

Regulativni zahtjevi za odobravanje cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Europskoj uniji

Ćurković, Tea

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:018631>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Tea Ćurković

**REGULATIVNI ZAHTJEVI ZA ODOBRAVANJE CJEPIVA PROTIV
BOLESTI COVID-19 U EUROPSKOJ UNIJI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada 1: izv. prof. sc. Ivan Pepić

Mentor rada 2: doc. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce

Specijalistički rad obranjen je dana 17. svibnja 2022. godine u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. sc. Ivan Pepić
2. prof. dr. sc. Vesna Bačić-Vrca
3. izv. prof. dr. sc. Krunoslav Capak, prim. dr. med. spec.

Rad ima 47 listova.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova i izrađen je u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. sc. Ivana Pepića i doc. dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce.

Iskreno zahvaljujem svojim mentorima izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću i doc. dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce te svojim roditeljima na pruženoj pomoći i posvećenom vremenu te uputama i savjetima tijekom pisanja ovoga rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je detaljnije objasniti ulogu nadležnih institucija, postupke i vrste davanja odobrenja za cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Hipoteze istraživanja temelje se na utvrđenim propisima i postupcima nadležnih institucija u Europskoj uniji kako bi se čim prije proizveli i odobrili lijekovi i cjepiva protiv bolesti COVID-19 u svrhu sprječavanja širenja bolesti. Također, prate se i načini i posljedice cijepljenja na nivou Europske unije kako bi se skupilo što više informacija o bolesti COVID-19.

Materijali i metode

Provedeno je detaljno istraživanje postojeće literature i svih službeno dostupnih podataka koja se odnose na odobravanje cjepiva unutar Europske unije, s posebnim naglaskom na ubrzani postupak davanja odobrenja. U svrhu boljeg razumijevanja potrebe za hitnim odobrenjem cjepiva, također je istražena odobrena i dostupna literatura koja se odnosi na porijeklo i nastanak bolesti COVID-19. Ovaj dio istraživanja proveden je pretraživanjem objavljenih zakona, uredbi i pravilnika na stranicama Europske agencije za lijekove (EMA), Europske komisije (EK), Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo kao i akreditiranih baza podataka npr. ScienceDirect, PubMed, Elsevier koristeći sljedeće pojmove: COVID-19, koronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19 cjepivo i sl. Nadalje, pojašnjene su razlike

odobrenih cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Europskoj uniji iz regulativne perspektive kao i predložene strategije i plan distribucije istih.

Rezultati

Ovo istraživanje osigurava detaljan uvid u stroge zahtjeve farmaceutske kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti kako bi se odobrilo cjepivo protiv bolesti COVID-19 po ubrzanom postupku u svrhu sprečavanje daljnjeg širenja zaraze. Također, istraživanje je prikazalo i analiziralo najnovije prikupljene podatke o odobrenim cjepivima te daljnje korake regulativnih institucija u Europskoj uniji.

Zaključak

Trenutačno pandemijsko širenje bolesti COVID-19 predstavlja globalnu krizu s velikim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. Stoga je bilo potrebno uložiti iznimne napore u razvoj i proučavanje cjepiva protiv bolesti COVID-19 kako bi učinkovita cjepiva ispunila zahtjeve za ishođenje odobrenja i bila što prije dostupna. Trenutno su u Europskoj uniji odobrena sljedeća cjepiva protiv bolesti COVID-19 različitih proizvođača: Comirnaty, Spikevax (prijašnji naziv: COVID-19 Vaccine Moderna), Vaxzevria (prijašnji naziv: COVID-19 Vaccine AstraZeneca) i COVID-19 Vaccine Janssen. Također, nastavno na dogovorene strategije i plan cijepljenja u Europskoj uniji, EMA prikuplja sve nuspojave odobrenih cjepiva, dok Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti prati učinkovitost cjepiva protiv bolesti COVID-19. Time

se omogućuje identifikacija i procjena novih informacija kojima se osigurava otkrivanje potencijalnih rizika te njihove prevencije.

SUMMARY

Objectives

The aim of the study is to explain in more detail the role of competent institutions, procedures and marketing authorisation types for COVID-19 vaccines. The research hypotheses are based on the established rules and procedures of the competent institutions in the European Union in order to produce and approve COVID-19 medicinal products and vaccines as soon as possible to prevent the spread of disease. The vaccination administration and consequences of vaccination at the level of the European Union are also monitored to gather as much information as possible about COVID-19.

Material and Methods

Detailed study of the existing literature and any officially available data concerning the vaccine authorisations within the European Union has been carried out, with a particular focus on the conditional marketing authorisation procedure. For the purposes of a better understanding of the need for an urgent fast-track vaccine approvals, the approved and available literature relating to the origin and emergence of COVID-19 disease has also been investigated. This part of the research was carried out by searching published laws, regulations and ordinances on the pages of the European Medicines Agency (EMA), the European Commission (EC), the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED), the Croatian Public Health Agency as well as accredited databases, e.g. ScienceDirect, PubMed, Elsevier using the following terms: COVID-19 disease, coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19 vaccine, etc. Furthermore, the

differences of the approved COVID-19 vaccines in European Union from the regulatory perspective and the proposed strategies and the distribution plan have been clarified.

Results

This research provides a detailed insight into the strict pharmaceutical quality requirements, safety and efficacy requirements in order to approve COVID-19 vaccines following urgent fast-track vaccine approvals procedures to prevent further contagion spread. The research also presented and analysed the most recent data about approved vaccines and further steps of the regulatory institutions in the European Union.

Conclusion

The current pandemic COVID-19 disease spread is a global crisis with a major health, social and economic impact. Therefore, it was necessary to make exceptional efforts to study and develop vaccines against COVID-19 in order to meet the requirements for marketing authorisation and availability as soon as possible. The following COVID-19 vaccines of different producers are currently authorised in the European Union: Comirnaty, Spikevax (previous product name: COVID-19 Vaccine Moderna), Vaxzevria and COVID-19 Vaccine Janssen. In addition, following the agreed strategy and vaccination plan in the European Union, the EMA shall collect all side effects of authorised vaccines, while the European Centre for Disease Prevention and Control shall monitor the efficacy of COVID-19 vaccines. Above written enables identification and assessment of new information to ensure the detection of potential risks and their prevention.

SADRŽAJ

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 1 |
| 1.1. Porijeklo i širenje koronavirusa SARS-CoV-2..... | 2 |
| 1.2. Simptomi bolesti COVID-19 | 4 |
| 1.3. Struktura koronavirusa SARS-CoV-2..... | 5 |
| 1.4. Preporuke i cjepiva | 7 |
| 1.5. Trenutačna situacija u Europskoj uniji..... | 10 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 11 |
| 3. MATERIJALI I METODE – Sustavni pregled saznanja o temi | 13 |
| 3.1. Kako djeluju cjepiva protiv bolesti COVID-19..... | 15 |
| 3.2. Razvoj i odobrenje cjepiva protiv bolesti COVID-19..... | 15 |
| 3.3. Postupna ocjena (engl. <i>Rolling review</i>)..... | 20 |
| 3.4. Uvjetno odobrenje..... | 23 |
| 3.5. Praćenje sigurnosti i učinkovitosti cjepiva protiv bolesti COVID-19 | 25 |
| 3.6. Transparentnost..... | 27 |
| 3.7. Cjepiva protiv bolesti COVID-19 odobrena za primjenu u Europskoj uniji i razlike.. | 29 |
| 4. RASPRAVA..... | 33 |
| 5. ZAKLJUČAK | 38 |

| | |
|----------------------------|-----------|
| 6. LITERATURA | 40 |
| 7. ŽIVOTOPIS | 46 |

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Novi koronavirus je novi soj koronavirusa koji do sada nije bio otkriven kod ljudi, a koji napada ljudski respiracijski sustav. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*) ga je nazvala SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2*), a bolest koju uzrokuje COVID-19. U prosincu 2019. godine uočeno je grupiranje oboljelih od upale pluća u gradu Vuhanu, provincije Hubei u Kini. Oboljeli su razvili simptome povišene tjelesne temperature i otežanog disanja. Prema raspoloživim podacima, prvi slučaj razvio je simptome 8. prosinca 2019 (1).

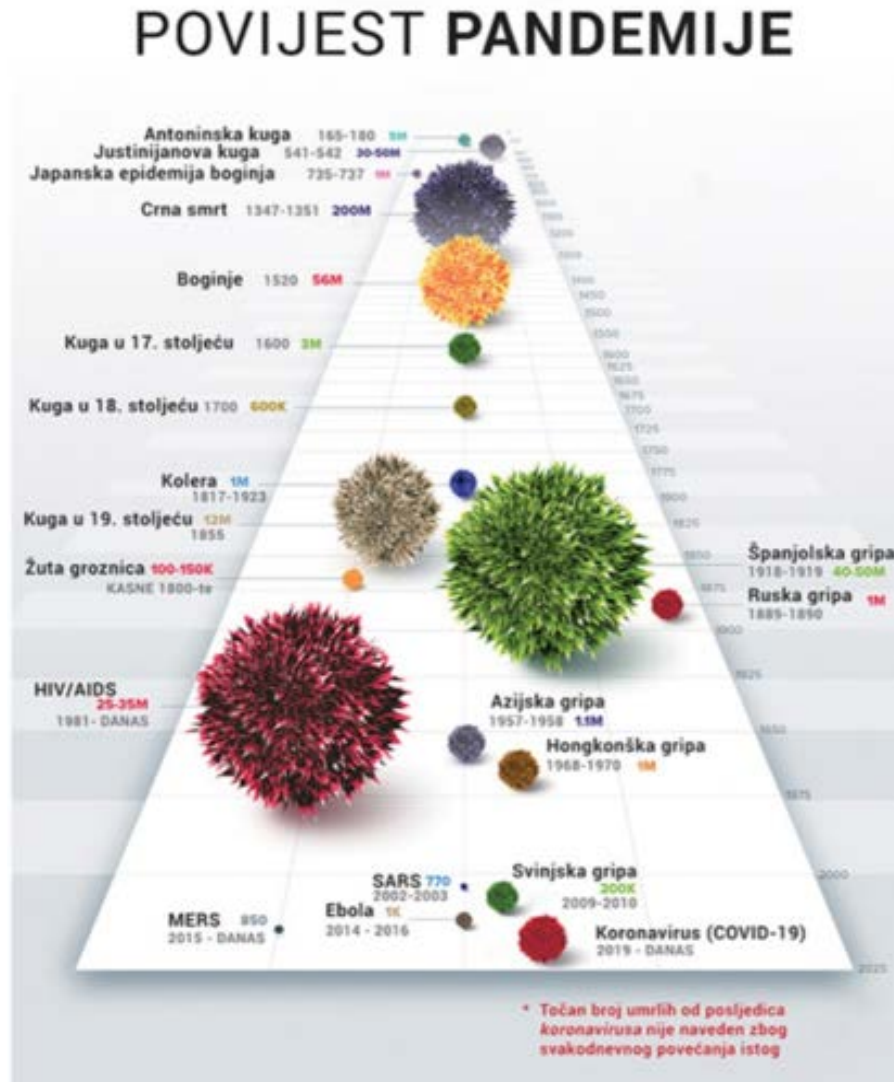
Ubrzo nakon prve pojave bolesti COVID-19 u kineskom gradu Vuhanu (studeni, 2019.), WHO ga proglašava javno zdravstvenom ugrozom međunarodnog značenja (engl. *Public Health Emergency of International Concern – PHEIC*), a 11. ožujka 2020. i pandemijom. U trenutku izrade ovog specijalističkog rada (studeni, 2021. godine) službeno je u svijetu 248,46 milijuna ljudi oboljelih od bolesti COVID-19, uključujući 5,02 milijuna preminulih (2).

