

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
08 серпня 2024 року № 1400



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Клінічна оцінка вакцин

СТ-Н МОЗУ 42-7.14:2024

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2024

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **О. Семенченко**; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08 серпня 2024 року № 1400

- 3 Ця настанова відповідає документу:

EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1 «Guideline on clinical evaluation of vaccines», — August 2023 («Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин», — серпень 2023)

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО на заміну настанови 42-7.7:2020 «Лікарські засоби. Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин».

© Міністерство охорони здоров'я України, 2024

© Державний експертний центр МОЗ України, 2024

ЗМІСТ

Національний вступ	V
Сфера застосування	9
Нормативні посилання	10
Позначки та скорочення	11
Клінічна оцінка вакцин	12
Загальні положення	12
1. Вступ	12
2. Сфера дії	14
3. Імуногенність	15
3.1. Характеристика імунної відповіді	15
3.2. Імунні кореляти захисту	17
3.3. Дизайн порівняльних випробувань імуногенності	18
3.3.1. Первинні та вторинні кінцеві точки	18
3.3.2. Первинні аналізи	20
3.4. Склад, доза та графік застосування	21
3.4.1. Склад та доза	21
3.4.2. Графік	23
3.4.3. Шлях та/або спосіб введення	27
3.5. Одночасне застосування (Concomitant)	27
3.6. Відповідність між серіями	28
4. Ефективність	29
4.1. Вимоги до випробування ефективності	29
4.2. Дизайн досліджень ефективності	31
4.3. Визначення випадків захворювання	32

4.4. Встановлення випадків захворювання	34
4.5. Тривалість спостереження за ефективністю	35
4.6. Аналіз ефективності	36
4.6.1. Первинна кінцева точка	36
4.6.2. Первинний аналіз	37
4.6.3. Інші питання інтерпретації ефективності вакцин	38
4.7. Інші підходи до оцінки ефективності вакцин	39
5. Дієвість	41
6. Безпека	43
6.1. Оцінка безпеки в клінічних випробуваннях	43
6.2. Розмір бази даних з безпеки	45
7. Особливі групи населення	46
7.1. Вагітні жінки	46
7.2. Люди похилого віку	48
7.3. Суб'єкти з імунодефіцитом	49
Додаток А (довідковий). Бібліографія	50

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Останніми роками актуальним питанням фармацевтичної галузі є створення сучасних вакцин для профілактики інфекційних захворювань.

У зв'язку з пандемією (визнано [Всесвітньою організацією охорони здоров'я \(ВООЗ\)](#) 11 березня 2020 р.), що виникла внаслідок розповсюдження в світі коронавірусної хвороби — COVID-19, з'явилася надзвичайна потреба у створенні вакцин. Причиною хвороби став коронавірус [SARS-CoV-2](#), циркуляція якого в людській популяції була до грудня 2019 року невідомою.

Сьогодні йде робота зі створення етіотропних препаратів з дією на SARS-CoV-2. У світі з метою профілактики коронавірусної інфекції COVID-19 розроблено та застосовується цілий комплекс вакцин, а саме: інактивовані, векторні, білкові та вакцини на основі нуклеїнових кислот. Наразі для вакцинації в Україні використовують та планують використовувати вакцини відомих у світі розробників і виробників. Вакцинація залишається високоефективним методом профілактики інфекційних захворювань, тому розробка вакцин є перспективним та вкрай важливим напрямком розвитку галузі.

Ця настанова сприятиме застосуванню інноваційних медичних технологій і використанню сучасних міжнародних керівництв у процесі розробки, доклінічного вивчення та клінічних випробувань нових високоефективних та безпечних вакцин для профілактики інфекційних хвороб.

Ця настанова розроблена на підставі керівництва EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1 «Guideline on clinical evaluation of vaccines», — August 2023 («Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин», — серпень 2023) [6].

Ця настанова замінює Настанову 42-7.7:2020 «Лікарські засоби. Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин».

Організація, відповідальна за цю настанову, — Міністерство охорони здоров'я України.

Ця настанова буде переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до «Guideline on clinical evaluation of vaccines», — August 2023 [6].

Положення настанови відповідають чинному законодавству України: Закону України «Про лікарські засоби» [1], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типовому положенню про комісії з питань етики, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 [2] та настанові з Належної клінічної практики [3].

