Особенности проведения клинических исследований вакцинных препаратов

Никитюк Надежда Федоровна, д.м.н., профессор, главный эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Основные нормативные документы

- Федеральный закон РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. с изменениями и дополнениями.
- Приказ МЗ РФ № 266 от 19 июня 2003 г. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации».
- Национальный стандарт - ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» на основании Good Clinical Practice.
- Приказ МЗСР РФ № 750 н от 26 августа 2010 г. «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
- Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть II. 2012г.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I и II,2013г.
- Приказ Минздрава РФ №125н от 21.03.2014г. «Об утверждении Национального календаря проф.прививок и календаря проф. прививок по эпидемическим показаниям».

Основные документы по вакцинопрофилактике

- **Федеральный Закон РФ № 157-ФЗ** «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17.09.98г. (с изменениями и дополнениями).
- **СП 3.3.2367-08.** Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней.
- **СП 3.3.2342-08.** Обеспечение безопасности иммунизации.
- **СП 3.3.2.2329-08.** Условия транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов.
- **МУ 3.3.2.2437-09.** Применение термоиндикаторов для контроля темепературного режима хранения и транспортирования МИБП в системе»холодовой цепи»
- **МУ 3.3.1.1095-02.** Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок.
- **МУ 3.3.2.1761-03.** О порядке уничтожения непригодных к использованию вакцин и анатоксинов.

Виды МИБП

- Вакцины и анатоксины, создающие активный иммунитет
- Иммунные сыворотки и иммуноглобулины, обеспечивающие пассивную защиту
- Диагностикумы (аллергены)
- Цитокины (интерфероны и др.) и другие иммуномодуляторы
- Бактериофаги
- Про- и эубиотики

Вакцины

- препараты, содержащие живые ослабленные или убитые микроорганизмы, которые при введении в организм человека вызывают выработку специфических антител, формируя, активный поствакцинальный иммунитет.
- **Виды вакцин:**
  - живые
  - убитые (инактивированные)
  - химические (субъединичные)
  - анатоксины
  - вакцины нового поколения (генно-инженерные)
- **Комбинированность**:
  - Тривакцины
  - Тетравакцины
  - Пентавакцины
  - Секставакцины

Клиническое исследование вакцинного препарата -

- это изучение испытуемой вакцины с привлечением здоровых добровольцев с целью получения новых или подтверждения уже известных данных о действии препарата и его нежелательных реакциях.

Условия планирования клинического исследования

- Эпидемиологическая обоснованность применения вакцины на конкретной территории.
- Потребность медицинских учреждений в новом вакцинном препарате.
- Положительные результаты доклинического исследования препарата (фармакологические и токсикологические исследования на экспериментальных животных).
- Оценка польза/риск - превышение пользы от примененного препарата над степенью риска.
- Соблюдение этических норм и правил исследования (Хельсинская декларация ВМА,ВОЗ,2000).

Показания к проведению клинического исследования вакцины

- регистрация вновь разработанной отечественной или зарубежной вакцин;
- изменение возрастной дозировки, схемы или метода иммунизации, и/или формы его применения;
- изменение разделов инструкции по применению вакцинного препарата;
- изменение методов технологии изготовления препарата или производственной площадки.

Цель клинического исследования вакцины

- государственная регистрация препарата;
- изучение возможности расширения показаний для медицинского применения в пострегистрационном периоде;
- выявление ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных вакцинных препаратов.

Задачи клинического исследования вакцины

- определение безопасности и реактогенности;
- изучение иммуногенных свойств с последующим подбором оптимальных дозировок и схемы иммунизации;
- установление профилактической эффективности, определение соотношения «риск/польза».

Документы для получения разрешения на проведение КИ

- Заявление о выдаче разрешения
- Отчет о ДИ и отчет о проведении ранее КИ (при наличии)
- Проект протокола КИ
- Брошюра исследователя
- Информационный листок добровольца
- Сведения о медицинских организациях
- Сведения об исследователях
- Предполагаемые сроки проведения КИ
- Прочие (уплата гос.пошлины, договор обязательного страхования и др.)

Требования к организации клинического исследования

- аккредитация медицинского учреждения;
- разрешение на проведение клинического исследования;
- ответственный исследователь должен иметь соответствующую лечебную специальность и стаж работы по программам клинических исследований не менее чем 5 лет;

Требования к организации проведения клинического исследования

- исследователи должны владеть:

  -результатами доклинического исследования;

  -методикой отбора добровольцев для клинического исследования;

- информирование в 3-х дневный срок о начале проведения клинического исследования в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, выдавший разрешение на проведение исследования по установленной форме.

Особенности методики клинического исследования вакцин

- группы участников одинаковые по возрасту и полу (основные и сравнительные);
- одна и та же серия вакцины;
- единые сроки взятия крови у привитых;
- постановка сывороток крови в одной лаборатории с использованием зарегистрированных тест-систем.