Trenutačno pandemijsko širenje bolesti COVID-19 predstavlja globalnu krizu s velikim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. Stoga su uloženi iznimni naponi u razvoj i proučavanje cjepiva protiv bolesti COVID-19 kako bi učinkovita cjepiva ispunila zahtjeve za ishodenje odobrenja i bila što prije dostupna u svrhu što bržeg sprječavanja širenja bolesti COVID-19.

1.1. Porijeklo i širenje koronavirusa SARS-CoV-2

Trenutno su ljudi diljem svijeta zaraženi koronavirusom SARS-CoV-2, što je peta svjetska pandemija nakon pandemije gripe 1918. godine. Slika 1. prikaz je svih dosadašnjih pandemija s naglaskom na posljednje četiri: španjolske gripe 1918. (H1N1), 1957. azijske gripe (H2N2), 1968.

hongkonške gripe (H3N2) i 2009. pandemije (H1N1), koje su zajedno uzrokovale procijenjenih 50 milijuna, 1,5 milijuna, 1 milijun i 300 000 ljudskih smrti (3).



Slika 1. Kronološki prikaz i ostale pandemije u svijetu kroz povijest kao i broj umrlih od istih (prilagođeno prema literaturnom navodu 4).

Do sada možemo pratiti prvo izvješće i kasniju epidemiju iz skupine novih slučajeva upale pluća kod ljudi u gradu Vuhan, Kina, od kraja prosinca 2019. godine. Najraniji datum pojave simptoma bio je 1. prosinca 2019. godine. Simptomatologija ovih pacijenata, uključujući groznicu,

malaksalost, suhi kašalj i dispneju dijagnosticirani su kao virusna upala pluća. U početku je bolest bila nazvana „Vuhan pneumonija“ zbog područja i simptoma upale pluća. Rezultati sekvenciranja cijelog genoma pokazali su da je uzročnik novi koronavirus. Stoga je ovaj virus sedmi član obitelji koronavirusa koji je zarazio ljude. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*) privremeno je 12. siječnja 2020. godine proglasila novi virus „2019 novi koronavirus“ (2019-nCoV), a zatim je 12. veljače 2020. godine službeno nazvala ovu zaraznu bolest „bolest koronavirus 2019“ ili kraće bolesti COVID-19. Kasnije je Međunarodni odbor za taksonomiju virusa (engl. *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*) na temelju filogenije, taksonomije i dotadašnjeg iskustva službeno imenovala virus SARS-CoV-2. Nakon toga je u kliničkim podacima prikazan prijenos bolesti COVID-19 s čovjeka na čovjeka koji se dogodio u Hong Kongu. Otkad se bolest COVID-19 u početku pojavila u Kini, virus SARS-CoV-2 se razvijao četiri mjeseca i brzo se proširio u druge zemlje svijeta kao globalna prijetnja. Svjetska zdravstvena organizacija je 11. ožujka 2020. godine proglasila pandemiju koronavirusom (3).

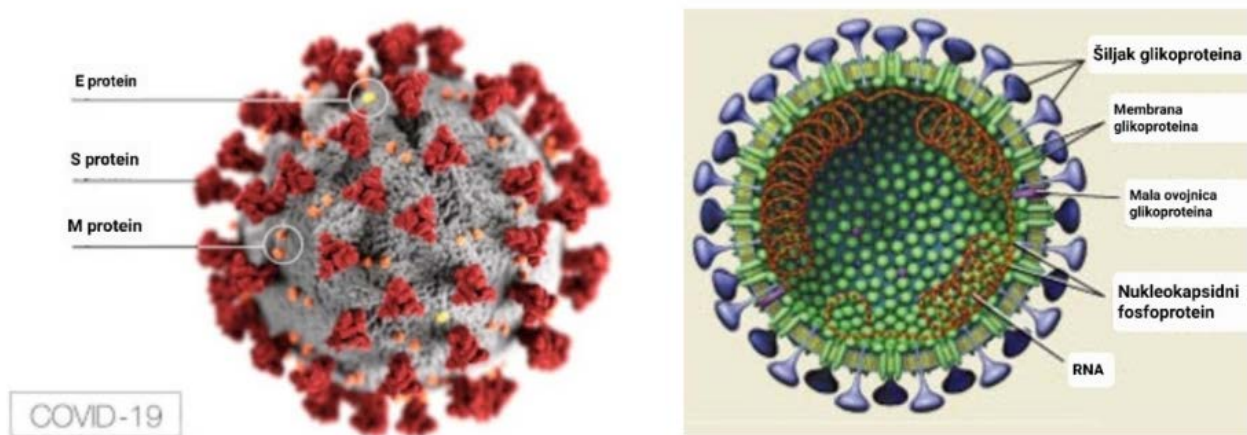
1.2. Simptomi bolesti COVID-19

Bolest COVID-19 izaziva različite simptome koji variraju od izostanka bilo kakvih simptoma (osoba je asimptomatična) do pojave ozbiljnih simptoma. U većini slučajeva zaraženi razvijaju blage do umjerene simptome bolesti i oporavljaju se bez hospitalizacije. Simptomi infekcije COVID-19 počinju se pojavljivati nakon razdoblja inkubacije od 5-6 dana. Prijavljeno je da se vremensko razdoblje od pojave simptoma bolesti COVID-19 do smrtnog ishoda kreće od 6 do 41 dan s medijanom od 14 dana. Najčešći simptomi su: vrućica, kašalj, umor i gubitak okusa ili mirisa. Manje uobičajeni simptomi su: grlobolja, glavobolja, bolovi u mišićima i zglobovima, proljev, osip ili promjena boje kože prstiju na rukama ili nogama, crvenilo ili nadraženost očiju.

Pod ozbiljne simptome ubrajaju se otežano disanje ili gubitak daha, gubitak sposobnosti ili kretanja, dezorijentiranost i bolovi u prsima. Prijenosu virusa pogoduje okupljanje većeg broja ljudi u zatvorenim prostorijama te kretanje. Stoga su diljem svijeta preporučene i uvedene mjere osobne zaštite (higijena ruku i tijela, odstojanje, samoizolacija, rad od kuće, nošenje zaštitnih maski i sl.) i opće mjere zaštite (zabrana okupljanja, a u nekim državama i izlazaka, rada javnih ustanova, ograničavanje javnog prijevoza, međugradskog prometa i sl.) (5).

1.3. Struktura koronavirusa SARS-CoV-2

Koronavirusi pripadaju virusima Riboviria, redu Nidovirales, podredu Coronidovirinae, porodici Coronaviridae, potporodici Orthocoronavirinae koja sadrži četiri danas poznata roda, Alpha-, Beta-, Gamma- i Deltacoronavirus. Koronavirusi su pleomorfne, najčešće sferične čestice i sadrže dvoslojnu lipidnu ovojnicu promjera oko 120 nm (Slika 2.).



Slika 2. SARS CoV-2 snimljen elektronskim mikroskopom u Centru za kontrolu i prevenciju bolesti i shematski prikaz viriona (prilagođeno literaturnim navodima 6 i 7).

Zajednička im je osobitost “kruna” koja je vidljiva pomoću dvodimenzijske elektronske mikroskopije, a posljedica je oslikavanja S-proteina klinastog oblika, po kojima su ovi virusi i nazvani. Unutar ovojnice nalazi se kapsida helikalnog oblika, a čija je uloga zaštita genoma kojeg čini jedna od najdužih (27-34 kb) jednolančanih virusnih molekula RNK pozitivnog naboja. Prve dvije trećine molekule kodiraju za poliprotein s replikaznom i traskriptaznom enzimnom aktivnošću, a koji se nakon translacije samocijepa na manje nestrukturane proteine važne za replikaciju virusa. Ostatak kodirajuće regije (oko 10kb) RNK koronavirusa kodira za četiri strukturna proteina, transmembranski (M), ovojnice (E), klinasti (engl. *spike ili S*) i nukleokapsidni (N) protein (Fehr i Perlman, 2015). M-protein ima važnu ulogu u oblikovanju virusne čestice, a potiče i stvaranje neutralizacijskih protutijela te alfa interferona (Nguyen i Hogue, 1997.). S-protein je glikoprotein klinastog oblika na površini virusne čestice, a čija je vodeća uloga prepoznavanje i vezivanje za specifične receptore na stanici domaćina. Većina se alfakoronavirusa pritom vežu za aminopeptidazu N, osim soja NL63 koji se veže za konvertirajući angiotenzinski enzim 2 (ACE2) kao i većina betakoronavirusa (Hofmann i sur., 2005). S druge strane, uzročnik MERS-a je betakoronavirus, a veže se za dipeptil peptidaza 4 receptore na stanicama. Nadalje, S-protein inducira tvorbu neutralizacijskih protutijela u domaćinu, a dokazana mu je i uloga u rastu virusa in vitro te atenuaciji virusa in vivo. Uloga E-proteina do danas nije u cjelosti razjašnjenja, no poznato je da sudjeluje u replikaciji oblikovanjem virusne čestice i egzocitozi. N- protein štiti RNK virusa u vanjskoj sredini i dijelom je s njom povezan u helikalni kompleks što olakšava oslobađanje RNK nakon ulaska u stanicu domaćina. Betakoronavirusi sadrže i protein hemaglutinin esterazu (HE) kojim se vežu za sijaličnu kiselinu receptora stanice domaćina, a u pojedinih sojeva poput virusa mišjeg hepatitisa, ovaj protein pojačava svojstvo neurovirulentnosti (8).

