

Clinical trials of immunobiological preparations as a basis for effective vaccination

N. F. Nikityuk

Scientific Center for Expertise of Medical Preparations, Moscow, Russia

Corresponding author: nikityuk_n@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The epidemiological situation referring to a number of infectious diseases, presenting manageable infections, requires more careful oversight, beginning with the preclinical and clinical studies, vaccine production, control of technological process and the serial production of the preparation and finishing with applying the product by the consumer. The effectiveness of immunization depends on a number of factors arising from the choice of the design of the drug clinical trials. Widely used in the medical practice newly created domestic vaccine preparations and oversea vaccine preparations, presented for the registration for the first time, require careful clinical study to examine their quality by defining security settings and immunologic efficiency. The expertise of immunobiological preparations is based on the evaluation of safety and efficacy, by which by the ratio of risk-benefit of the examined drug is determined. So, it is necessary to find the optimal design of the clinical trial that will objectively determine the ratio between the security and antigenic activity of the drug. The selection of volunteers for a clinical study is carried out on the basis of inclusion and exclusion criterias, taking into account legal and ethical principles, based on existing national requirements for the quality of medicines, and the principles of Helsinki Declaration. During the clinical trials on vaccine preparations the selection of the optimal dosage and immunization scheme, the establishment of preventive vaccine effectiveness, the exploration of the possibility of expanding the indications for medical use and the identification of previously unknown side effects of registered vaccine preparations are performed. The organization and conduct of clinical trials of immunobiological preparations is a fundamental component in the system of epidemiological monitoring of vaccine preventable infections. A properly planned and administered clinical trial of the vaccine products is a guarantee of the effectiveness of the population vaccination.

Key words: vaccines, inclusion and exclusion criterias, immunization, safety.

Клинические испытания иммунобиологических препаратов как основание для эффективной вакцинации

Среди иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) вакцинные препараты составляют весомую группу, что определяет их значимость в практическом здравоохранении. Вакцинные препараты применяются практически в любой области медицины с целью профилактики, диагностики и лечения как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. Среди различных групп медицинских иммунобиологических препаратов, применяемых для иммунопрофилактики инфекционных болезней, вакцины являются наиболее эффективным средством предупреждения инфекционных заболеваний.

На современном этапе большое значение имеет осуществление контроля над качеством и эффективностью проводимой иммунопрофилактики на территории. С этой целью мониторинг проведения клинических исследований иммунобиологических препаратов, их производства и качества является неотъемлемым элементом эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями. Одним из основных этапов мониторинга в этом направлении является проведение клинических исследований иммунобиологических препаратов.

В Российской Федерации проведение клинических исследований иммунобиологических препаратов нормативно закреплено следующими основными руководящими документами: Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005) «Надлежащая клиническая практика», Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в ред. ФЗ от 27.07.2010 № 192, ФЗ от 11.10.2010 №271, ФЗ от 29.11.2010 № 313), при-

казом Минздравсоцразвития РФ № 750Н от 26.08.2010 «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [1-8].

Клиническое исследование вакцинного препарата – это изучение испытываемой вакцины с привлечением здоровых добровольцев после получения положительных результатов доклинического исследования данного препарата.

Цели клинических исследований вакцинных препаратов: государственная регистрация препарата, изучение возможности расширения показаний для медицинского применения в пострегистрационном периоде и выявление ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных вакцинных препаратов.

Задачи клинических исследований вакцинных препаратов: определение безопасности и реактогенности вакцинных препаратов, определение иммуногенных свойств вакцины с последующим подбором оптимальных дозировок и схемы иммунизации, установление профилактической эффективности исследуемой вакцины.

Клинические исследования вакцин проводятся при внедрении в практику вновь разработанных вакцин, регистрации зарубежных вакцин, изменении возрастных дозировок вакцин, изменении схемы иммунизации, изменении технологии изготовления препарата, изменении раздела инструкции по применению вакцинного препарата.