Під час розроблення настанови до положень документа EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1 «Guideline on clinical evaluation of vaccines», — August 2023 («Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин», — серпень 2023) внесено окремі зміни та доповнення, зумовлені чинним законодавством та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

- назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4];

- додатково введено такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також «Бібліографія», — які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [4] і ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [5]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

- основні положення викладено у розділі «Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин»; при цьому кожен структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництві: EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1 VI

«Guideline on clinical evaluation of vaccines», — August 2023 («Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин», — серпень 2023);

- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;
- у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;
- перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Позначки та скорочення»;
- додатково до посилань на керівництва ІСН (*англ.* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для використання людиною) та ЕМА (*англ.* European Medicines Agency — Європейське агентство з ліків) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації для проведення клінічних досліджень щодо клінічної оцінки вакцин.

Юридична сила настанови відповідає юридичній силі відповідного керівництва ЕМА, з яким гармонізовано цю настанову. Її слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам і власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та іншим зацікавленим особам щодо найкращого і найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного законодавства ця настанова носить рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники і виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики і зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження у

медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з ліків (ЕМА) [24]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ Клінічна оцінка вакцин

MEDICINAL PRODUCTS Clinical evaluation of vaccines

Чинна від 08 серпня 2024 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає загальні принципи клінічних досліджень вакцин з метою їх подальшої державної реєстрації.

Настанова застосовується до вакцин, що розробляються (створюються), реєструються і виробляються в Україні для медичного застосування в Україні та з метою експорту або імпортується в Україну.

Настанова поширюється на планування та проведення клінічних досліджень ефективності, імуногенності та безпеки вакцин.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою, клінічним вивченням, поданням заявок на державну реєстрацію вакцин на території України, незалежно від відомчого підпорядкування і форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється й імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу при державній реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби».

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 (зі змінами) «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) (Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. (Офіційний журнал посилання 311, 28.11.2001).

EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1 «Guideline on clinical evaluation of vaccines», — August 2023 («Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин», — серпень 2023).

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

AE	Побічне явище
AR	Показник ураженості
GMC	Середнє геометричне значення концентрації
GMR	Середнє геометричне значення співвідношень
GMT	Середнє геометричне значення титру
ICP	Імунний корелят захисту
SAE	Серйозне побічне явище
CMI	Клітинно-опосередкований імунітет
SmPC	Коротка характеристика лікарського засобу

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ВАКЦИН

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Ця настанова описує загальні принципи та підходи до дизайну, проведення та оцінки досліджень вакцин.

1. ВСТУП

Ця настанова стосується клінічної оцінки вакцин, призначених для профілактики інфекційних захворювань. Вона містить міркування щодо випробувань, метою яких є документування безпеки, імуногенності та ефективності (efficacy) нових вакцин-кандидатів і обґрунтування внесення змін до інформації про призначення зареєстрованих вакцин. Вона також враховує питання потреби та використання досліджень дієвості (effectiveness – цей термін зустрічається у контексті ефективності вакцини на післяреєстраційному етапі, тоді як efficacy – у контексті ефективності на передреєстраційному етапі) вакцини.

Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин (ЕМЕА/CHMP/VWP/164653/2005) охоплювало клінічну розробку вакцин, призначених для профілактики інфекційних захворювань до і після впливу (експозиції) збудника. Керівництво щодо ад'ювантів у вакцинах для людини (ЕМЕА/CHMP/VEG/134716/2004) містило розділ про клінічну оцінку вакцин, до складу яких запропоновано включити ад'юванти. Оновлена редакція поєднує клінічні рекомендації, наведені в цих двох документах.

З моменту прийняття ЕМЕА/CHMP/VWP/164653/2005 багато нових вакцин були схвалені в ЄС або отримали позитивний висновок відповідно до статті 58 Регламенту (ЄС) № 726/2004, зокрема кілька вакцин для профілактики інфекційних захворювань, проти яких раніше не було доступної вакцини. Деякі з цих вакцин включають антигени кількох збудників хвороби або кількох підтипів одного збудника. Їхнє застосування порушило низку питань щодо програм клінічної розробки вакцин, які не були розглянуті в попередньому

керівництві. Крім того, надходили запити на отримання наукових консультацій щодо програм клінічної розробки вакцин, які вказували на необхідність надання оновлених або додаткових рекомендацій з окремих питань. Наприклад, з питань проведення досліджень ефективності вакцин, виявлення імунних корелятив захисту, вакцин, призначених для використання в різних схемах первинного підсилення імунної відповіді, а також вакцин для введення вагітним жінкам для захисту їхніх немовлят протягом перших місяців життя.