1.4. Preporuke i cjepiva

Strogo se preporučuje slijediti preporuke nadležnih tijela u svrhu sprečavanja širenja zaraze. Općenite preporuke su izbjegavanje većih grupa ljudi i javnih okupljanja, izbjegavanje kontakta s osobama koje imaju povišenu tjelesnu temperaturu, kašalj i/ili kratak dah. Ako sami imate povišenu tjelesnu temperaturu i/ili respiratorne simptome (na primjer, kašalj), ostanite kod kuće te telefonom kontaktirajte nadležnog obiteljskog liječnika koji će vam dati daljnje upute. Obavezno je nošenje maske za lice i pranja i dezinficiranja ruku i prostora, izbjegavanje rukovanja i grljenja, održavanje udaljenosti od barem 1,5 metra, redovito provjetranje prostora, itd (9).

Cjepiva protiv bolesti COVID-19 namijenjena su sprječavanju zaraze koronavirusom SARS-CoV-2 pokretanjem odgovora imunološkog sustava na zarazu. Cjepiva djeluju na način da pripreme imunološki sustav (prirodnu obranu tijela) na prepoznavanje i obranu tijela od određene bolesti. Većina ispitivanja vezanih uz cjepiva protiv bolesti COVID-19 uključuju pripremu tijela na obranu od tzv. proteina šiljka (engl. *spike protein*) pomoću kojeg koronavirus ulazi u stanice tijela i uzrokuje bolest COVID-19. Kada osoba primi cjepivo, ono će potaknuti imunološki odgovor. Ako u narednom razdoblju cijepljena osoba dođe u kontakt s virusom SARS-CoV-2, imunološki sustav će prepoznati virus i bit će spreman za napad, čime štiti osobu od bolesti COVID-19. Potrebna su sigurna i djelotvorna cjepiva kako bi se pojedinci zaštitili od bolesti COVID-19, posebice zdravstveni radnici i rizične skupine, poput starijih osoba i kroničnih bolesnika.

U Europskoj uniji, trenutačno su odobrena sljedeća cjepiva protiv bolesti COVID-19 (10):

- Cjepivo Comirnaty proizvođača BioNTech
- Cjepivo Spikevax (prijašnji naziv: COVID-19 Vaccine Moderna) proizvođača Moderna Biotech
- Cjepivo Vaxzevria (prijašnji naziv: COVID-19 Vaccine AstraZeneca) proizvođača AstraZeneca
- Cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen proizvođača Jansen-Cilag.

U trenutku pisanja ovog rada (studeni, 2021), EMA je počela provoditi postupne ocjene sljedećih cjepiva protiv bolesti COVID-19 (11):

- cjepivo COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated proizvođača Sinovac Life Sciences Co
- cjepivo NVX-CoV2373 proizvođača Novavax CZ AS
- cjepivo Sputnik V (Gam-COVID-Vac) proizvedenog u ruskom Nacionalnom centru za epidemiologiju i mikrobiologiju Gamaleya
- cjepivo Vidprevtyn proizvođača Sanofi Pasteur

Od mnogih razvijenih cjepiva protiv bolesti COVID-19, dva cjepiva koja su pokazala obećavajuće rezultate u sprječavanju bolesti COVID-19 predstavljaju novu vrstu cjepiva: sastoje se od inkapsuliranih lanaca ribonukleinske kiseline (mRNK) u lipidnim nanočesticama s ciljem ekspresije proteina šiljka. Učinkovitost ovih mRNK cjepiva koja su proizvela dva proizvođača (BioNTech/Pfizer i Moderna) je oko 95% i to su prva mRNK cjepiva koja su odobrena ubrzanim postupkom odobranja za stavljanje cjepiva u promet. mRNK cjepiva imaju nekoliko prednosti u usporedbi s drugim vrstama cjepiva. Glavna prednost mRNK cjepiva je što se mogu relativno brzo proizvesti. Nakon identifikacije zaštitnih proteinskih antigena i sekvenciranja odgovarajućih

gena, mRNA cjepiva se mogu proizvesti u roku od nekoliko tjedana. Budući da su mRNA cjepiva koja kodiraju različite antigene kemijski i fizički vrlo slična, postupci oblikovanja i proizvodnje novih mRNA cjepiva slijede iste korake. U usporedbi s replikacijom virusnih vektora, mRNA cjepiva mogu biti učinkovitija u sprječavanju širenja bolesti COVID-19. Za razliku od virusnih vektorskih cjepiva, mRNA cjepiva ne stvaraju imunitet protiv nositelja. U tom pogledu mRNA cjepiva su slična cjepivima na bazi deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Osim toga, za razliku od mRNA cjepiva, DNK cjepiva su pokazala prilično nisku imunogeničnost u ranim kliničkim ispitivanjima, vjerojatno zbog toga što je cjepivima na bazi DNK potreban pristup jezgri kako bi mogla djelovati, pritom komplicirajući učinkovit prijenos. Općenito, fleksibilni dizajn, standardizirani proizvodni procesi i relativno kratkotrajna citoplazmatska prisutnost čine mRNA cjepiva vrlo učinkovitim, posebno u pandemijskoj situaciji s brzo mutirajućim virusima. Međutim, jedan od najvećih izazova na koje se naišlo u razvoju mRNA cjepiva je njihova loša stabilnost. Trenutno se mRNA cjepiva primjenjuju intramuskularno, pri čemu mRNA koja se unosi u matične stanice dovodi do ekspresije antigena. Rana istraživanja mRNA cjepiva pokazala su da se „gola“ mRNA brzo razgrađuje nakon primjene. Posljedično, tijekom posljednjih nekoliko godina uloženi su napor u poboljšanje *in vivo* stabilnosti mRNA nakon primjene. To je dovelo do optimiziranja strukture mRNA usporavanjem njezine degradacije. Još jedna uspješna i trenutno korištena metoda je inkapsuliranje lanaca mRNA u lipidnim nanočesticama čime se smanjuje degradacija mRNA nakon primjene i poboljšava isporuka citosola antigenskih stanica. Iako je postignut očigledan napredak u stabilnosti *in vivo* i učinkovitosti mRNA cjepiva u lipidnim nanočesticama, premalo pažnje je posvećeno njihovoj stabilnosti tijekom skladištenja. Zbog toga je mRNA cjepiva potrebno skladištiti na vrlo niskim temperaturama što otežava njihov transport i distribuciju (12).

1.5. Trenutačna situacija u Europskoj uniji

Prema službeno objavljenim podacima na web-stranici Europskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti (agencija Europske unije čiji je cilj jačanje obrane Europe od zaraznih bolesti) na dan 02. studeni 2021. godine, broj prijavljenih novooboljelih slučajeva u svijetu je 244 116 050, uključujući 4 955 765 slučajeva sa smrtnim ishodom, od čega je u Europi prijavljeno 72 902 329 uključujući 1 379 920 slučajeva sa smrtnih ishodom. Najveći broj novooboljelih slučajeva u Europi prijavljeno je u Ujedinjenom Kraljevstvu, Rusiji, Turskoj, Francuskoj i Španjolskoj (13).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj ovog specijalističkog rada je detaljnije objasniti ulogu nadležnih institucija, postupke i vrste davanja odobrenja za cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Hipoteze istraživanja temelje se na utvrđenim propisima i postupcima nadležnih institucija u Europskoj uniji kako bi se čim prije proizveli i odobrili lijekovi i cjepiva protiv bolesti COVID-19 u svrhu sprječavanja širenja bolesti. Sekundarni cilj je prikazati razlike odobrenih cjepiva protiv bolesti COVID-19 te konačne statističke podatke na nivou Europske unije kako bi se skupilo što više informacija o bolesti COVID-19.

3. MATERIJALI I METODE – Sustavni pregled saznanja o temi

Metode koje su se koristile u izradi ovog specijalističkog rada prvenstveno su pretraživanje i proučavanje zakona, pravilnika i smjernica objavljenih na službenim web stranicama nadležnih institucija kao što su Europska agencija za lijekove, Europska komisija, Svjetska zdravstvena organizacija itd.

Literatura i točne smjernice za pripremu dokumentacije za davanje odobrenja za cjepiva protiv bolesti COVID-19 detaljno su istražene korištenjem baza podataka i javno dostupnih uputa nadležnih institucija.

Također, informacije vezane uz porijeklo, širenje i utjecaj koronavirusa SARS-CoV-2 pretražene su uz pomoć općih i specijaliziranih članaka pri čemu su izdvojene najrelevantnije informacije na temelju kojih su izvedena vlastita razmatranja proučavane problematike koja će biti sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada.

3.1. Kako djeluju cjepiva protiv bolesti COVID-19

Cijepljenje je jednostavan, siguran i učinkovit način zaštite od teških i po život opasnih zaraznih bolesti prije nego što dođete u kontakt s njima. Primjeri takvih bolesti su influenza (gripa), difterija, tetanus, hripavac, ospice, zaušnjaci itd. Cjepiva protiv bolesti COVID-19 namijenjena su sprječavanju daljnje zaraze koronavirusom SARS-CoV-2 te pomažu u sprječavanju širenja bolesti u zajednicama. Ako je procijepljen visok postotak populacije, širenje zaraznih bolesti je otežano jer se time stvara “kolektivna imunost” (ili “imunost krda) te se na taj način mogu iskorijeniti bolesti ili znatno smanjiti broj novih slučajeva. Cjepiva djeluju na način da pripreme imunološki sustav (prirodnu obranu tijela) na prepoznavanje i obranu tijela od određene bolesti. U slučaju bolesti COVID-19, većina ispitivanja uključuje pripremu tijela na obranu od tzv. proteina šiljka (engl. *spike protein*) pomoću kojeg koronavirus ulazi u stanice tijela i uzrokuje bolest COVID-19. Cijepljenjem se potiče imunološki odgovor tijela (stvaranje antitijela) pa ako osoba nakon toga dođe u kontakt s virusom SARS-CoV-2, imunološki sustav će prepoznati virus i biti će spreman za napad, čime štiti osobu od bolesti COVID-19. Također, budući da cjepiva sadrže samo mrtve ili oslabljene oblike klica poput virusa ili bakterija, ona ne uzrokuju bolest niti vas izlažu riziku od njezinih komplikacija. Većina cjepiva daje se injekcijom, ali neka se daju oralno (na usta) ili prskanjem u nos (14).