Система организации и проведения клинических исследований иммунобиологических препаратов формируется в зависимости от:

– вида вакцинного препарата (живые, инактивиро-

ванные, расщепленные (сплит-вакцины), субъединичные (химические) вакцины, анатоксины, рекомбинантные, конъюгированные, виросомальные вакцины, вакцины с искусственным адъювантом и комбинированные, т. е. ассоциированные поливакцины),

- содержания вспомогательных веществ в составе вакцинного препарата (адъюванты, стабилизаторы, иммуностимуляторы и другие),
- цели применения в практике здравоохранения (профилактическая, лечебная),
- принадлежности препарата к национальному календарю профилактических прививок (плановые или по эпидемиологическим показаниям),
- условий при его производстве, транспортировке и хранении, соблюдении «холодовой» цепи,
- схемы иммунизации и дозирования (возрастной охват вакцинацией и/или ревакцинацией, соблюдение интервала между введениями вакцины),
- показаний и перечня противопоказаний к применению соответствующего вакцинного препарата (временных и постоянных).

На современном этапе клинические исследования иммунобиологических препаратов проводятся методами, включающими нижеследующие виды клинических исследований.

1. Слепой метод клинического исследования (замаскированный), при котором одной и более участвующим в клиническом испытании сторонам неизвестно, какой из исследуемых препаратов назначен добровольцу. При этом применяются следующие методы:

- простой слепой метод (при неосведомленности добровольцев о назначенном им препарате),
- двойной слепой метод (при неосведомленности добровольцев, исследователей, мониторов и лиц, выполняющих статистическую обработку данных).

2. Центровые клинические исследования, которые включают:

- одноцентровое клиническое исследование – исследование, проводимое в одном исследовательском центре,
- многоцентровое клиническое исследование – исследование, проводимое в двух или нескольких исследовательских центрах одной страны,
- международное многоцентровое клиническое исследование – клиническое исследование, проводимое в различных странах.

3. Контролируемое исследование (иногда используется синоним «сравнительное»), в котором исследуемый препарат сравнивают с препаратом сравнения, эффективность и безопасность которого хорошо известны. В качестве препарата сравнения (референс-препарата) применяется коммерческий аналог исследуемого препарата или препарат однонаправленного действия, используемый для сравнения в клиническом испытании и предназначенный для проверки достоверности и

правильности контроля. Контролируемое клиническое исследование возможно также с применением плацебо, используемого в качестве контроля при испытании препаратов и внешне не отличающегося от испытуемого препарата (физиологический раствор или растворитель, используемый при приготовлении вакцины).

4. Неконтролируемое исследование (не сравнительное), при котором группа контроля (сравнения) не используется.

5. Открытые клинические исследования – исследования, при проведении которых все его участники (исследователи и добровольцы) знают о получаемом препарате, при этом препарат сравнения или плацебо не используется, следовательно, отпадает необходимость формирования контрольных групп.

6. Рандомизированное клиническое исследование – клиническое исследование, которое предусматривает процесс распределения добровольцев, отличающихся по полу, возрасту и расе по основным и контрольным группам случайным образом (единица выборки), что предоставляет одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат.

8. Пострегистрационное клиническое исследование – клиническое исследование вакцинного препарата, осуществляемое после государственной регистрации в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, возможного расширения показаний к применению данной вакцины, а также выявления нежелательных реакций на ее действие с последующим внесением изменений в инструкцию по применению препарата.

9. Проспективное исследование – исследование, проводимое в соответствии с протоколом клинического исследования до появления результатов и их обобщения.

10. Ретроспективное исследование (историческое) – изучение ранее проведенных клинических исследований, анализ результатов по литературным обзорам и отчетам предварительных клинических исследований.

Правовые принципы организации и проведения клинических исследований основываются на соблюдении правил, изложенных в «Надлежащей клинической практике» (GCP) и предусматривают соответствие протоколу, рассмотренному и одобренному комитетом по этике, содержание которого должно отвечать существующим требованиям нормативных документов. При проведении клинического исследования преследуется главная цель – соблюдение прав субъекта исследования на охрану его здоровья, минимизация возможного негативного влияния исследования на его физическое и психическое здоровье.

