

Вимоги до клінічної оцінки вакцин

Задорожна В.І., д.мед.н., професор, чл.-кор. НАМН України

Максименко О.В., к.б.н.

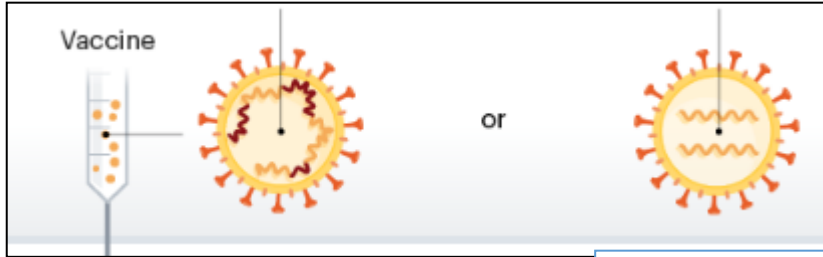
Матеріали, використані при підготовці презентації

- **НАСТАНОВА «ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. Належна клінічна практика» СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008** (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1169 від 26.09.2017), Київ, Міністерство охорони здоров'я України, 2009
- ***НАСТАНОВА «ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин» СТ-Н МОЗУ 42-7.7:2020, чинна від 11.08.2020***

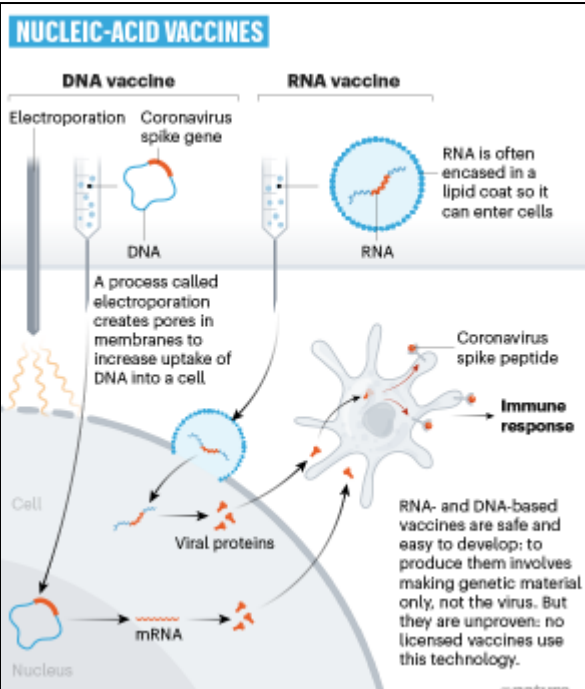
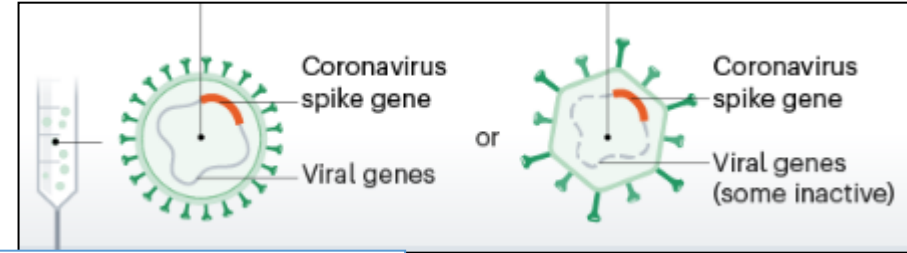
ОСОБЛИВОСТІ ВАКЦИН, що відрізняють їх від інших лікарських засобів

- Можуть містити живі мікроорганізми, які здатні до реплікації і розповсюдження в організмі реципієнта (у тому числі рекомбінантні вектори); містити інактивовані мікрорганізми, їх фрагменти, анатоксини, очищений або синтезований антиген, бути зв'язаними з наночастками (ліпосомами).
- Можуть бути фрагментами ДНК/РНК, здатними вступати у взаємовідносини з клітинами реципієнта та переключати клітину на експресію незвичайних для неї речовин – антигенів.
- Введення вакцини в організм **супроводжується складною взаємодією систем організму**, що закінчується імунною відповіддю. Її формування є надзвичайно складним процесом і не завжди може мати ті наслідки, на які розраховують на початку досліджень або які передбачаються за теоретичними розрахунками та результатами доклінічних досліджень.
- Вакцини можуть містити допоміжні речовини або залишки речовин, що використовувалися на певних стадіях виробництва (ад'юванти, консерванти, стабілізатори, залишкову кількість курячого білку, антибіотиків тощо), на які може бути індивідуальна реакція організму реципієнта.
- Кінцевий результат також носить індивідуальний характер (рівень специфічних антитіл, побічні реакції / ускладнення).
- Основні показники, які характеризують якість вакцини – **імуногеність, епідеміологічна ефективність, реактогенність.**