3.2. Razvoj i odobrenje cjepiva protiv bolesti COVID-19

Uspješne kampanje cijepljenja iskorijenile su po život opasne bolesti kao što su velike boginje, te Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da cjepiva svake godine sprječavaju 2-3

milijuna smrtnih slučajeva uzrokovanih tetanusom, hripavcem, gripom i ospicama. Međutim, unatoč njihovom očitom uspjehu, konvencionalna cjepiva se ne mogu učinkovito boriti protiv patogena kao što je parazit malarije *Plasmodium falciparum*, hepatitis C i virus humane imunodeficijencije (HIV), koji zaobilaze imunološku kontrolu. Nadalje, oni zahtijevaju redovitu modifikaciju za rješavanje patogena koji brzo mutiraju, kao što je virus gripe.

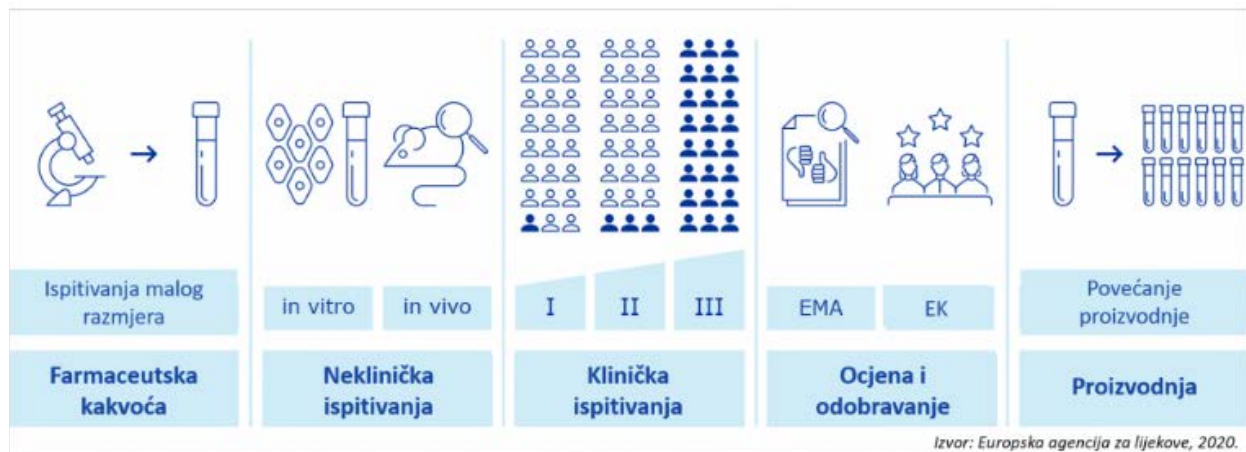
Sekvenciranje genoma virusa SARS-CoV-2 u siječnju 2020. godine pokrenulo je utrku kako bi se razvila snažna cjepiva protiv novog koronavirusa. U to bi vrijeme bilo optimistično očekivati rezultate u roku od nekoliko godina. Na primjer, cjepiva protiv virusa MERS-CoV i SARS-CoV razvijala su se otprilike 2 godine prije ulaska u fazu I. kliničkih ispitivanja i tek trebaju biti odobrena. Štoviše, za cjepivo protiv zaušnjaka, koje je tada bilo najbrže razvijeno cjepivo, bile su potrebne 4 godine od početka do odobrenja. Cjepiva Comirnaty proizvođača BioNTech/Pfizer i Spikevax proizvođača Moderna Biotech, naprotiv, bila su odobrena u roku od 11 mjeseci, od kojih je 8 mjeseci provedeno u kliničkim ispitivanjima. Njihovom munjevito brzom razvoju doprinijela su tri čimbenika: desetljeća prethodnih istraživanja, velika financijska ulaganja i zajednički rad i predanost znanstvenika, inženjera, menadžera, medicinskog osoblja i regulativnih tijela (15).

Cjepiva protiv bolesti COVID-19 razvijaju se u skladu s istim pravnim zahtjevima u pogledu kakvoće, sigurnosti i učinkovitosti kao i sva druga cjepiva. Razvoj i odobravanje cjepiva u Europskoj uniji odvijaju se u nekoliko koraka prema istim visokim kriterijima kao i svi drugi lijekovi ali je u slučaju bolesti COVID-19 taj proces bio puno brži zbog izvanredne javnozdravstvene situacije. Također, obzirom da je koronavirus SARS-CoV-2 novi oblik virusa koji nije bio otkriven ranije, razvoj cjepiva za zaštitu od bolesti COVID-19 mogao je započeti tek

nakon što se virus pojavio i nakon što mu je analiziran genetski sastav. Također, razvoj cjepiva protiv bolesti COVID-19 temelji se na iskustvu i tehnologijama korištenim za druga cjepiva (16).

Razvoj i davanje odobrenja za stavljanje cjepiva u promet odvija se u nekoliko koraka (**Slika 3.**):

1. kao i svi lijekovi, cjepiva se najprije testiraju u laboratoriju (među ostalim, i na životinjama);
2. nakon toga se testiraju na ljudima dobrovoljcima u nekoliko krugova kliničkih ispitivanja;
3. u navedenim kliničkim ispitivanjima provjerava se kako cjepivo djeluje i nadmašuju li koristi od njega sve potencijalne nuspojave ili rizike;
4. nakon što dobiju dovoljno podataka iz istraživanja i kliničkih ispitivanja, proizvođači podnose Europskoj agenciji za lijekove (engl. *EMA*) zahtjev za odobrenje za stavljanje cjepiva u promet;
5. EMA potom procjenjuje sve podatke i provodi neovisnu i temeljitu znanstvenu procjenu cjepiva;
6. na temelju znanstvene procjene EMA-e, Europska komisija izdaje odobrenje za stavljanje cjepiva u promet u Europskoj uniji, nakon čega se cjepivo može početi distribuirati i primjenjivati.



Slika 3. Pregled razvoja i davanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet (prilagođeno literaturnom navodu 14).

Proizvođači cjepiva protiv bolesti COVID-19 dostavljaju EMA-i potrebne opsežne podatke o cjepivu, potom agencija provodi ocjenu dokumentacije kako bi se donijeli znanstveni zaključci o sigurnosti, djelotvornosti i kakvoći cjepiva te utvrdila njegoa prikladnost za cijepljenje kod ljudi. Podaci dostavljeni u zahtjevu za davanje odobrenja za stavljanje cjepiva protiv bolesti COVID-19 u promet moraju sadržavati sljedeće informacije (16):

- ✓ Skupina ljudi kojima će se dati cjepivo
- ✓ Farmaceutska kakvoća cjepiva, uključujući informacije o značajkama i čistoći komponenata cjepiva, kao i njegov sadržaj te biološka aktivnost (jačina)
- ✓ Podaci o svim koracima proizvodnje i poduzetim provjerama koje osiguravaju da je svaka serija cjepiva iste kakvoće
- ✓ Usklađenost s međunarodnim zahtjevima za laboratorijska ispitivanja, proizvodnju cjepiva i provođenje kliničkih ispitivanja (dobra laboratorijska praksa, dobra klinička praksa i dobra proizvođačka praksa)
- ✓ Vrste imunoloških odgovora potaknutih cjepivom

- ✓ Djelotvornosti uočene kod ispitanika kojima se daje cjepivo
- ✓ Uočene nuspojave cjepiva, uključujući podatke o posebnim skupinama poput starijih ljudi ili trudnica
- ✓ Informacije koje će se prikupljati iz ispitivanja praćenja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet (primjerice dugoročni podaci o sigurnosti cjepiva ili imunizaciji)
- ✓ Dokumentacija proizvođača cjepiva koja se pruža pacijentima i zdravstvenim radnicima (primjerice sažetak opisa svojstva cjepiva, uputa o lijeku, označivanje proizvoda), a čiju ocjenu provode znanstvena povjerenstva EMA-e
- ✓ Način na koji će se upravljati rizicima i pratiti ih nakon izdavanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet; Plan upravljanja rizikom (engl. *RMP*), dokument koji sadrži informacije o svim mogućim (poznatim ili potencijalnim) rizicima vezanim uz cjepivo, način na koji će se upravljati rizicima i pratiti ih nakon što se cjepivo odobri te informacije koje se namjeravaju prikupiti iz ispitivanja praćenja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet. Plan upravljanja rizikom ocjenjuje Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *PRAC*) pri EMA-i.

Podaci pokazuju djelotvornost cjepiva u zaštiti od bolesti COVID-19 (djelotvornost cjepiva u kliničkim uvjetima) te njegovu sigurnost primjene. Djelotvornost se mjeri promatranjem koliko dobro cjepivo djeluje u ispitivanjima, primjerice koliko dobro cjepivo utječe na sprječavanje simptomatske bolesti. Te mjere djelotvornosti nazivaju se mjere ishoda (engl. *endpoints*). Mjere ishoda djelotvornosti potrebne su s obzirom na to da je COVID-19 nova bolest te ne postoje poznati pokazatelji (poput razine protutijela u krvi) koji bi mogli predvidjeti zaštitu (16).

Konačno mišljenje EMA-e dostavlja se Europskoj komisiji, koja, u slučaju da znanstveni dokazi potvrđuju pozitivnu ocjenu koristi u odnosu na rizike za neko od cjepiva, u najkraćem mogućem roku izdaje odobrenje za stavljanje cjepiva u promet važeće za čitavu Europsku uniju (16).