Организационные подходы к проведению клинических исследований сводятся к следующим основным требованиям: одинаковые по возрасту и полу группы участников (основная и сравнительная), одна и та же серия вакцины, единые сроки забора крови у привитых; постановка сывороток крови в одной лаборатории с использованием зарегистрированных тест-систем.

Отбор контингента для участия в клиническом исследовании осуществляется в соответствии с критериями по включению и исключению, которые указываются в протоколе клинического исследования. Особое внимание обращается на лиц из групп риска, они подвергаются тщательному лабораторному обследованию. Количество лиц, участвующих в клиническом исследовании, так же как и время, затраченное на его проведение, определяется, исходя из характера препарата, схемы его введения, сбора и оценки материала по эффективности и безопасности. Кроме того, при отборе контингента для клинического исследования необходимо ориентироваться на перечень противопоказаний к введению данного препарата и на показатели иммунного статуса. Все клинические исследования должны соответствовать стандартам, описанным в GCP.

Этапы (фазы) клинических исследований. Клинические исследования проводятся после получения результатов доклинического исследования. Исследования с участием людей можно начинать, если данные, полученные в ходе доклинических исследований, доказывают, что препарат безопасен и дальнейшие исследования на людях не будут подвергать их ненужному риску.

Процесс изучения вакцинного препарата – это проведение четырех фаз клинического исследования (табл. 1). Каждая фаза – это отдельное клиническое исследование, предусматривающее изучение препарата в соответствии с целями и задачами данного клинического исследования. Если препарат успешно проходит испытания в первых трех фазах, он получает регистрационное удостоверение. Исследования 4-ой фазы – это пострегистрационные исследования.

I-ая фаза клинического исследования проводится на небольшой (от 20 до 100 человек) группе здоровых добровольцев. В ходе ее проведения определяются показатели безопасности, реактогенности и предварительные данные по иммуногенности вакцины. На основании этих параметров осуществляется подбор дозы и способа введения вакцины.

Дизайн I-ой фазы клинических исследований соответствует, как правило, открытому неконтролируемому рандомизированному исследованию. В отдельных случаях может возникнуть необходимость в проведении контролируемых клинических исследований с использованием плацебо. Использование контрольной группы позволяет выявить возникновение нежелательных явлений, не связанных с введением вакцин (например, вспышки ОРЗ, ОРВИ и т.п.). Показатели, определенные в I-ой фазе исследований, используются при планировании последующих фаз клинических исследований.

II-ая фаза клинического исследования проводится после получения результатов I-ой фазы, подтверждающих предварительную безопасность препарата на большой группе здоровых добровольцев (100-500 человек).

При проведении этой фазы клинических испытаний последовательно решаются следующие задачи:

- определение оптимальной дозы и схемы введения препарата по показателям безопасности, переносимости и эффективности,
- определение оптимальной дозы и возрастных схем введения препарата, если препарат предназначен для профилактики и лечения взрослых и детей различного возраста.

В соответствии с поставленными задачами II-ая фаза

Таблица 1

Этапы (фазы) клинического исследования

Этапы/ фазы	Кол-во участников	Цели исследования	Основные задачи	Тип исследования
I фаза	От 20 до 100 чел	Переход к последующим фазам исследования	Безопасность Реактогенность Иммуногенность	«Открытые», не плацебо-контролируемые исследования
II фаза (IIa, IIб)	От 100 до 500 чел. в каждой группе	Регистрационные исследования	Определение оптимальных доз и схем иммунизации по показателям реактогенности, безопасности, иммуногенности в различных возрастных группах.	Рандомизированные контролируемые исследования (плацебо, препарат сравнения).
III фаза	От 300 до 3 000 чел. в каждой группе	Регистрационные исследования	Определение иммунологической и профилактической эффективности, подтверждение безопасности, реактогенности и эффективности.	Рандомизированные контролируемые многоцентровые исследования (плацебо, препарат сравнения).
IV фаза	Несколько тысяч чел.	Пострегистрационные исследования	Определение эпидемиологической и экономической эффективности, сбор информации о побочных явлениях, расширение и/или уточнение показаний к применению. Мониторинг эффективности и безопасности.	«Открытые» или контролируемые многоцентровые исследования.

