

VYJÁDRĚNÍ STÁTNÍHO ÚSTAVU PRO KONTROLU LÉČIV
– k interpelaci ev. č. 488

Výrobní proces vakcín, které řadíme mezi biologické léčivé přípravky, sestává z řady dílčích výrobních kroků, které jsou rutinně kontrolovány řadou mezioperačních kontrol. Zjednodušeně lze říci, že se jedná o kontrolu toho, zda se předem stanovené atributy kvality vyráběné léčivé látky/přípravku pohybují v předem stanovených mezích. Tyto kontrolní testy se provádí pomocí standardizovaných validovaných analytických metod. Pokud dojde k překročení předem stanoveného rozmezí pro některý ze sledovaných parametrů, vždy je výrobce povinen takovou událost zapsat do výrobní dokumentace, zahájit šetření, proč k překročení limitů došlo a realizovat nápravná a preventivní opatření, včetně zhodnocení dopadu na kvalitu vyráběné léčivé látky/přípravku. Pokud je závěr takového hodnocení pozitivní (překročení limitu se negativně neprojeví v kvalitě vyráběné léčivé látky/přípravku), výrobní proces přechází do dalších kroků výroby. Dojde-li k překročení předem stanoveného rozmezí v některém z předem stanovených kritických parametrů, nelze ve výrobním procesu pokračovat a šarže vyráběné léčivé látky/léčivého přípravku musí být zlikvidována. Výrobní záznamy, které popisují tyto výše popsané události, jsou vždy předmětem kontrol, které Ústav při inspekcích ve výrobních prostorách pečlivě prochází. Detailní popis celého výrobního procesu, včetně identifikace kritických kroků a kritických atributů kvality, je vždy součástí registrační dokumentace, která je povinně předkládána jako podklad pro registraci. Ústav tyto dokumenty během registračního řízení podrobně kontroluje, a to i v případě, kdy jde o tzv. centralizovanou registraci, jejíž průběh koordinuje Evropská léková agentura (dále jen „EMA“), neboť Ústav je plně zapojen do hodnocení těchto procedur z pozice členského státu a podílí se aktivně na hodnocení předložené registrační dokumentace, kterou má samozřejmě také k dispozici. Odborníci Ústavu jsou členové odborných platforem EMA, které jsou přímo zapojeny do schvalovacího a posuzovacího procesu přípravků registrovaných centralizovanou procedurou (včetně vakcín), jedná se mimo jiné o Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP), Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) a pracovní skupina pro posuzování kvality biologických léčivých přípravků (BWP).

Kromě toho, že výroba podléhá kontrolám bezpečnosti a kvality na straně výrobce (přičemž kontroly kvality představují až 70 % celé doby výroby), jak již bylo uvedeno v úvodu, u vakcín navíc dochází i ke kontrole každé vyrobené šarže ze strany úřední kontrolní laboratoře léčiv OMCL (Official Medicines Control Laboratory) i lékových úřadů. Kontroluje se vždy šarže, přičemž vyrobenou šarží se rozumí jeden celek vyrobený za stejných podmínek během nepřerušného procesu. Zjednodušeně řečeno, každá jednotlivá šarže očkovací látky je před tzv. propuštěním na trh nejprve zkontrolována výrobcem, tj. všechny atributy kvality se po otestování výrobcem musí nacházet v předem stanovených a schválených mezích, které jsou zaneseny spolu s výsledky analýz na tzv. analytický certifikát. Šarže je zároveň zanesena do centrálního registru EU. Souběžně s výstupní kontrolou na straně výrobce probíhá také kontrola každé šarže nezávislou certifikovanou laboratoří, která je součástí sítě evropských úředních kontrolních laboratoří léčiv OMCL.

Odbor laboratorní kontroly Ústavu je členem sítě evropských úředních kontrolních laboratoří OMCL. Úřední propuštění šarží vakcín a krevních derivátů probíhá na základě laboratorního přezkoušení vybraných parametrů daného léčivého přípravku (účinnost, identita, čistota) a kontrole dokumentace šarže vydáním evropského certifikátu (OCABR) a propuštěním do oběhu v EU. Tento certifikát je pak validní a je uznáván ostatními laboratořemi sítě OMCL. Je nutné zmínit, že laboratoře OMCL zodpovědné za přetestování dané konkrétní vakcíny jsou již v době registračního řízení v úzké spolupráci s výrobcem tak, aby se zajistilo, že jsou předem stanovené atributy kvality kontrolovány stejnými analytickými metodami. Hovoříme o transferu analytických metod mezi laboratořemi. Pouze

plně zvalidovanými metodami, které jsou prováděny stejnou metodikou a za použití stejných referenčních materiálů, lze dospět k validním výsledkům, jak na straně výrobce, tak na straně regulační autority a její nezávislé OMCL laboratoře. OMCL, která je součástí Ústavu, stejně jako ostatní evropské autority uznává pro propuštění šarže na národní trh evropské certifikáty vydané jinou úřední kontrolní laboratoří. Teprve po přezkoušení konkrétní šarže očkovací látky v OMCL je šarže propuštěna do oběhu členského státu a může se dostat k pacientům.