3.3. Postupna ocjena (engl. *Rolling review*)

I prije početka COVID-19 pandemije, proizvođači lijekova imali su mogućnost dobivanja regulativne podrške u razvoju lijekova putem tzv. PRIME sheme (engl. *Priority medicines*) odobravanja lijekova. Ova dobrovoljna shema prihvaćena je 2016. godine od strane Povjerenstva za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*), odbora Europske agencije za lijekove koji je odgovoran za izradu mišljenja agencije o svim pitanjima koja se odnose na lijekove za ljudsku uporabu. Svrha PRIME sheme temelji se na poboljšanoj interakciji i ranom dijalogu između regulativnih tijela i proizvođača lijekova s potencijalno značajnim učinkom. Pomoću ovakve podrške razvoju lijeka moguća je optimizacija generiranja podataka, što može olakšati postupak ubrzane ocjene tijekom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Predmetna shema je prikladna za lijekove i cjepiva u ranijim fazama razvoja. Za lijekove namijenjene liječenju stanja za koja ne postoje zadovoljavajuće terapije, a koji su pokazali obećavajuće početne rezultate, EMA putem PRIME sheme pruža dodatnu regulativnu potporu, uključujući znanstveni savjet u ključnim etapama razvoja. Također, primjenjena je i u kontekstu izvanredne javnozdravstvene situacije, kao što je trenutna pandemija bolesti COVID-19. U skopu pandemije razvijen je poseban oblik ubrzane dokumentacije koja omogućuje postupnu ocjenu (engl. *Rolling review*) dijelova dokumentacije kako postaju dostupni, tako se obično prvo ocjenjuje kakvoća, a na kraju klinički podaci.

U uobičajenim okolnostima, svi podaci o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti lijeka ili cjepiva te ostala dokumentacija potrebna za postupak davanja odobrenja moraju biti predani uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje u promet, nakon čega se provodi ocjena dokumentacije o lijeku ili cjepivu.

U slučaju postupne ocjene dokumentacije o lijeku, Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *CHMP*) pri Europskoj agenciji za lijekove (engl. *EMA*) ocjenjuje podatke iz ispitivanja koja se trenutačno provode čim oni postanu dostupni, prije nego što je podnesen zahtjev za davanje odobrenja. Na taj način se utvrđuje nadmašuju li koristi od lijeka s njim povezane rizike, bez obzira na prethodno pružene savjete.

Nakon što CHMP odluči da su dostupni podaci dovoljni za ocjenu, podnositelj može podnijeti EMA-i formalni zahtjev za davanje odobrenja. Ocjenom podataka čim postanu dostupni CHMP može ranije donijeti mišljenje o tome treba li se odobriti davanje odobrenja za stavljanje lijeka ili cjepiva u promet.

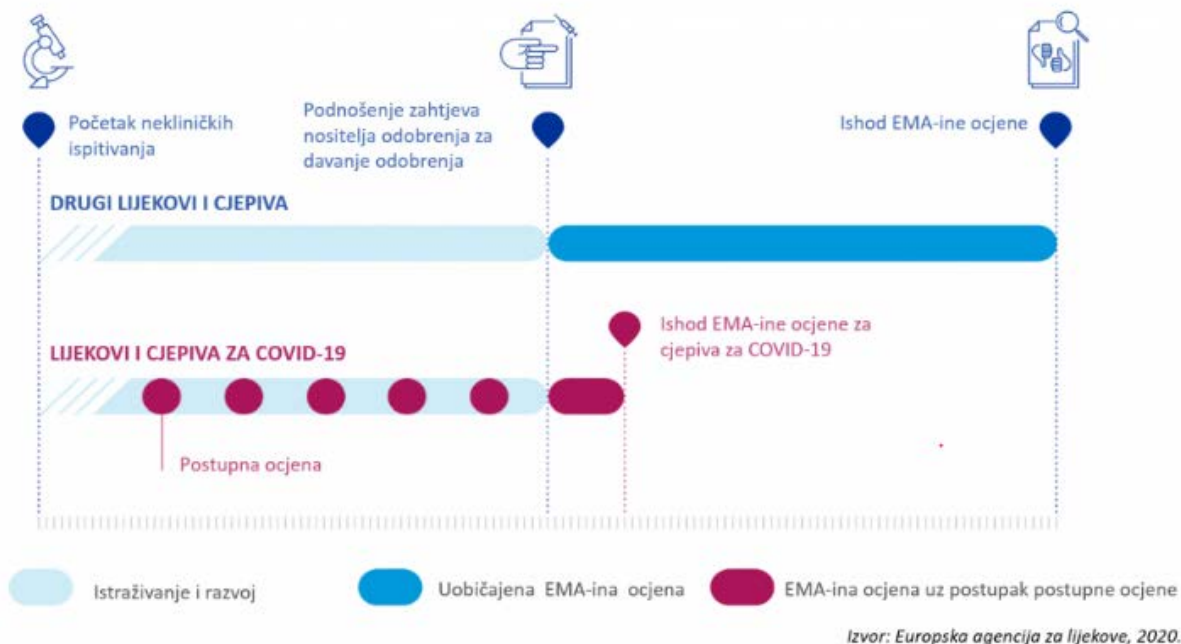
Na ovaj način postupak davanja odobrenja može se provesti u značajno kraćem roku od uobičajenog jer je većina podataka već pregledana tijekom postupne ocjene.

Nije moguće predvidjeti trajanja pojedine ocjene s obzirom na to da navedeno ovisi o različitim čimbenicima, kao što je, primjerice, opsežnost i sveobuhvatnost podataka koje dostavlja podnositelj. Međutim, može se očekivati da će trajati kraće od uobičajenog, s obzirom na to da se dio podataka ocjenjuje unaprijed, putem spomenute postupne ocjene dokumentacije o lijeku ili cjepivu (17).

Za vrijeme javnozdravstvene krize za određeni se lijek ili cjepivo može primijeniti ubrzani postupak odobravanja. To je moguće ako korist od hitne dostupnosti cjepiva nadmašuje rizik od

raspolaganja manje opsežnim podacima nego što je to inače potrebno. Uobičajeni rok za ocjenu lijeka je najviše 210 dana aktivne ocjene ali su zbog novonastale situacije sa bolesti COVID-19 primijenjeni ubrzani postupci ocjene pa je rok evaluacije skraćen na 150 radnih dana. U svakom slučaju Europska komisija izdaje odobrenje za stavljanje u promet samo ako je prema procjeni EMA-e cjepivo sigurno i djelotvorno (16).

Predmetni ubrzani postupci proizlaze iz “EMA-inog plana za zdravstvene prijetnje u nastajanju”. Fleksibilno i ubrzano donošenje ocjene podržano je od strane EMA-ine “Radne skupine za COVID-19 (engl. *EMA Pandemic Task Force, COVID-ETF*)”, koja okuplja najbolje znanstvene stručnjake unutar europske regulativne mreže za lijekove. COVID-ETF usko surađuje s Povjerenstvom za humane lijekove (CHMP) radi optimalne i brze koordinacije aktivnosti vezanih uz razvoj, davanje odobrenja za stavljanje u promet i praćenje sigurnosti primjene lijekova i cjepiva protiv bolesti COVID-19. Slika 4. prikazuje usporedbu postupaka uobičajene EMA-ine ocjene i EMA-ine ocjene uz postupak postupne ocjene za cjepivo protiv bolesti COVID-19 (16).



Slika 4. Usporedba postupka uobičajene EMA-ine ocjene i EMA-ine ocjene uz postupak postupne ocjene za cjepivo protiv bolesti COVID-19 (prilagođeno literaturnom navodu 16).

3.4. Uvjetno odobrenje

Uvjetno odobrenje za stavljanje u promet lijeka ili cjepiva je jedno od ubrzanih europskih regulativnih postupaka koji omogućuje raniju dostupnost lijekova koji ne zadovoljavaju medicinske potrebe, a posebno za one koji se koriste u hitnim situacijama kao odgovor na prijetnje javnom zdravlju odobrene od strane Svjetske zdravstvene organizacije ili Europske unije (18). Europska komisija je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet lijeka prvi put izdala za lijek Sutent (INN-sunitinib) u srpnju 2006. godine, u onkološke svrhe. Ovo odobrenje je promijenjeno u potpuno odobrenje za stavljanje u promet dana 11. siječnja 2007. godine (19).

Prema dostupnim podacima, u vremenskom razdoblju od 2006 - 2016. godine, izdano je 30 uvjetnih odobrenja, od čega ih je 11 promijenjeno u potpuno odobrenje za stavljanje u promet,

2 su povučena iz komercijalnih razloga dok je preostalih 17 odobrenja i dalje uvjetno. Bitno je naglasiti da niti jedno izdano uvjetno odobrenje nije bilo povučeno ili suspendirano. Na isti način su uvjetno odobrena i cjepiva protiv bolesti COVID-19 obzirom da je zbog vrlo brzog širenja zaraze bilo nužno čim prije proizvesti potrebna cjepiva (18).

Uvjetno odobrenje za stavljanje u promet cjepiva protiv bolesti COVID-19 jamči da je odobreno cjepivo (16):

- zadovoljilo stroge standardne zahtjeve Europske unije u vezi kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti primjene
- proizvedeno i kontrolirano u službenim, certificiranim laboratorijima za kontrolu lijekova i cjepiva koja zadovoljavaju visoke farmaceutske standarde.

Također, treba razlikovati “uvjetno odobrenje za stavljanje u promet cjepiva” od “odobrenja za uporabu cjepiva u hitnim slučajevima”, koje neke zemlje koriste kako bi dopustili privremenu uporabu neodobrenog lijeka u hitnoj situaciji. Država članica koja je izdala “Odobrenje za uporabu u hitnim slučajevima”, sama odlučuje koji su podaci potrebni za izdavanje takvog odobrenja. Odobrenje za uporabu u hitnim slučajevima nije odobrenje za stavljanje u promet (16).

Uvjetno odobrenje za stavljanje cjepiva u promet je najprikladniji način za istovremeno omogućavanje pristupa cjepivu svim građanima Europske unije i podupiranje kampanja masovnog cijepljenja. Trenutno sva dostupna cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Europskoj uniji, odobrena su ubrzanim postupkom odobravanja tj. imaju uvjetno odobrenje za stavljanje u promet cjepiva koje vrijedi godinu dana uz mogućnost obnove odobrenja. Proizvođači koji su pustili u promet

spomenuta cjepiva moraju podnijeti zahtjev za obnovom odobrenja. Postupak obnove odobrenja može potrajati do šest mjeseci, uključujući 90 dana za EMA-inu procjenu (16).