У відповідь на поточні питання, що виникають під час наукових консультацій і в матеріалах реєстраційних досьє, ця оновлена настанова містить обговорення факторів, пов'язаних із захворюванням та пацієнтом, які слід враховувати при плануванні та інтерпретації результатів порівняльних досліджень імуногенності. Наприклад, важливо враховувати тяжкість, смертність та/або ризик необоротних наслідків інфекційного захворювання, яке слід попередити, а також надійність аналізів для визначення імунної відповіді при виборі меж не меншої ефективності (non-inferiority) й оцінки невідповідності клінічних результатів попередньо визначеним критеріям. У випробуваннях, у яких порівнюють вакцини-кандидати і зареєстровані вакцини, що містять антигени різної кількості підтипів одного і того ж організму, враховується інтерпретація імунної відповіді на різні (non-shared) підтипи.

Настанова також розглядає питання щодо дизайну випробувань ефективності вакцин, зокрема вибір відповідних контрольних груп за різних обставин. Крім того, переглянуто роль спонсорів у наданні інформації про дієвість вакцин у післяреєстраційний період з огляду на те, що дослідження ефективності зазвичай проводять органи охорони здоров'я.

Існують деякі особливі аспекти оцінки безпеки вакцини під час клінічних випробувань, зокрема параметри, які мають бути задокументовані в конкретних вікових підгрупах. У настанові наведено загальні міркування про розмір бази дореєстраційних даних з безпеки, наприклад щодо конструкції вакцини та використання антигенів або ад'ювантів, які раніше не входили до складу зареєстрованих вакцин.

2. СФЕРА ДІЇ

Ця настанова акцентує увагу на клінічній розробці вакцин, де вакцини визначаються як лікарські засоби, призначені для профілактики, постконтактної профілактики та/або лікування захворювань, спричинених інфекційним збудником, які містять антиген(и) чи генетичну інформацію про антиген(и), біологічного або штучного походження, що індукують специфічну імунну відповідь проти збудника(ів) інфекційного агента(ів) чи його токсинів.

Настанова стосується вакцин, що містять один або декілька компонентів:

- організми, які були інактивовані хімічними чи фізичними засобами;
- живі організми, які природно не є вірулентними для людини або були оброблені чи генетично модифіковані для зниження їхньої вірулентності;
- антигени, виділені із збудників або секретовані ними, які можуть використовуватися в природному стані, детоксиковані хімічними чи фізичними методами, агреговані, полімеризовані або кон'юговані з носієм для підвищення їхньої імуногенності;
- антигени, отримані методом генної інженерії або хімічного синтезу;
- живі бактеріальні чи вірусні векторні вакцини, що експресують чужорідні антигени;
- нуклеїнову кислоту, зокрема плазмід, створені для експресії специфічних антигенів.

В настанові розглянуто програми клінічних розробок для підтримки схвалення вакцин-кандидатів (тобто незареєстрованих вакцин), з ад'ювантом або без ад'юванту, а також для підтримки модифікацій вакцин у післяреєстраційний період (наприклад, зміни чи доповнення до дозування, вікового діапазону для використання або рекомендацій щодо супутньої вакцинації).

Настанова стосується випробувань для документування безпеки, імуногенності та/або ефективності вакцин. У ній розглядаються ситуації, в яких вимагається або не вимагається демонстрація ефективності вакцини, дизайн

дореєстраційних випробувань для оцінки ефективності вакцини та оцінка дієвості вакцини у післяреєстраційний період.

Настанова також розглядає докази, які можуть бути отримані у доклінічних дослідженнях, метою яких є підтвердження ефективності вакцин, але не враховує інші види доклінічних досліджень. Вони описані в інших керівництвах, що стосуються вакцин.

Клінічні фармакокінетичні дослідження не розглядаються в цій настанові, оскільки вони не є обов'язковими для вакцин. Водночас доклінічні фармакокінетичні дослідження можна застосовувати у разі використання нових способів введення вакцини або включення до складу вакцини нових ад'ювантів чи допоміжних речовин.

Фармакодинамічні дослідження вакцин включають дослідження імуногенності, які вивчають імунну відповідь на вакцину, про що йдеться в розділі 3.

Фармаконагляд за вакцинами не розглядається в цій настанові, оскільки він детально розглядається в окремому керівництві CHMP (*англ.* Committee for Medicinal Products for Human Use — Комітет з лікарських засобів для людини).

