinurilor utilizate în răspunsul la actuala situație pandemică:

### **1. Virus întreg inactivat sau atenuat:**

Marea majoritate a vaccinurilor umane utilizate până acum se bazează pe virusuri atenuate sau inactivate (exemple clasice: Vaccin antigripal, rujeola, febra galbenă, hepatita A, etc). Vaccinul este produs din virus crescut pe linii celulare și ulterior inactivat prin diverse metode fizico-chimice pentru a nu mai fi infecțios. Deși bine cunoscută, platforma presupune cultivarea în cantități mari a unui virus cu grad mare de infecțiozitate, punând probleme în privința numărului de doze disponibile cât și riscuri de biosecuritate majore.

Avantajul este că răspunsul imun este similar cu cel datorat infecției naturale fiind favorizate atât mecanismele de răspuns umoral (anticorpi) cât și celular (limfocitar).

În momentul de față există 3 vaccinuri bazate pe SARS-Cov-2 inactivat în faza 3 de dezvoltare clinică, de la producători din China. Încă nu există negocieri avansate la nivelul CE pentru achiziția acestor vaccinuri.

## **2. Vaccinuri subunitare:**

Proteine sau fragmente de proteine virale considerate relevante sunt produse în sisteme alternative de expresie (celule mamaliene sau de insecte, drojdii, bacterii), purificate și administrate în general în combinație cu un adjuvant (pentru a direcționa răspunsul imun și către mecanisme celulare în vederea completării profilului de răspuns majoritar în anticorpi). Deși deja utilizată pentru vaccinări umane (ex. vaccinul antigripal, anti-hepatita B, anti-HPV, etc.), o asemenea platformă presupune etape dificile de optimizare a expresiei, renaturării și purificării ce întârzie dezvoltarea vaccinului în fazele inițiale.

Avantajele sunt ca odată pusă la punct, scalarea producției pe o astfel de platformă permite obținerea rapidă a unui număr mare de doze (în special ținând cont de multiplele facilități de producție disponibile pentru o asemenea tehnologie) și ca reactogenicitatea este mai redusă la astfel de produse.

Comisia Europeană a încheiat un contract cu Sanofi/GSK pentru vaccinul dezvoltat de aceștia (proteina Spike întregă, produsă în celule de insecte, adjuvantată cu AF03 sau AS03). Atât sistemul de expresie cât și unul dintre adjuvanți (AS03) au fost deja utilizați în vaccinuri umane (antigripal sezonier și pandemic).

Vaccinul se află în studiu clinic de fază 1/2.

## **3. Vectori virali non-replicativi:**

Diverse virusuri (adenovirusuri, virus rujeolos, etc.) modificate încât să nu se poată reproduce în organismul uman în care sunt introduse gene pentru antigenul urmărit. Ajuns în celulele de la locul inoculării sau ganglioni limfatici virusul livrează bagajul genetic conducând la producerea antigenului. Prin faptul că antigenul este produs chiar de către celulele organismului, mecanismele de generare a răspunsului imun sunt mult mai apropiate de cele induse în urma infecției naturale decât în cazul vaccinurilor subunitare și favorizează apariția unui răspuns celular. Pe de altă parte, reactogenicitatea poate fi mai mare, dar tolerabilă. Platforma permite adaptarea rapidă la patogeni diferiți prin introducerea genelor relevante într-un vector deja cunoscut.

Comisia Europeană a încheiat un contract cu Johnson & Johnson pentru un vaccin bazat pe adenovirus 26 deficient în replicare, codificând proteina Spike întregă a SARS-Cov-2. Platforma este cea folosită de JJ pentru singurul vaccin cu vector adenoviral aprobat european pentru uz uman (Ebola).

Comisia Europeană a încheiat un contract cu AstraZeneca pentru furnizarea a 300 milioane de doze din vaccinul lor bazat pe un adenovirus de cimpanzeu,

deficient in replicare, codificand proteina Spike.

Ambele produse sunt in studii clinice de faza 3.

#### **4. Vaccinuri bazate pe ARN-mesager:**

Vaccinurile constau in ARNm codificând pentru proteine virale întregi sau fragmente ale acestora, încapsulate in vezicule lipidice pentru a favoriza livrarea in celule. Similar cu vaccinurile adenovirale, antigenul este exprimat intr-un context ce seamănă mai mult cu infecția naturala si favorizează apariția unui răspuns celular.

Platforma permite dezvoltarea foarte rapida a candidaților vaccinali (ARNm este produs prin metode sintetice), dar nu a generat pana acum un vaccin aprobat pentru uz uman. Răspunsul imun la ARN si la lipidele purtătoare conduce, pentru multi candidați, la o reactogenicitate mai mare, dar de scurta durata si tolerabila in studiile clinice de pana acum.

Dintre producătorii majori cu vaccinuri in dezvoltare pe aceasta platforma Comisia Europeana se afla in negocieri avansate cu CureVac, BioNTech/Pfizer si Moderna, primul fiind in studii clinice de faza 2 si ultimele 2 in studii clinice de faza 3.

În timp ce vaccinarea reprezinta cea mai fezabilă strategie de a ieși din situația actuala generata de pandemia COVID-19, siguranța cetățenilor este prioritara. Comisia Europeana nu va face niciun compromis și nici derogări în privința furnizării informațiilor necesare pentru stabilirea siguranței și eficacității unui produs sau în privința timpului necesar pentru a dovedi aceste lucruri în studiile clinice.

Siguranța este o cerință fundamentală pentru orice vaccin ce va ajunge pe piața UE. Înainte de a fi disponibil pentru achiziție și utilizare, orice candidat de vaccin COVID-19 va trebui sa satisfacă toate criteriile științifice in privința siguranței, eficacității și calității stabilite de Agenția Europeana a Medicamentelor pentru a primi autorizația de punere pe piața. Este cert ca, în cazul detectării unor efecte adverse severe, vaccinul nu va fi disponibil pentru utilizare în UE.

In plus, sub legislația UE in privința farmacovigilentei, toate vaccinurile vor fi atent monitorizate și ulterior obținerii autorizației de punere pe piata.

Comisia își menține angajamentul de a investi într-un portofoliu divers și cuprinzător de potențiale vaccinuri dezvoltate pe tehnologii și platforme diferite, pentru a asigura, cu probabilitatea cea mai mare, obținerea unui vaccin sigur și eficace, necesar pentru a încheia aceasta criza sanitara fără precedent.