Obzirom da su sva cjepiva imaju uvjetno odobrenje, proizvođač svakog odobrenog cjepiva morat će nastaviti dostavljati rezultate iz glavnog ispitivanja na odraslima koje traje 2 godine, kao i iz ispitivanja na djeci. Ova ispitivanja i sve dodatne studije trebaju pružiti informacije o tome koliko dugo traje zaštita nakon cijepljenja, koliko učinkovito cjepivo sprječava razvijanje teškog oblika bolesti COVID-19 te koliko učinkovito štiti imunokompromitirane osobe, trudnice i sprječava li asimptomatske slučajeve. Osim toga, neovisne studije o cjepivima protiv bolesti COVID-19 koje koordiniraju tijela Europske unije također će dati više informacija o dugoročnoj sigurnosti i koristi cjepiva u općoj populaciji. Tvrtka će također provesti studije kako bi pružila dodatno jamstvo o farmaceutskoj kvaliteti cjepiva kako se proizvodnja nastavlja povećavati (21, 22, 23, 24).

3.5. Praćenje sigurnosti i učinkovitosti cjepiva protiv bolesti COVID-19

Sigurnost svih lijekova i cjepiva intenzivno se prati, kako u ispitivanjima prije davanja odobrenja, tako i kroz različite studije te sustave spontanog prijavljivanja nuspojava koji se provode nakon što se cjepivo nađe na tržištu. Sigurnost i učinkovitost cjepiva protiv bolesti COVID-19 za koja su izdana uvjetna odobrenja za stavljanje u promet u Europskoj uniji, strogo se prate. EMA prati nuspojave navedenih cjepiva dok Europski centar za sprečavanje i kontrolu bolesti (engl. *ECDC*) intenzivno prati djelotvornost svih cjepiva, s posebnim naglaskom na cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Osim toga, uvedene su posebne mjere za brzo prikupljanje i procjenu novih informacija. Primjerice, proizvođači su prije pandemije morali EMA-i slati Periodičko izvješće o neškodljivosti

lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report, PSUR*) svakih šest mjeseci dok su Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka za cjepiva protiv bolesti COVID-19 bila propisana mjesečna izvješća. EMA će dodatno organizirati opsežno praćenje sigurnosti s obzirom na iznimno velik broj osoba za koje se očekuje da će primiti cjepiva. EMA je izradila „Plan praćenja sigurnosti“ kako bi osigurala da se sve nove informacije koje se pojave u kontekstu pandemije odmah identificiraju i ocjene kako bi se pravovremeno poduzele sve odgovarajuće regulativne aktivnosti radi zaštite javnog zdravlja (20).

Kao i svaki lijek, cjepiva imaju prednosti i rizike. Iako visoko učinkovito, nijedno cjepivo nije 100% učinkovito u sprečavanju bolesti ili 100% sigurno kod svih cijepljenih ljudi (20).

U trenutku odobrenja, glavni dokazi o sigurnosti i djelotvornosti cjepiva potječu iz velikih kontroliranih, randomiziranih kliničkih ispitivanja. Odabrani dobrovoljci su nasumično izabrani kako bi primili cjepivo koje se testira i prati u kontroliranim uvjetima u skladu sa strogim protokolima (20).

Nakon odobrenja, mnogi ljudi će se cijepiti. Određene rijetke ili vrlo rijetke nuspojave mogu se pojaviti tek kada se milijuni ljudi cijepi. Zakoni Europske unije zahtijevaju da se sigurnost cjepiva prati dok se koriste u rutinskoj kliničkoj praksi (20).

Dodatne posebnosti u praćenju sigurnosti i učinkovitosti cjepiva protiv bolesti COVID-19 su:

- daljnje informacije o sigurnosti cjepiva nakon stavljanja u promet koje se odnose na posebne populacije kao što su starije osobe, djeca ili pacijenti s popratnim bolestima;

- temeljni zahtjevi za popise nuspojava od posebnog interesa (AESI), metode koje se koriste za detekciju signala i praćenje svih sigurnosnih signala identificiranih u kliničkim ispitivanjima;
- podnošenje izvješća o sigurnosti od strane nositelja odobrenja Europskoj agenciji za lijekove svaki mjesec koja se objavljuju na službenim web-stranicama Europske agencije za lijekove
- izrada odgovarajuće baze podataka dostupne kroz „ACCESS (engl. *vACcine Covid-19 monitoring readinESS*)“ za skupljanje i praćenje nuspojava (20).

3.6. Transparentnost

Tijekom pandemije bolesti COVID-19, Europska agencija za lijekove (EMA) provodi iznimne mjere kako bi maksimizirala transparentnost svojih regulativnih aktivnosti o postupcima i cjepivima protiv bolesti COVID-19 koji su odobreni ili su u fazi evaluacije. EMA to postiže skraćivanjem svojih standardnih vremenskih okvira za objavljivanje i objavljivanjem informacija koje inače ne objavljuje za druge lijekove.

Svrha ovih mjera je omogućiti dostupnost svih informacija te globalno podržati sva ispitivanja lijekova/cjepiva protiv bolesti COVID-19. U tablici 1. je usporedba uobičajenih postupaka za odobravanje lijekova sa postupcima za odobravanja cjepiva protiv bolesti COVID-19.

Tablica 1. Usporedba uobičajenih postupaka za odobravanje lijekova sa postupcima za odobravanje cjepiva protiv bolesti COVID-19 (prilagođeno prema literaturnom navodu 25).

| | Uobičajeni postupci | Postupci za odobravanje cjepiva protiv bolesti COVID-19 |
|---|--|--|
| Znanstveni savjet | Nema objavljenih informacija. | Objavljen popis lijekova koji su dobili znanstvene savjete ili smjernice od COVID-ETF. |
| Mišljenje o „milosrdnoj uporabi“ | Objavljeno pod „Milosrdna uporaba“ nakon CHMP mišljenja. | Obavijesti se objavljuju u roku od 1 dana od mišljenja CHMP. |
| Početak postupne ocjene | Nije primjenjivo. | Obavijesti se objavljuju u roku od 1 dana od početka ocjene. |
| Zahtjev za odobrenjem za stavljanje lijeka u promet | Djelatna tvar i terapijske indikacije navedene pod „Lijekovi u evaluaciji“. | Obavijest objavljena u roku od 1 dana nakon podnošenja zahtjeva. |
| Upute o lijeku | Objavljene i ažurirane na svim EU jezicima sa EPAR-om. | Objavljene (na engleskom jeziku) u roku od 1 dana od pozitivnog mišljenja CHMP; objavljeno na drugim EU jezicima s EPAR-om. Ubrzana ažuriranja za veće promjene nakon dobivanja odobrenja. |
| Objava EPAR-a | U roku od najmanje 2 tjedna nakon dobivanja odobrenja i ažurirana s izmjenama. | Čim prije, idealno u roku od 7 dana od dobivanja odobrenja.* Ubrzana ažuriranja za veće promjene nakon dobivanja odobrenja. *EPAR može biti ažuriran samo jednom kada su svi potrebni koraci završeni, ne nužno u roku od 7 dana. |
| Plan upravljanja rizicima (RMP) | Objava sažetka RMP-a. | Objava cijelog teksta RMP-a (zajedno s Aneksom 4). Ažurirani RMP se objavljuje nakon većih promjena nakon dobivanja odobrenja. |
| Podaci o kliničkim studijama | Objave obustavljene do daljnega. | Podaci objavljeni na web-stranici „Klinički podaci“ nakon odobrenja; dodatni podaci o ispitivanjima također su objavljeni nakon većih promjena odobrenja. |
| Zahtjev za proširenjem indikacija | Nije najavljeno. | Obavijest objavljena u roku od 1 dana od zahtjeva. |
| Mjesečna izvješća o sigurnosti cjepiva | Nema objavljenih informacija. | Objavljuju se na mjesečnoj razini za odobrena cjepiva protiv bolesti COVID-19 i ad-hoc prema potrebi. |
| Procjena sigurnosnih signala | Informacije objavljene na sastanku PRAC-a koje su označene kao „potrebne“. | Informacije o početku i završetku postupka objavljene na sastanku PRAC-a koje su označene kao „redovite“. |

3.7. Cjepiva protiv bolesti COVID-19 odobrena za primjenu u Europskoj uniji i razlike

Svi sastojci cjepiva su jako bitni kako bi cjepivo bilo sigurno i učinkovito. Neki od tih sastojaka su sljedeći (10):

- **Antigeni:** specifična strana tijela koja izazivaju imunološki odgovor organizma. Najčešće se radi o djelovima mikroorganizama, npr. bakterija ili virusa.
- **Stabilizatori:** održavaju stabilnost sastojaka cjepiva te ga štite tijekom skladištenja i transporta.
- **Adjuvansi:** poboljšavaju imunosni odgovor na cjepivo te ga čine snažnijim i održivijim tijekom vremena.
- **Pomoćne tvari:** neaktivni sastojci kojima se postiže da cjepivo tijekom skladištenja ostane nepromijenjeno i aktivno.
- **Konzervansi:** osiguravaju učinkovitost cjepiva (8).

Sastojci cjepiva su poznati, kontrolirani i nije moguće odobriti cjepivo koje sadržava tvari koje bi u količinama u kojima se nalaze u cjepivu bile štetne za pacijenta, uključujući i toksične tvari. U prilog djelotvornosti cjepiva, regulativna tijela zahtijevaju od proizvođača dostavljanje, osim podataka iz seroloških ispitivanja, i podatke iz kliničkih ispitivanja koji su nepobitan dokaz kliničke djelotvornosti (10).

Na temelju pozitivne znanstvene preporuke EMA-e, Europska Komisija je u trenutku pisanja rada za uporabu u Europskoj uniji odobrila četiri sigurna i učinkovita cjepiva protiv bolesti COVID-19. U tablici 1. nalazi se prikaz sva četiri odobrena cjepiva te njihove osnovne razlike (10, 21, 22, 23, 24).