3. ІМУНОГЕННІСТЬ

3.1. Характеристика імунної відповіді

Для кожного антигенного компонента вакцини-кандидата, залежно від доступної інформації про імунну відповідь на ті самі чи подібні антигенні компоненти в зареєстрованих вакцинах, визначення імунної відповіді в сироватці, плазмі, цільній крові, моноклеарних клітинах периферичної крові або іноді в іншому біологічному матеріалі (наприклад, мазки з носа, змиви з носа, зразки слизових оболонок) може включати такі дослідження:

- вимірювання функціональних антитіл (наприклад, нейтралізуювальних антитіл, бактерицидної активності або опсонофагоцитарної активності)

та/або зв'язувальних антитіл (наприклад, загальний рівень зв'язувальних IgG, IgA, підкласів Ig);

- опис кінетики імунної відповіді (наприклад, час досягнення пікових рівнів антитіл та крива розпаду антитіл);
- індукція імунної пам'яті;
- дослідження імунологічних факторів, які можуть вплинути на гуморальну імунну відповідь (наприклад, рівні антитіл до вакцинації, що є результатом попередньої вакцинації та/або природного впливу);
- оцінка перехресно-реактивного антитіла (наприклад, антитіло, що виникає внаслідок дії антигена, що перехресно реагує з антигеном(ами) одного чи декількох інших видів або підтипів в межах одного виду);
- оцінка перехресного праймінгу (наприклад, здатність одного антигену викликати імунну пам'ять на інший антиген[и]);
- оцінка клітинно-опосередкованого імунітету (СМІ) імунної відповіді (наприклад, шляхом визначення кількості Т-клітин, специфічних для вакцинного антигену(ів) та/або антигенів, отриманих з організмів дикого типу *in vitro*, через пряме маркування або на основі вивільнення цитокінів);
- дослідження кореляції між профілями експресії цитокінів або генів (наприклад, вроджені імунні або плазмоклітинні сигнатури) й імунним корелятом захисту, рівнями антитіл або клінічними явищами, такими як імуноопосередковані побічні ефекти.

Якщо можливо, бажано, щоб кожен імунний параметр визначався в одній центральній лабораторії і щоб одні й ті ж лабораторії використовувалися впродовж усієї програми клінічних випробувань. Якщо це неможливо, в реєстраційному досьє необхідно вказати потенційний вплив міжлабораторної варіабельності на результати і висновки клінічних випробувань.

У протоколах слід вказати аналізи, які будуть використовуватися для оцінки імунних параметрів. Аналізи, що використовуються у базових випробуваннях для вимірювання імунних параметрів, що слугують як первинні

та/або основні вторинні кінцеві точки, повинні бути повністю валідовані. Якщо існує прийнятий на міжнародному рівні референтний аналіз, будь-які зміни в методології референтного аналізу, що їх вносить спонсор, мають бути підтверджені додатковим дослідженням. Аналізи повинні бути відкалібровані за відповідними міжнародними стандартами, якщо такі існують. Якщо під час програми клінічної розробки змінюється методологія аналізу, необхідно надати дані, які підтверджують відсутність впливу на результати або підтримують використання коригувального коефіцієнта.

3.2. Імунні кореляти захисту

У цій настанові імунний корелят захисту (ICP) визначається як тип та ступінь імунологічної відповіді, що корелює з індукованим вакциною захистом від інфекційного захворювання і вважається прогностичним для клінічної ефективності. Широко визнані та добре підтверджені ICPs існують для обмеженого кола інфекційних захворювань.

За відсутності встановленого ICP для конкретного інфекційного захворювання слід досліджувати взаємозв'язок між імунною відповіддю і захисною ефективністю (короткостроковою та/або довгостроковою), як тільки виникає можливість. Наприклад, цей взаємозв'язок можна досліджувати під час випробувань ефективності вакцини шляхом забору сироваток крові у всіх або більшої частини суб'єктів дослідження з досліджуваної та контрольної груп після застосування призначеної схеми і порівняння імунних параметрів між тими, у кого розвивається, і тими, у кого не розвивається інфекційне захворювання, якому треба запобігти. Повторний забір сироваток і визначення ефективності вакцини через певні проміжки часу (наприклад, щорічно) впродовж подальшого спостереження також можуть бути використані для виявлення ICP.