Атенуйовані або інактивовані

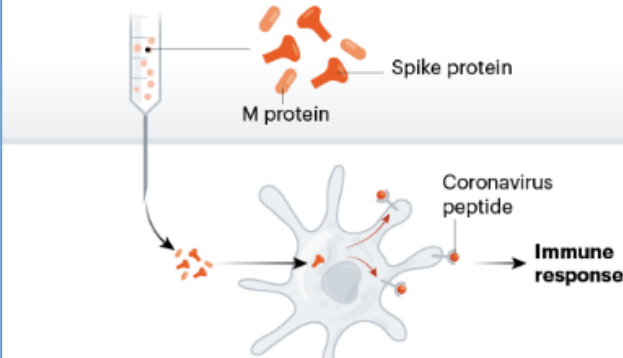


З реплікацією вірусного вектора або без реплікації



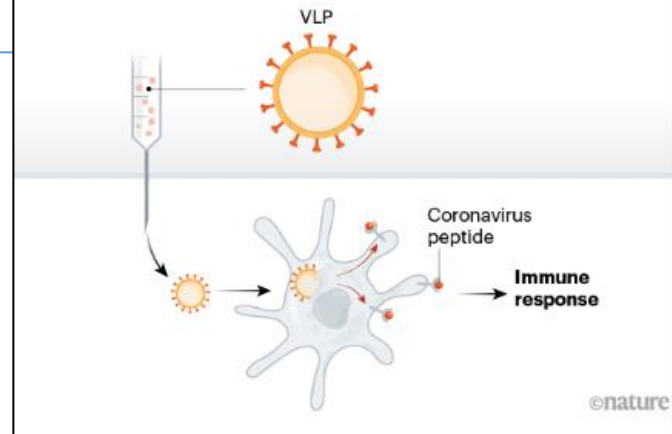
Protein subunits

Twenty-eight teams are working on vaccines with viral protein subunits — most are focusing on the virus's spike protein or a key part of it called the receptor binding domain. Similar vaccines against the SARS virus protected monkeys against infection but haven't been tested in people. To work, these vaccines might require adjuvants — immune-stimulating molecules delivered alongside the vaccine — as well as multiple doses.



Virus-like particles

Empty virus shells mimic the coronavirus structure, but aren't infectious because they lack genetic material. Five teams are working on 'virus-like particle' (VLP) vaccines, which can trigger a strong immune response, but can be difficult to manufacture.



ІМУНОГЕННІСТЬ

Для оцінки **імуногенності** вакцин вивчається:

Характеристика імунної відповіді

- для кожного антигенного компоненту (класи та підкласи антитіл, гуморальні, локальні, тривалість зберігання, наявність імунологічної пам'яті);
- оцінка можливого крос-іmunітету;
- дослідження імунологічних факторів, які можуть вплинути на гуморальну імунну відповідь;
- оцінка клітинно-опосередкованого іmunітету;

Імунологічна кореляція захисту (тип і інтенсивність імунологічної відповіді, яка корелює із захистом проти інфекційного захворювання – **рівні захисних антитіл**). Чи вже відомі для даної інфекційної хвороби, чи **треба визначити**.

Якщо треба визначати, то це додаткові тривалі дослідження порівняння напруженості специфічного іmunітету у вакцинованих при проспективних випробовуваннях (захворіли / не захворіли).

Альтернативно або додатково для визначення довготривалості захисту може використовуватися повторний збір сироваток для оцінки ефективності вакцини через певні інтервали (наприклад, щорічно) під час подальшого спостереження.

Порівняльні випробування імуногенності

частка вакцинованих, які мають захисний рівень антитіл;

- частка вакцинованих, у яких рівень антитіл після вакцинації збільшився в 4 рази;
- частка досліджуваних, які визначені як серонегативні або серопозитивні як до, так і після вакцинації;
- післявакцинальні показники серозахисту та сероконверсії окремо для тих, хто був серонегативним або серопозитивним на момент включення до дослідження;
- середні геометричні значення концентрації або титрів антитіл та до-/післявакцинальне їх співвідношення;
- до- та післявакцинальна частка реципієнтів вакцини із сенсibilізованими антигеном Т-клітинами (включаючи CD4 + та CD8 +), цитокинові реакції.

Склад, доза та графік застосування

- Для антигену, який раніше не був у складі зареєстрованої вакцини, необхідно дослідити зв'язок між дозою та імунною відповіддю. Дані *in vivo* доклінічних досліджень зазвичай не корелюють з дозою для людини.
- Для вакцин, які містять антигени вектору, при визначенні дози, слід оцінити потенційний ефект не тільки імунних реакцій на протективні антигени, але й на антигени вектору.
- Для підсилення імуногенності можуть застосовуватися ад'юванти.
- Для вакцин-кандидатів, що містять 1 або більше антигенів, які раніше не поєднувались в зареєстрованих вакцинах, імунні відповіді можуть порівнюватися з тими, що спостерігалися при роздільному введенні.
- Необхідно визначити оптимальні вікові строки введення (якщо вакцина для дітей) та інтервалів між дозами (**первинної вакцинації** та **ревакцинації**). Ці показники можуть змінюватися при подальших післямаркетингових спостереженнях чи додаткових клінічних дослідженнях.