Tablica 2. Prikaz odobrenih cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Europskoj uniji (prilagođeno prema literaturnim navodima 21, 22, 23 i 24).

| NAZIV CJEPIVA | COMIRNATY koncentrat za disperziju za injekciju | SPIKEVAX disperzija za injekciju (prijašnji naziv: COVID-19 Vaccine Moderna disperzija za injekciju) | VAXZEVRIA suspenzija za injekciju (prijašnji naziv: COVID-19 Vaccine AstraZeneca) | COVID-19 Vaccine Janssen suspenzija za injekciju |
|--|---|---|--|---|
| NOSITELJ | BioNTech Manufacturing GmbH, Njemačka | Moderna Biotech Spain, S.L., Španjolska | AstraZeneca AB, Švedska | Janssen-Cilag International NV, Belgija |
| ODOBRENJA | | | | |
| DJELATNA TVAR | Jednolaneana gljamska RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću in vitro transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica. | Jednolaneana gljamska RNA (mRNA) s kapom na 5'-kraju, koja kodira protein šiljka (S) virusa SARS-CoV-2, dobivena pomoću in vitro transkripcije iz odgovarajućih predložaka DNA, bez korištenja stanica. | Adenovirus čimpanze koji kodira glikoprotein šiljka virusa SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*; najmanje 2,5 × 10 ⁸ infektivnih jedinica (engl. infectious units, Inf.U). *Proizveden u genetski modificiranim ljudskim embrionalnim bubrenjnim stanicama HEK-293 (engl. human embryonic kidney) tehnologijom rekombinantne DNA. | Adenovirus tipa 26 koji kodira glikoprotein šiljka virusa SARS-CoV-2 (Ad26.COV2-S)*; najmanje 8,92 log ₁₀ infektivnih jedinica (engl. infectious units, Inf.U). *Proizvedeno u staničnoj liniji PER.C6 TeR, tehnologijom rekombinantne DNA. |
| FARMACEUTSKI OBLIK | Koncentrat za disperziju za injekciju (sterilni koncentrat) | Disperzija za injekciju | Suspenzija za injekciju | Suspenzija za injekciju |
| VELIČINA PAKIRANJA | 195 višedoznih bočica | 10 višedoznih bočica | 10 višedoznih bočica | 10 ili 20 višedoznih bočica |
| KVALITATIVNI KVANTITATIVNI SASTAV | Jedna višedozna bočica (0,45 ml) sadrži 6 doza cjepiva. Sadržaj bočice se prije primjene mora | Jedna višedozna bočica (5 ml) sadrži 10 doza cjepiva. Sadržaj bočice se ne razrjeđuje! | 4 ml suspenzije u 8-doznoj bočici. Jedna bočica sadrži 8 doza od 0,5 ml. Pakiranje od 10 višedoznih bočica ili | 2,5 ml suspenzije u višedoznoj bočici. Jedna bočica sadrži 5 doza od 0,5 ml. |

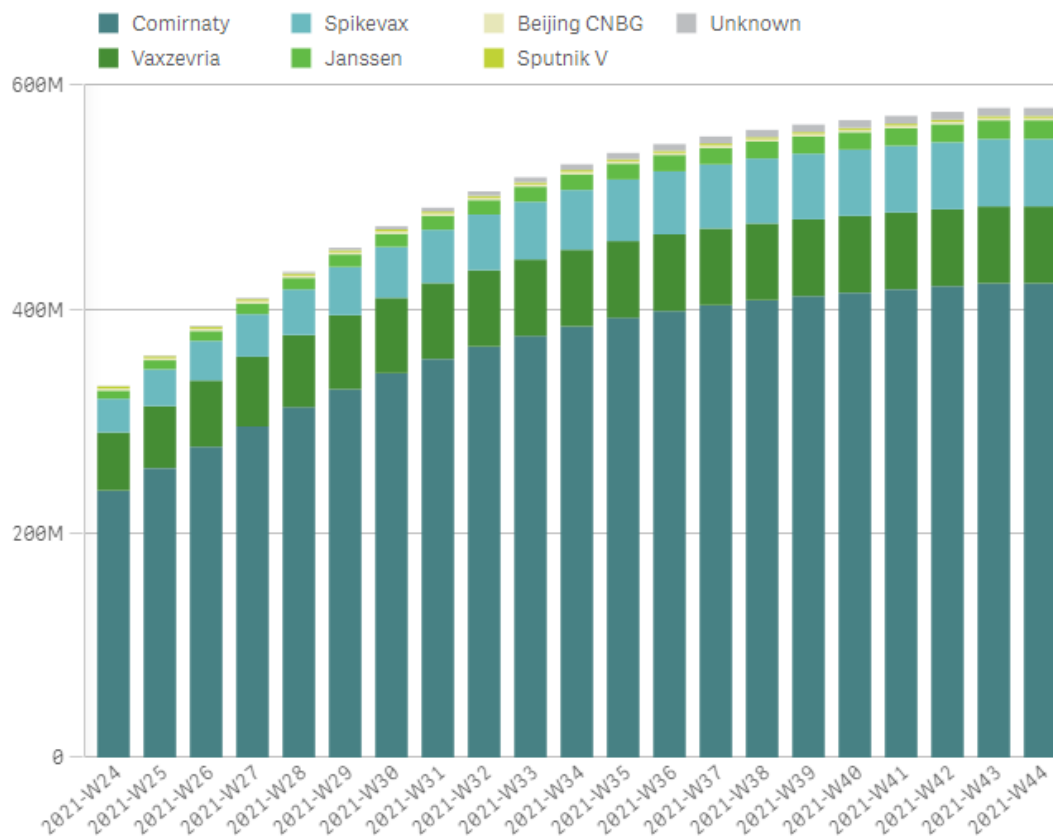
Regulativni zahtjevi za odobranje cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Europskoj uniji

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| | razrijediti! Jedna doza (0,3 ml) sadrži 30 mikrograma mRNA cjepiva (u lipofilnim nanočesticama). | Jedna doza (0,25 ml) sadrži 30 mikrograma glasičke RNA (mRNA) (u nanočesticama lipida SM-102). | 5 ml suspenzije u 10-doznoj bočici. Jedna bočica sadrži 10 doza od 0,5 ml. Pakiranja od 10 višedoznih bočica. | |
| CILJNA POPULACIJA | Osobe u dobi od 12 godina i starije | Osobe u dobi od 12 godina i starije | Osobe u dobi od 18 ili starije | Osobe u dobi od 18 ili starije |
| RASPORED CIJEPLJENJA | 2 doze (svaka od 0,3 ml) u razmaku od 3 tjedna. | 2 doze (svaka od 0,5 ml) u razmaku od 28 dana. | 2 doze (svaka po 0,5 ml) u razmaku 28-84 dana. | 1 doza od 0,5 ml isključivo intramuskularnom injekcijom. |
| ROK VALJANOSTI | Neotvorena bočica: 6 mjeseci na temperaturi od -90 °C do -60 °C. Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica cjepiva može se prije upotrebe čuvati do 1 mjesec (31 dan) na temperaturi od 2 °C do 8 °C i do 2 sata na temperaturi do 30 °C. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati. | Neotvorena bočica: 7 mjeseci na temperaturi od -25 °C do -15 °C. Neotvoreno cjepivo može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C, zaštićeno od svjetla, najviše 30 dana. Nakon odmrzavanja, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati. | Neotvorena bočica: 6 mjeseci kad se čuva u hladnjaku (2°C – 8°C). Dokazana je kemijska i fizička stabilnost cjepiva u primjeni tijekom 6 sati kad se čuva na temperaturama do 30°C, odnosno tijekom 48 sati kad se čuva u hladnjaku (2°C – 8°C). Nakon tog razdoblja bočica se mora baciti. Nakon čuvanja izvan hladnjaka bočica se ne smije vraćati u hladnjak. Kao alternativa, otvorena bočica može se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) tijekom najviše 48 sati ako se odmah vrati u hladnjak nakon svakog uvođenja igle | Neotvorena bočica: 2 godine kada se čuva na temperaturi od -25°C do -15°C. Nakon što se izvadi iz zamrzivača, neotvorena bočica se može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićena od svjetla, tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 4,5 mjeseci. Nakon što se jednom odmrzne, cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati. |
| POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU LIJEKA | Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -90 °C do -60 °C. | Čuvati zamrznuo na temperaturi od -25 °C do -15 °C. Ne čuvati na suhom ledu ili temperaturi nižoj od -50 °C. | Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. | Čuvajte i prevozite zamrznuo na temperaturi od -25°C do -15°C. Neotvoreno cjepivo stabilno je tijekom ukupno 12 sati na temperaturi od 9°C do 25°C |

3.6. Podaci o primijenjenim dozama cjepiva

Prema trenutno dostupnim podacima Svjetske zdravstvene organizacije na dan 04. studenog 2021. godine, u Europskoj uniji je potvrđena brojka od 77,857,280 novooboljelih (2).

Također, prema javno objavljenim podacima Europskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti na dan 04. studenog 2021. godine, ukupan broj isporučениh doza cjepiva članicama Europske unije iznosio je 759,199,796 a od toga ih je 579,871,332 primijenjeno. Na slici 5 nalazi se grafički prikaz primijenjenih doza cjepiva u Europskoj uniji na dan 04. studeni 2021. godine (13).



Slika 5. Ukupan broj primijenjenih doza cjepiva u članicama Europske unije po proizvođačima (prilagođeno prema literaturnom navodu 13).

4. RASPRAVA

Obzirom da se čovječanstvo od pamtivijeka bori protiv različitih bolesti i pandemija, potrebno je kontinuirano i sustavno raditi na istraživanjima i inovacijama koje imaju presudnu ulogu u prevladavanju zdravstvenih kriza izazvanih bolestima ili pandemijama. Čovječanstvo se trenutno nalazi u središtu jedne od najvećih, a svakako najznačajnije društvene krize 21. stoljeća kao posljedica naglo nastale globalne pandemije novog virusa SARS-Cov-2 koji se u par mjeseci proširio u preko 200 zemalja svijeta. Osim što se napredovanjem pandemije stvorio veliki pritisak na zdravstveni sustav koji je u nekim država doživio potpuni kolaps, pojavili su se i vrlo važni socijalni problemi koji utječu na život zajednice, ali i svakog pojedinca unutar nje. Trenutno samo uz pomoć vrhunskih istraživanja i međusobne suradnje nadležnih institucija možemo odgovoriti na niz trenutnih globalnih izazova – od otkrića cjepiva do omogućavanja oporavka gospodarstva u najkraćem vremenskom okviru. Vrlo bitnu ulogu u tom procesu ima EMA koja je osnovana 1995. godine, vrlo brzo nakon osnutka Europske unije. Glavni cilj EMA-e je zaštititi i promicati zdravlje ljudi i životinja evaluacijom i praćenjem lijekova u Europskoj uniji i Europskom gospodarskom prostoru.

EMA usko surađuje s nacionalnim regulativnim tijelima u zemljama Europske unije te svojim znanstvenim smjericama te programom i poticajima u području znanstvenog savjetovanja olakšava istraživanja s ciljem razvoja novih lijekova te potiče razvoj kako bi se na taj način napredak iz medicinskih znanosti prenio u nove lijekove koji će pacijentima donijeti stvarnu korist.