Hliník je ve vakcínách přítomný ve formě hydratovaného hydroxidu hlinitého nebo fosforečnanu hlinitého. Uvedené sloučeniny mají nízkou rozpustnost ve vodě, ale postupně se rozpouštějí působením kyselin v intersticiální tekutině. Farmakokinetické studie hliníkových adjuvancií jsou velmi těžko proveditelné, protože podaná dávka hliníku ve vakcínách nezpůsobí detekovatelné změny v plazmatické hladině, množství v jednotlivých tkáních či ve vyloučeném množství v moči. Dále je nutné zohlednit další formy příjmu hliníku, který je součástí našeho každodenního života. Hliník běžně přijímáme v pitné vodě, potravinách, mateřském mléce či jeho náhradách nebo v kosmetických přípravcích. Abychom mohli adekvátně stanovit množství hliníku, přijatého po aplikaci vakcíny, a jeho kinetiku, bylo by nutné molekuly hliníku označit. Spolehlivou metodou je radioaktivní značení za použití radioizotopu ²⁶Al. Použití této radioaktivně značené látky není možné v pediatrické populaci. Flarend et al. (1997) se ve své studii zabýval kinetikou hliníkových adjuvancií u králíků po intramuskulárním podání. Zvířatům byly podány hlinité soli (hydratovaný hydroxid a fosforečnan) s obsahem hliníku 0.85 mg. Ze získaných výsledků je patrné, že dochází k postupnému částečnému vstřebání hliníku do krevní plazmy (17 a 51 % za 28 dní pro hydroxid a fosforečnan), distribuce do jednotlivých tkání a vyloučení pomocí glomerulární filtrace do moči (kumulativně došlo za 28 dní k vyloučení 6% hydroxidových solí a 22 % fosforečnanových solí). Plazmatické hladiny hliníku nedosáhly během sledovaných 28 dnů eliminační fáze, což svědčí o tom, že proces metabolismu hlinitých solí probíhá stejným způsobem i dále.

Část hliníku je pravděpodobně vylučována potem a kůží. Stejně jako jiné polyvalentní kovy může být absorbovaný hliník akumulován v kostní tkáni. V měkkých tkáních je biologický poločas hliníku krátký (méně než 2 dny). Hliník proniká do následujících tkání s klesající intenzitou: ledviny, slezina, játra, plíce, srdce či lymfatické uzliny. Nejméně ze sledovaných tkání proniká hliník do centrální nervové soustavy a mozku, kde dosahují jeho hladiny asi 1 % z celkového množství v organismu. Hliníkovou zátěž po vakcinaci u novorozenců a kojenců modeluje studie provedená autory Mitkus et al. (2011). Autoři ve svém modelu využívají data získaná ze studií akumulace hliníku po intravenózním podání, zohledňují nezralost vylučovacího systému u dětí, farmakokinetické vlastnosti hlinitých solí získané ze studie na králících a basální hladinu hliníku při narození. Dle závěrů studie je patrné, že hliníková zátěž je výrazně pod bezpečnostním limitem (MRL 5; minimal risk level 5% stanoveno Agency for Toxic Substances and Disease Registry) a to do konce pro děti se střední a nízkou porodní váhou. Studie je založena na vakcínách registrovaných v USA a vakcinačním kalendáři doporučeným ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices). Odpovídající vakcíny registrované v EU obsahují nižší množství hlinitých solí.

Pro detailní informace si Vás dovoluujeme odkázat na odkazované studie, očkovací kalendář doporučený Českou vakcinologickou společností ČLS JEP (<https://www.vakcinace.eu/ockovani-v-cr>) a Souhrn údajů o přípravku (dále jen „SmPC“) jednotlivých vakcín uvedených v Databázi léčiv na stránkách Ústavu (https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/).

Množství hliníku má zároveň své limity, které byly stanoveny jako bezpečné s ohledem na frekvenci podávání vakcín a další zátěž, které organismus neustále čelí. Na území EU je tato hranice stanovena v souladu s WHO doporučením na 1,25 mg hliníku/dávku. Tato dávka je všeobecně uznávána jako bezpečná. Stejně tak je limit pro obsah hliníku ve vakcínách definován v lékopisné monografii Evropského lékopisu (PhEur) Vaccinum ad usum humanum, která se výhradně zaměřuje na definování požadavků na kvalitu vakcín určených pro humánní užití. Tyto požadavky jsou v EU závazné pro všechny

výrobce vakcín zamýšlených pro podání lidem. Tato monografie uvádí stejný limit jako WHO doporučení a to maximálně 1,25 mg hliníku (Al) v jedné dávce vakcíny: „*maximum 1.25 mg of aluminium (Al) per single human dose.*“

Adjuvant. If the vaccine contains an adjuvant, the amount is determined and shown to be within acceptable limits with respect to the expected amount (see also the tests for aluminium and calcium below). Aluminium (2.5.13): maximum 1.25 mg of aluminium (Al) per single human dose where an aluminium adsorbent has been used in the vaccine, unless otherwise stated.“

Výrobci vakcín však množství hliníku ve svých přípravcích zpravidla nastavují mnohem nižší, než uvádí limit 1,25 mg hliníku (Al) v jedné dávce vakcíny.