исследований может выполняться в несколько этапов (фаза II^a и фаза II^b). Фаза II^a – это пробные исследования, спланированные для определения уровня безопасности препарата на отобранных группах добровольцев. В задачи данного исследования может входить определение реактогенности добровольцев к различным дозам препарата в зависимости от возраста, дозы введения и т.д. Фаза II^b – это четко регулируемые исследования, спланированные для определения эффективности и безопасности воздействия препарата на добровольцев. Основной задачей этой фазы является определение оптимального уровня дозирования для проведения третьей фазы.

Дизайн клинического исследования II-ой фазы должен соответствовать контролируемым испытаниям, т.е. обязательным условием здесь является наличие основной (добровольцы, получающие исследуемый препарат) и контрольной (добровольцы, получающие препарат сравнения или плацебо) групп.

Основной задачей II-ой фазы является проведение исследований, направленных на определение иммуногенности соответствующего активного компонента(ов) и безопасности вакцины-кандидата в выбранной группе добровольцев.

Исследования, проводимые во II-ой фазе, должны быть направлены на оценку таких показателей состояния иммунной системы вакцинируемого, как возраст, этническая принадлежность, пол, наличие материнских и фоновых антител. Для определения иммунного ответа необходимо определить дозу вакцины, кратность или интервал между введением вакцины, схему иммунизации и способ введения вакцины.

III-я фаза клинического исследования – это широкомасштабные рандомизированные контролируемые клинические исследования, направленные на оценку профилактической и/или лечебной эффективности.

По результатам III-ей фазы клинических испытаний решается вопрос о регистрации вакцинного препарата путем проведения экспертизы результатов проведенных клинических исследований.

После регистрации вакцины и выдачи регистрационного удостоверения проводится мониторинг ее эффективности и безопасности в условиях практического применения, т. е., – уже **IV-ой фазы клинического исследования**. Эти исследования относятся к постмаркетинговому надзору или пострегистрационным испытаниям. Цель таких исследований состоит в мониторинге нежелательных реакций и определении эпидемиологической и профилактической эффективности в рамках программ вакцинопрофилактики.

Проведение пострегистрационных исследований (фаза IV) оправдано также целью определения частоты и характера поствакцинальных реакций и осложнений, связанных с иммунизацией.

Основной задачей клинического исследования вакцинного препарата на всех его этапах является оценка показателей его безопасности и эффективности, что

определяется качеством изучаемого препарата.

Безопасность вакцинного препарата – один из основных критериев оценки качества вакцины, связанный с отсутствием отрицательного действия на функции органов и систем организма человека и риска причинения вреда здоровью в результате введения различных доз исследуемого препарата.

Оценка показателей безопасности новых препаратов начинается при проведении доклинических исследований на чувствительных к предполагаемому возбудителю животных путем отработки дозы и схемы иммунизации с последующим перерасчетом выбранной оптимальной дозы для введения человеку.

В дальнейшем, при проведении клинических исследований безопасность препарата оценивается на всех этапах, начиная с I-ой фазы и заканчивая постмаркетинговыми исследованиями.

Если испытания предусматривают изучение нескольких доз препарата, то его введение начинают с наименьшей дозы, и лишь после получения результатов, характеризующихся низкой реактогенностью и безопасностью данной дозы, переходят к более высоким дозам. Таким образом, выбирают ту максимальную дозу, которая удовлетворяет требованиям переносимости, реактогенности и безопасности препарата.

При испытании препарата на детях необходимо предусмотреть поэтапные исследования, начиная со старших возрастных групп и придерживаясь следующих возрастных градаций: 10-14 лет, 6-9 лет, 2-5 лет, 7 мес.-24 мес. и первые 6-12 месяцев жизни.