Шлях та/або спосіб введення

- Для нової вакцини-кандидата слід вибрати шлях введення, дослідити на рівні первинної дози з урахуванням лікарської форми, а далі - схеми введення.

Одночасне застосування декількох вакцин

Одночасне введення вакцин може призвести до вищого або нижчого рівня імунної відповіді на певні антигенні компоненти порівняно з окремим введенням. Потребує окремого дослідження.

Міжсерійна однорідність

Рекомендується перевірити декілька серій вакцини-кандидата із складом, що подібний до складу кінцевого продукту, призначеного для продажу.

ЕФЕКТИВНІСТЬ

Визначення ефективності

- **Абсолютна захисна ефективність (епідеміологічна ефективність)** вакцин визначається порівнянням зменшення кількості випадків після вакцинації порівняно з захворюваністю серед невакцинованих у проспективних рандомізованих та подвійних сліпих випробуваннях.
- Треба довести, що **захисна ефективність вакцини-кандидата є не гіршою**, ніж у зареєстрованої вакцини. Цей дизайн може бути використаний, якщо вакцинація є обов'язковою згідно з віком або за епідпоказами і контрольна група також повинна бути вакцинованою, і є щонайменше одна зареєстрована вакцина, що широко використовується.
- **Дослідження показника вторинної ураженості** використовується, коли дана хвороба пов'язана з відносно високою частотою повторних випадків захворювання. При такій ситуації припускають, що вакциновані та невакциновані мають рівні шанси бути інфікованими.

Не визначається за умов:

- Для всіх антигенних компонентів відома ***імунологічна кореляція захисту*** (однак рекомендується, щоб у випробуваннях застосовували метод рандомізації по відношенню до відповідної зареєстрованої вакцини);
- Коли вакцина-кандидат демонструє не гірший рівень імуногенності ніж аналогічна зареєстрована, для якої вже оцінено ефективність або дієвість.

Деякі особливості щодо визначення ефективності

- При низькій захворюваності потрібне дуже велике за обсягом випробування для накопичення достатньої кількості випадків для оцінки ефективності.
- При існуванні декількох підтипів збудника дослідження можуть проводитися в різних регіонах, де циркулюють збудники різних підтипів.
- Іноді ефективність для однієї популяції у певному віковому діапазоні не можна екстраполювати на інші популяції. Може знадобитися проведення базового випробування, до якого включають репрезентативні зразки з різних популяцій або проведення декількох випробувань в окремих популяціях.

Ефективність (efficacy) та результативність /дієвість (effectiveness) вакцини - порівняння показників захворюваності між вакцинованими та невакцинованими.

Ефективність визначається в контрольованих клінічних випробуваннях,
результативність /дієвість визначається після затвердження вакцини для широкого використання. За цими показниками оцінюється частка щеплених, які будуть захищені вакциною.

БЕЗПЕКА

Оцінка безпеки

- Оскільки більшість побічних реакцій на вакцини виникають протягом перших декількох днів після кожної дози (до 5 – 7 днів), у цей період проводять більш ретельний моніторинг стану здоров'я. Загалом нагляд продовжують протягом 30 днів після кожної дози, іноді більше (для деяких живих вакцин, ДНК-, РНК-вакцин) із реєстрацією у відповідних протоколах тяжкості небажаних подій після вакцинації за відповідними критеріями.
- Проводять диференціацію на такі, які мають зв'язок з вакцинацією, та ті, що співпадають у часі, зокрема інтеркурентні захворювання.
- Визначають частоту побічних реакцій та ускладнень, оцінюють їх ризику / користь. Деякі рідкісні ускладнення можуть бути виявлені лише при післямаркетинговому моніторингу.

ОСОБЛИВІ ГРУПИ НАСЕЛЕННЯ

- ***Вагітні жінки***

- і) захист вагітної;
- ii) захист плоду від внутрішньоутробної інфекції;
- iii) захист дитини до тих пір, поки захисні рівні материнських антитіл зберігаються в післяпологовому періоді.

- ***Особи літнього віку***

- нижчі реакції на вакцинацію («старіння імунної системи»), супутні захворювання, прийом ліків. Іноді рівень імунної відповіді може бути вище, якщо раніше були інфіковані цим збудником.

- ***Імунодефіцитні суб'єкти***

- **Загалом клінічні випробування складаються з 3 фаз .**

Дякую за увагу!