Zmiňovaný článek uvádí množství hliníku v jedné dávce vakcíny, které jednak deklaruje ve svém složení výrobci 13 vakcín a poté jsou uváděny hodnoty nalezené v analyzovaných vzorcích těchto 13 vakcín. Odhlédneme-li od významného faktu, že je velmi problematické srovnávat výsledky stanovené odlišnými analytickými metodami (viz odstavec výše, který popisuje složitou metodologii transferu analytických metod, která musí bez výjimky vždy předcházet tomu, aby mohla oficiální kontrolní laboratoř zahájit přetestování klíčových atributů kvality v každé šarži vyrobených vakcín a kontrolovat tak správnost výrobcem uváděných výsledků testování jednotlivých atributů kvality zaznamenaných na analytických certifikátech předkládaných společně se vzorky každé šarže určené k přetestování), všechny naměřené hodnoty obsahu hliníku v jedné dávce vakcín ve všech sledovaných vzorcích byly nižší než je limit stanovený WHO a Evropským lékopisem.

Vakcíny stejně jako jiné léčivé přípravky prochází před registrací řadou testování, kde je použita konečná podoba vakcíny, tedy včetně hliníkových adjuvancií. Informace o provedených studiích s jednotlivými vakcínami jsou uvedeny v SmPC v bodě 5.1, údaje o nežádoucích účincích jsou pak uvedeny v bodě 4.8 SmPC. Bezpečnost vakcín je aktivně sledována i po registraci. Očkující lékař je povinen hlásit všechny závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky po podání vakcíny Ústavu, který je následně zpracovává. Kromě lékaře mohou podezření na nežádoucí účinky hlásit také pacienti, viz následující odkaz: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Pro nahlášení je možné využít online formulář, nebo si formulář stáhnout a zaslat na adresu uvedenou na webové stránce SÚKL (www.sukl.cz).

Vakcíny se řídí stejnými pravidly jako všechny ostatní léčivé přípravky. Po registraci probíhají neintervenci studie sledující bezpečnost léčivého přípravku (PASS, Post authorisation safety study). V těchto studiích je léčivý přípravek užíván v souladu se schváleným SmPC. Studie jsou prováděny držitelem rozhodnutí o registraci na základě jeho rozhodnutí či na základě doporučení autority (SÚKL, EMA, či jiná národní autorita v rámci EU). PASS studie jsou nařízeny autoritou v případě podezření na bezpečnostní riziko, které se touto studií potvrdí či vyvrátí. Držitel rozhodnutí o registraci je povinen relevantní autoritě (SÚKL, EMA, či jiná národní autorita v rámci EU) oznámit zahájení a ukončení studie, a zároveň předložit protokol o průběhu studie i závěrečnou zprávu.

Laboratorní kontrola složení každé šarže léčivých přípravků uváděných na trh je odpovědností výrobce (přičemž kontroly kvality představují až 70 % celé doby výroby, jak je již uvedeno výše).

Laboratoře Ústavu, orgánu státní správy, provádějí laboratorní zkoušení léčiv jako činnost uloženou zákonem č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) v několika režimech:

- a. Laboratorní kontrola léčiv na vyžádání jinými útvary Ústavu nebo jinými orgány státní správy zahrnuje šetření podezření na závadu v jakosti, analýzu padělků a nelegálních léčivých přípravků

- b. Dozor nad kvalitou léčiv na trhu prostřednictvím laboratorních rozborů podle předem připravených projektů zahrnuje namátkově prováděnou kontrolu léčiv na základě hodnocení rizik
- c. Propouštění šarží stanovených léčivých přípravků zahrnuje kontrolu vakcín a krevních derivátů podle §102 zákona o léčivech

Na závěr doplňujeme, že Ústav pravidelně o své činnosti, včetně laboratorních kontrol, informuje veřejnost od roku 1998 prostřednictvím výročních zpráv o činnosti, které jsou dostupné na webových stránkách www.sukl.cz

Informace o výsledcích analýz, které mohou být zveřejněny, jsou dostupné ve výročních zprávách. Nahlížení do spisů se řídí správním řádem a je umožněno jen účastníkům správních řízení nebo po prokázání relevantního právního zájmu.

Citace použitých vědeckých článků:

- Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, Suckow MA, Rudy AC, Dandashli EA. In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using ²⁶Al. *Vaccine*. 1997 Aug-Sep;15(12-13):1314-8. doi: 10.1016/s0264-410x(97)00041-8. PMID: 9302736.
- Mitkus RJ, King DB, Hess MA, Forshee RA, Walderhaug MO. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine*. 2011 Nov 28;29(51):9538-43. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.124. Epub 2011 Oct 11. PMID: 22001122.