С целью изучения безопасности ИЛП необходимо проведение лабораторно-инструментального обследования каждого субъекта, включенного в клиническое испытание. Обследования добровольцев осуществляются в следующие сроки:

- первое обследование – за 1-3 суток до вакцинации,
- последующие обследования при испытании инактивированных вакцин после каждой прививки включают:
 - измерение АД – в течение 5 суток,
 - снятие показаний ЭКГ и др., исследования сердечно-сосудистой системы в первые 3-4 суток,
 - функция внешнего дыхания – в первые 24-28 часов и на 7-8 сутки,
 - обследование нервной системы в течение 48-72 часов,
 - клиническое и биохимическое исследование крови, анализ мочи в первые 48-72 часов.

При испытании живых вакцин – однократно в сроки максимальной выраженности общей или местной специфической поствакцинальной реакции.

В случае если у привитого субъекта какой-либо из определяемых показателей будет выходить за пределы нормальных величин, исследование повторяют через 6-7 суток, а данный субъект отстраняется от получения последующих прививок испытываемым препаратом.

Определение иммунологической безопасности проводится после анализа материалов доклинических исследований препарата в следующей последовательности: 1) проведение клинико-лабораторных исследований на ограниченной группе людей в рамках I-ой фазы программы испытания по изучению специфической активности лабораторных серий препарата, 2) выявление иммунозависимых заболеваний у вакцинированных в контролируемых исследованиях в рамках II-III-ей фаз клинических испытаний, 3) изучение иммунологической безопасности в пострегистрационном периоде исследования препарата (IV фаза).

Длительность наблюдения зависит от выявления сроков восстановления возможных иммунологических нарушений, но не менее 6-и месяцев после введения препарата.

Иммунологическая безопасность препарата оценивается на основании показателей, определяемых иммунологическими исследованиями (Т- и В-лимфоциты, иммуноглобулины основных классов, фагоцитарная активность лейкоцитов и т.д.).

Реактогенность препарата – свойство препарата вызывать местные или общие реакции организма определяются в течение первых 5-7 дней после каждого введения препарата, при необходимости наблюдение продолжается весь период наблюдения.

Оценка реактогенности препарата зависит от вида препарата, способа его введения (накожное, внутримышечное, подкожное, внутримышечное, интраназальное, *per os*), места введения препарата (средняя треть плеча, подлопаточная область спины, передняя поверхность бедра, слизистые оболочки ротовой и носовой полостей).

Реактогенные свойства препарата оцениваются по показателям местных (область места введения препарата) и общих (системные реакции организма на введение препарата) реакций.

С целью предупреждения развития поствакцинальных реакций и осложнений, не более чем за две недели до вакцинации, проводится скрининг добровольцев с забором крови и мочи на определение исходных показателей состояния организма. Кроме того, добровольцы подвергаются тщательному обследованию терапевтом и другими специалистами. Все «фоновые» показатели обследования вносятся в индивидуальную регистрационную карту привитого субъекта. Нежелательные явления подлежат регистрации в соответствующей форме с указанием отдельных симптомов или синдромов.

В процессе обработки данных нежелательные явления перечисляются, классифицируются по тяжести проявления, а также по органам и системам; оценивается частота их возникновения. Результаты такого анализа являются основой для оценки безопасности исследуемого препарата.

Нельзя продолжать введение препарата пациентам, у которых наступило серьезное нежелательное явление, вне зависимости от того, связано ли оно с приемом препарата или нет. Решение о продолжении вакцинации или ее

отмене может быть принято только после консультации и с письменного согласия медицинских мониторов.

Показателем результативности исследуемого вакцинного препарата является его эффективность – характеристика степени положительного влияния препарата на течение и продолжительность заболевания или его предотвращение при конкретной инфекции.