Тактика клинического исследования вакцины определяется:

- видом вакцинного препарата;
- схемой вакцинации и ревакцинации;
-соблюдением интервала между введениями изучаемой вакцины и других вакцин календаря;
- целью применения в практике здравоохранения (профилактическая, лечебная);
- причастностью препарата к НК(плановые или по эпидемическим показаниям);
-показанием и перечнем противопоказаний к применению вакцины(временные и постоянные).

Отбор контингентов для участия в клиническом исследовании

- **Критерии включения:**

- возраст, пол;
- схема иммунизации в рамках НКП;
- подписанное информированное согласие;
- показатели состояния здоровья добровольца, подтвержденные документально;
- показания и перечень противопоказаний к введению препарата (постоянные и временные);
- показатели иммунного статуса (иммунодефицит, иммуносупрессия и другие нарушения иммунной системы);
- социальные, этнические и другие причины.

- **Критерии не включения:**

- дети-сироты и оставшиеся без родителей;
- женщины в период беременности и в период грудного вскармливания;
- военнослужащие, за исключением проведения КИ вакцин, специально разработанных для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, химических, биологических, радиационных поражений (кроме проходящих военную службу по призыву);
- сотрудники правоохранительных органов;
- лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы;
- хронические заболевания органов и систем в стадии обострения;
- декомпенсированные заболевания;
- острые инфекционные и неинфекционные заболевания;
- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- иммунодефицитные состояния, подтвержденные показателями иммунологических исследований.

- **Критерии выведения из исследования (исключения):**

- решение добровольца; НЯ, СНЯ;интеркуррентные заболевания.

Основные этапы (фазы) клинических исследований

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 (IIа,IIб)	от100 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 или 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 или 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» и/или контролируемые многоцентровые исследования

Безопасность вакцинного препарата (основные правила)

- Оценка показателей безопасности новых препаратов начинается при проведении доклинических исследований.
- Безопасность оценивается на всех этапах, начиная с 1 фазы и заканчивая постмаркетинговыми исследованиями.
- Изучение безопасности МИБП проводится по результатам лабораторно-инструментального обследования каждого субъекта (добровольца), включенного в клиническое исследование.

Оценка иммунологической безопасности

1. **оценка иммунного статуса** *(*определение клеточного состава крови, Ig основных классов).
2. **выявление изменений уровня иммунологической реактивности** на неродственные инфекционные антигены.
3. **выявление аллергических и аутоиммунных реакций** (Ig E и тканевые антигены).
4. **выявление случаев инфекционных и соматических заболеваний** в опытной и контрольной группах.
5. **оценка неспецифического влияния вакцины на иммунную систему**

РЕАКТОГЕННОСТЬ

Реактогенность - свойство препарата вызывать местные или общие реакции организма.

Реактогенность препарата зависит от :

- **способа введения:** накожное (н/к), внутрикожное (в/к), подкожное (п/к), внутримышечное (в/м), через ротовую полость (per os), интраназальное;
- **места введения** препарата: средняя треть плеча (дельтовидная мышца), подлопаточная область, передняя поверхность бедра, слизистые оболочки ротовой или носовой полостей;
- **вида препарата** : живые, инактивированные и др.

Нежелательное явление (Adverse Event)

- Любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья субъекта клинического исследования, получающего вакцинный препарат независимо от причинной связи с этим препаратом (ВОЗ, Международный центр по мониторированию лекарственных средств).
- Регистрации в клиническом исследовании подлежат:
  - абсолютно все неблагоприятные объективные или субъективные симптомы;
  - появление аномальных значений лабораторных анализов;
  - появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения.

Серьезное нежелательное явление

- Летальный исход.
- Состояние, угрожающее жизни.
- Состояние, требующее госпитализации.
- Стойкая или значительная утрата трудоспособности.
- Появление дефекта развития.
- Другое значимое, с медицинской точки зрения, событие.

Классификация риска возникновения НЯ в КИ (Кеннет Калман, Англия, 1996)

- **Ничтожный** – менее 1/1 млн. привитых;
- **Минимальный** – от 1/1млн. до 1/100 тыс. привитых;
- **Очень низкий** – от 1/100 тыс. до 1/10 тыс. привитых;
- **Низкий** – от 1/10 тыс. до 1/1 тыс.привитых;
- **Умеренный** - от 1/1 тыс. до 1/100 привитых;
- **Высокий** – выше 1/100 привитых.

Классификация причинно-следственной связи (ВОЗ)

- **Достоверная** – клинические проявления не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или других факторов, регрессируют после отмены препарата, и возникают при повторном назначении.
- **Вероятная** – клинические проявления возможно не имеют отношения к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и регрессируют с отменой препарата, реакция на повторное назначение препарата не известна.
- **Возможная** – клинические проявления связаны по времени с приемом препарата, но также могут быть объяснены наличием других факторов (сопутствующих заболеваний, приемом других препаратов и др.), информация о реакции на отмену неясна.