Trenutačno pandemijsko širenje bolesti COVID-19 predstavlja globalnu krizu s velikim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. Bolest COVID-19 može prouzročiti smrt ili razvoj daljnjih bolesti s još nepoznatim dugoročnim zdravstvenim posljedicama za ljude sve životne dobi, uključujući i inače zdrave pojedince. Kako bi se obranili i zaštitili od novog virusa,

bilo je potrebno proizvesti cjepiva. Cjepiva se mogu početi razvijati tek kada je poznat uzročnik zaraze. Budući da je koronavirus SARS-CoV-2 novi oblik virusa koji nije bio otkriven ranije, razvoj cjepiva za zaštitu od bolesti COVID-19 mogao je započeti tek nakon što se virus pojavio te mu je analiziran genetski sastav. Također, razvoj cjepiva temelji se na iskustvu i tehnologijama korištenim za druga cjepiva.

U okvirima europskog konteksta ovaj rad osigurava uvid u stroge zahtjeve farmaceutske kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti kako bi se odobrilo cjepivo protiv bolesti COVID-19 po ubrzanom postupku u svrhu sprječavanja daljnjeg širenja zaraze. Istraživanje je prikazalo i analiziralo najnovije prikupljene podatke o odobrenim cjepivima te daljnje korake regulativnih institucija u Europskoj uniji.

Ljudski koronavirusi obično uzrokuju blage do umjerene bolesti gornjih dišnih puteva. Međutim, u posljednja dva desetljeća dva koronavirusa koja se prenose sa životinja na čovjeka (SARS-CoV i MERS-CoV), uzrokovali su respiracijske probleme i smrt kod ljudi. Zbog visokog slijeda homologija s koronavirusom izoliranim iz šišmiša, SARS-CoV-2 smatra se koronavirusom zoonotskog podrijetla. Nesumnjivo, SARS-CoV-2 postao je peti ljudski koronavirus i moguće je da će ovaj virus kontinuirano cirkulirati među ljudskom populacijom u budućnosti. Također, budući da virus stalno mutira i razvija se tijekom pandemija, studije o njegovoj patogenosti, liječenju i profilaktičkim cjepivima trebaju se strogo pratiti i nadzirati.

Potrebna su sigurna i djelotvorna cjepiva kako bi se pojedinci zaštitili od bolesti COVID-19, posebice zdravstveni radnici i rizične skupine, poput starijih osoba i kroničnih bolesnika. Europska komisija predstavila je 17. lipnja 2020. godine „Strategiju Europske unije“ za cjepiva s ciljem ubrzanja razvoja, proizvodnje i primjene cjepiva protiv bolesti COVID-19. Komisija je

tom strategijom poticala ubrzavanje tog postupka, čime je on za većinu cjepiva skraćen na manje od godinu dana. Ciljevi strategije Europske unije za cjepiva:

- osigurati kvalitetu, sigurnost i djelotvornost cjepiva
- osigurati da su cjepiva pravodobno dostupna državama članicama i njihovu stanovništvu, ne zaboravljajući pritom važnost globalne solidarnosti
- osigurati da svi u Europskoj uniji mogu što prije dobiti cjepivo uz ravnopravne uvjete i po pristupačnoj cijeni
- osigurati spremnost država Europske unije za korištenje sigurnih i učinkovitih cjepiva tako da se obave pripreme za transport i primjenu te utvrditi koje bi se prioritetne skupine trebale cijepiti prve.

Strategija za cjepiva trebala bi biti referentna točka za strategije država članica. Zahvaljujući zajedničkoj suradnji i naporima između nadležnih institucija, proizvođača lijekova/cjepiva i povratnoj informaciji pacijenata, u Europskoj uniji odobrena su četiri cjepiva različitih proizvođača. Nakon strogih postupaka pribavljanja odobrenja i prema najvišim sigurnosnim standardima, sigurna i učinkovita odobrena cjepiva počela su se distribuirati i primijenjivati u Europskoj uniji već tijekom 2020. godine. Također, bitno je naglasiti da EMA nije uključena u pružanje poticaja proizvođačima cjepiva protiv bolesti COVID-19, osim omogućavanja pristupa regulativnim postupcima, kao što je pružanje besplatnih znanstvenih savjeta za razvoj cjepiva. EMA također nema nikakvu ulogu u pregovorima o potencijalnoj dostupnosti cjepiva, financiranju ili raspoređivanju na razini Europske unije ili nacionalnoj razini.

Programi cijepljenja imaju šire društvene koristi. Oni doprinose smanjenju društvenog, psihološkog i financijskog tereta kojeg bolesti nameću stanovništvu i državnim institucijama,

smanjuje se opterećenje sustava zdravstvene i socijalne skrbi te omogućuje ljudima da se slobodno bave produktivnim aktivnostima, kao što su obrazovanje i posao.

Cijepljenje je najbolji način stjecanja imunosti na bolesti koje se mogu spriječiti cijepljenjem, za razliku od imunosti stečene tijekom bolesti. Cijepljenjem se sprječava izbijanje simptoma bolesti, koji mogu biti teški.

Također, EMA skuplja i provjerava nove informacije o sigurnosti svih cjepiva dostupnih u Europi. Analizira brojne izvore podataka kao što su: izvješća bolesnika, roditelja i liječnika; klinička ispitivanja, medicinsku literaturu i sve ostale informacije koje razmjenjuju druga regulativna tijela. Osim toga, detaljno procjenjuje sumnje na nuspojave kako bi utvrdila postoji li uzročno posljedična veza sa cjepivom. Na taj se način isključuje mogućnost slučajnosti ili da su nuspojave uzrokovane čimbenicima koji nisu povezani sa samim cjepivom. One mogu biti posljedica bolesti ili stresa zbog cijepljenja. Bolesnici, liječnici i farmaceutske tvrtke trebaju prijaviti sve sumnje na nuspojave nacionalnim regulativnim tijelima za lijekove. Također, sve navedene informacije su javno dostupne u europskoj bazi podataka za prijavu sumnji na nuspojave lijekova.

5. ZAKLJUČAK

Trenutačno pandemijsko širenje bolesti COVID-19 predstavlja globalnu krizu s velikim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. Bolest COVID-19 može prouzročiti smrt ili razvoj daljnjih bolesti s još nepoznatim dugoročnim zdravstvenim posljedicama za ljude sve životne dobi, uključujući i inače zdrave pojedince. Kako bi se obranili i zaštitili od novog virusa, bilo je potrebno proizvesti cjepivo. Cjepiva se mogu početi razvijati tek kada je poznat uzročnik zaraze. Budući da je koronavirus SARS-CoV-2 novi oblik virusa koji nije bio otkriven ranije, razvoj cjepiva za zaštitu od bolesti COVID-19 mogao je započeti tek nakon što se virus pojavio te mu je analiziran genetski sastav. Također, razvoj cjepiva temelji se na iskustvu i tehnologijama korištenim za druga cjepiva. Budući da je riječ o novom virusu, ne postoji dovoljno znanja o tome koliko će dugo trajati imunitet tijela nakon cijepljenja protiv bolesti COVID-19. Podaci koji će se prikupiti iz dugoročnih studija o imunogenosti i djelotvornosti bit će korišteni u budućim strategijama cijepljenja. A ono što možemo učiniti je cijepiti se i držati se preporuka nadležnih institucija kako bi zajedničkim snagama preprodili ovu krizu.

6. LITERATURA

1. Hamid S, Mir MY, M., Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes and New Infections*. 2020;35:100679.
2. World Health Organization. Dostupno na: <https://covid19.who.int>. Pristupljeno: studeni 2021.
3. Lio YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*. 2020;43:328-333.
4. Visual Capitalist. Visualizing the History of Pandemics. Dostupno na: <https://www.visualcapitalist.com/history-of-pandemics-deadliest/>. Pristupljeno: studeni 2021.
5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Dostupno na: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3. Pristupljeno: studeni 2021.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library (PHIL). Dostupno na: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23311>. Pristupljeno: studeni 2021.
7. UCLA Fielding – School of Public Health. Dostupno na: http://www.ph.ucla.edu/epi/bioter/graphics/sars_holmes2003.jpg. Pristupljeno: studeni 2021.

8. Jemeršić L. Coronaviruses – viruses marking the 21st century. Veterinarska stanica. 2020;51:3.

9. World Health Organization. Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19). Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>. Pristupljeno: studeni 2021.

10. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: authorized. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized#authorised-covid-19-vaccines-section>. Pristupljeno: studeni 2021.

11. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: under evaluation. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation#covid-19-vaccines-under-rolling-review-section>. Pristupljeno: studeni 2021.

12. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, Crommelin DJA. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. Int J Pharm. 2021;601:120586.

13. European Centre for Disease Prevention and Control. Dostupno na:

<https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>. Pristupljeno: studeni 2021.

14. European Vaccination Information Portal. COVID-19 vaccines. Dostupno na:

<https://www.vaccination-info.eu/en/covid-19/covid-19-vaccines>. Pristupljeno: studeni 2021.

15. Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. Nature reviews drug discovery. 2021;20:817-838.

16. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring#scientific-evaluation-and-approval-section>. Pristupljeno: studeni 2021.

17. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines. Dostupno na:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>. Pristupljeno: veljača 2022.

18. European Medicines Agency. Conditional marketing authorization. Dostupno na:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>. Pristupljeno: veljača 2022.

19. European Medicines Agency. EPAR. Sutent. Dostupno na:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/sutent-epar-summary-public_hr.pdf.

Pristupljeno: veljača 2022.

20. European Medicines Agency. Monitoring of COVID-19 medicines. Dostupno na:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/monitoring-covid-19-medicines>. Pristupljeno: studeni

2021.

21. European Medicines Agency. Comirnaty. Dostupno na:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#product-information-section>.

Pristupljeno: studeni 2021.

22. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen. Dostupno na:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen#product-information-section>. Pristupljeno: studeni 2021.

23. European Medicines Agency. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen#product-information-section>. Pristupljeno: studeni 2021.

24. European Medicines Agency. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>. Pristupljeno: studeni 2021.

25. European Medicines Agency. Transparency: exceptional measures for COVID-19 medicines. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/transparency-exceptional-measures-covid-19-medicines>. Pristupljeno: veljača 2022.

7. ŽIVOTOPIS