Различают следующие виды эффективности:

- иммунологическая – сравнительная оценка результатов титров специфических антител в сыворотках крови, взятых до и после вакцинации в основной и контрольной группах,
- эпидемиологическая – оценка эффективности иммунизации при применении вакцины в практическом здравоохранении,
- профилактическая – потенциальные защитные свойства вакцины, которые оцениваются в контролируемых клинических исследованиях путем сравнения показателей заболеваемости в группе привитых и в группе получивших плацебо,
- экономическая – определение затрат, связанных с заболеванием среди привитых и не привитых субъектов и затрат на проведение иммунизации,
- лечебная – способность исследуемого препарата влиять на тяжесть, течение, сроки и исход заболевания в сравниваемых группах (основная и контрольная).

По результатам проведенного клинического исследования проводится анализ показателей безопасности, иммуногенности и эффективности, на основании которого оценивается соотношение риск-польза изучаемого вакцинного препарата.

Таким образом, организация и проведение клинического исследования иммунобиологических препаратов является основополагающей составляющей в системе эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями. Правильно спланированное и качественно проведенное клиническое исследование вакцинного препарата является гарантией эффективности вакцинопрофилактики, проводимой среди населения.

References

1. Natsionalnyy standart Rossiyskoy Federatsii (GOST R 52379-2005) «Nadlezhaschaya klinicheskaya praktika» [National standard of the Russian Federation (GOST P 52379-2005) «Appropriate clinical practice»].
2. Federalnyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 12 aprelya 2010 g. № 61-FZ «Ob obraschenii lekarstvennykh sredstv» [The federal law of the Russian Federation of April 12, 2010 No. 61-FZ «About the circulation of medicines»].
3. Sanitarnye pravila SP 3.3.2.561-96 «Gosudarstvennye ispytaniya i registratsiya novykh immunobiologicheskikh lekarstvennykh preparatov» (utv. Postanovleniem Goskomsanepidnadzora RF ot 31 oktyabrya 1996 g. № 33) [Health regulations SP 3.3.2.561-96 «State tests and registration of new immunobiological medicines» (approved by the Resolution of the State Committee on Sanitary and Epidemiology Surveillance of the Russian Federation on October 31, 1996 No. 33)].
4. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF № 266 ot 19 iyunya 2003 g. «Ob utverzhdenii pravil klinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii». [Order No. 266 by the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation of June 19, 2003. «About the approval of the rules of clinical practice in the Russian Federation»].

5. Standart otrasli OST 42-51199 «Pravila provedeniya kachestvennykh klinicheskikh ispytaniy v Rossiyskoy Federatsii» (utv. MZ RF ot 29 dekabrya 1998 g.) [The branch standard of OST 42-51199 “Rules of carrying out high-quality clinical tests in the Russian Federation” (approved by the Ministry of Health of Russian Federation of December 29, 1998).
6. Prikaz Minzdravsotsrazvitya RF № 750N ot 26 avgusta 2010 g. «Ob utverzhdenii pravil provedeniya ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya i form zaklyucheniya komissiy ekspertov» [The order of Ministry of Health and Social Development by Russian Federation No 750N of August 26, 2010 “About the approval of the rules of carrying out examination of medicines for medical application and forms of the conclusion by the commission of experts”].
7. Prikaz ot 23 noyabrya 2011 g. №1413N «Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendatsiy po sodержaniyu i oformleniyu neobhodimyykh dokumentov, iz kotorykh formiruetsya registratsionnoe dose na lekarstvennyy preparat dlya meditsinskogo primeneniya v tselyakh ego gosudarstvennoy registratsii» [The order of November 23, 2011 No. 1413N “About the approval of methodological recommendations on the contents and registration of necessary documents of which the registration file on the medicine for medical application for its state registration is formed”].
8. Postanovlenie Pravitelstva RF ot 15 oktyabrya 2012 g. №1043 «Ob utverzhdenii Polozheniya o federalnom gosudarstvennom nadzore v sfere obrascheniya lekarstvennykh sredstv» [The resolution of the Government of the Russian Federation of October 15, 2012 No. 1043 “About the approval of the regulation on federal state supervision in the sphere of the circulation of medicines”].