Классификация причинно-следственной связи

- **Сомнительная** – клинические проявления не имеют четкой временной связи с применением препарата, присутствуют другие факторы.
- **Условная** – клинические проявления отнесены к нежелательным явлениям, которые нуждаются в дополнительных данных для уточнения связи или полученные данные анализируются.
- **Не поддающаяся оценке** – сообщение о нежелательном явлении нельзя оценить, поскольку отсутствует достаточная информация или имеющаяся информация противоречива.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНЫ -

характеристика степени положительного влияния препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение при конкретной инфекции.

Виды эффективности

1. ***Иммунологическая***
2. ***Эпидемиологическая***
3. ***Экономическая***
4. ***Лечебная***

Иммунологическая эффективность

Определяется показателями :

Сероконверсии **-** нарастание значения титров специфических антител после вакцинации по сравнению с результатами до вакцинации.

Серопротекции **-** соотношение числа привитых с защитными титрами и выше, к общему числу обследованных в основной и контрольной группах в процентах.

Уровнем специфических антител - значения среднегеометрических титров.

Оценка профилактической эффективности

Индекс эффективности (ИЭ) – отражает соотношение заболеваемости в группе привитых и не привитых, что указывает, во сколько раз заболеваемость среди привитых ниже таковой, чем среди лиц не получавших вакцину.

Коэффициент эффективности (КЭ) – соотношение показателя заболеваемости в группе привитых и не привитых, выраженный в процентах.

Эпидемиологическая эффективность

- оценка эффективности иммунизации при применении вакцины в практическом здравоохранении путем проведения сравнительного эпидемиологического анализа до и после применения вакцинного препарата на территории.

Статистические методы исследования

- **параметрические и непараметрические:**

  - для количественных признаков – критерий Стьюдента , дисперсионный анализ;

  - для качественных и порядковых признаков – критерии Манна-Уитни и Хи-квадрат.

- **средние выборочные значения** количественных признаков определяются в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение.

Статистические методы исследования

- достоверность объема выполненных клинических исследований оценивается на основании **коэффициента достоверности** при его значении p<0,05;
- **достаточность размера выборки** проводится по формуле:

$$n = \frac{t2 * p(1-p)}{m2}$$

n – объем выборки,

t – стандартный уровень достоверности 95%, стандартное значение, используемое в формуле 1,96,

p – разница ожидаемого эффекта в группах сравнения (%),

m – предел погрешности (стандартное отклонение) 0,5%, стандартное значение, используемое в формуле 0,05.

Статистические методы исследования

- **Пример.** Сравнительное клиническое исследование вакцины Х и вакцины сравнения У. Предполагаем, что разница в эффективности вакцин составит не более 5%, что в числовом выражении соответствует 0,05, т.е. значение p=0,05.

  Следовательно:

$$n = \frac{1,962^2 * 0,05 * (1 - 0,05)}{0,052^2} = \frac{3,8416 * 0,0475}{0,0025} = 72,99 = \mathbf{73\ чел.}$$

С учетом возможного риска исключения пациентов из исследования необходимо отобрать **80 добровольцев**.

Часто встречающиеся замечания при проведении экспертизы документов с целью возможности проведения клинических исследований

- Схема иммунизации изучаемых вакцинных препаратов не согласуется со сроками Национального календаря профилактических прививок, принятого в Российской Федерации.
- Не указываются интервалы между введениями изучаемой вакцины с другими вакцинами календаря профилактических прививок. Не представляются данные по взаимодействию изучаемой вакцины с другими вакцинами календаря.
- Зачастую выборка участников для проведения клинического исследования не репрезентативна, отбор добровольцев производится без соблюдения принципов рандомизации контролируемых исследований (отбор основной и контрольной групп различны по возрасту и полу).

Часто встречающиеся замечания при проведении экспертизы документов с целью возможности проведения КИ (продолжение)

- Взятие крови на определение специфических антител у добровольцев после введения изучаемого препарата осуществляется в разные сроки исследования и растягивается на длительный период (до 6-12 мес), что затрудняет объективную оценку иммуногенности препарата.
- Не соблюдаются сроки поствакцинального наблюдения за вакцинируемыми (не менее 6 месяцев).
- Не проводится сравнительная оценка результатов титра специфических антител в сыворотках крови до и после вакцинации в основной и контрольной группах (метод парных сывороток).
- Не указываются центры, исполнители и методики, применяемые для определения специфических показателей вакцин.

Часто встречающиеся замечания при проведении экспертизы документов с целью возможности проведения клинических исследований (продолжение)

- Не проводится детальный клинический анализ нежелательных явлений, что влияет на объективную оценку причинно-следственной связи.
- Имеют место замечания по результатам ранее проведенных клинических исследований, недостаточно информации по безопасности и реактогенности изучаемого препарата, что затрудняет оценку данных показателей.
- Дизайн клинических исследований не соответствует этапам (фазам) КИ, зачастую заявители необоснованно переходят к фазе 3 , минуя фазу 1 и 2. При этом клинические исследования проводятся открытыми, не сравнительными или не рандомизированными.

Благодарю за внимание!