Крім того, якщо проведення випробування ефективності вакцини є неможливим (див. розділ 4.1) або якщо ICP не був визначений за даними

випробування ефективності, можна отримати ІСР на основі проспективного дослідження дієвості вакцини (див. розділ 5). Також вказівку на імунний параметр, що має найбільше значення для захисту, а іноді і попередній ІСР можна отримати з одного або декількох доклінічних досліджень ефективності, сероепідеміологічних досліджень (тобто вивчення природного захисту) та випробувань за участю людини.

ІСР не може застосовуватися поза межами вакцини та популяції, в якій він був ідентифікований. Наприклад, ІСР проти конкретного інфекційного захворювання, що ґрунтується на функціональній гуморальній імунній відповіді, не може застосовуватися до вакцин, призначених для профілактики того ж захворювання, які забезпечують захист за допомогою іншого імунного механізму. Крім того, ІСР, отриманий в результаті дослідження ефективності у немовлят, не обов'язково може бути застосований до дорослих; ІСР, встановлений для одного підтипу збудника, не може бути застосований до всіх підтипів, а також не може бути застосований до всіх можливих шляхів введення одних і тих же антигенів.

У деяких випадках неможливо визначити ІСР, проте дані клінічних випробувань можуть вказувати на порогове значення певного імунного параметра, який може слугувати для порівняння між вакцинами або групами населення (наприклад, щодо серотип-специфічного IgG, викликаного кон'югованими пневмококовими полісахаридами). Порогові значення можуть використовуватися як орієнтир при інтерпретації імунологічних даних, отриманих в ході подальших випробувань певного типу вакцин.

3.3. Дизайн порівняльних випробувань імуногенності

У цьому розділі розглядаються загальні принципи проведення порівняльних випробувань імуногенності незалежно від цілей випробування.

3.3.1. Первинні та вторинні кінцеві точки

Первинні та вторинні кінцеві точки, отримані в результаті порівняльних досліджень імуногенності, можуть включати такі показники:

- відсоток суб'єктів з імунною відповіддю на вакцинацію, що перевищує визначений ICP (тобто рівень серопротекції) або перевищує пороговий рівень;
- відсоток суб'єктів з попередньо визначеним приростом (наприклад, принаймні 4-кратним підвищенням) концентрації/титру антитіл до вакцинації і після вакцинації (тобто рівень сероконверсії);
- відсоток серонегативних або серопозитивних суб'єктів (з визначенням серостатусу, обґрунтованим щодо аналізу) до та після вакцинації;
- показники серопротекції та сероконверсії після вакцинації окремо у тих, хто був серонегативним або серопозитивним на початку випробування;
- середнє геометричне значення концентрацій (GMCs) антитіл або середнє геометричне значення титрів (GMTs) та середнє геометричне значення співвідношень (GMRs) до/після вакцинації;
- кількість або відсоток суб'єктів із сенсibilізованими (тобто антиген-специфічними) Т-клітинами (включаючи сенсibilізовані CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітини) до і після вакцинації, представлені відповідно до антигену(ів), використаного(их) для стимуляції, та цитокіну(ів), виявленого(их) в аналізі(ах).

Первинна вакцинація

За наявності відповідного ICP або порогового значення, як правило, основний інтерес представляє частка вакцинованих, які ймовірно будуть захищені після одноразового введення первинної дози або після останньої дози первинної серії вакцин. Тому звичайною первинною кінцевою точкою є рівень серопротекції після вакцинації або відсоток суб'єктів з імунною відповіддю на рівні або вище порогового значення. Якщо немає ICP або порогового значення, первинною кінцевою точкою зазвичай є рівень сероконверсії. Вторинними інформативними кінцевими точками можуть бути рівень серопозитивності

після вакцинації, а також GMC або GMT. Винятками, коли GMC або GMT можуть бути первинною кінцевою точкою, є, наприклад, випробування консистенції від серії до серії.

Вакцинація після первинної вакцинації (ревакцинація)

Вакцини, що викликають імунну пам'ять під час первинної вакцинації у невакцинованих осіб (див. розділи 3.1 та 3.3.2), введені після первинної вакцинації, зазвичай спричиняють дуже високий рівень серопротекції, сероконверсії та серопозитивності. Таким чином ці кінцеві точки зазвичай не є чутливими для виявлення якихось відмінностей між вакцинами, тому може бути доцільним визначити післявакцинальні GMC чи GMT або іноді — GMR (до та після бустерної дози) як первинну кінцеву точку, а показники сероконверсії та/або серопозитивності слід визначити як вторинні кінцеві точки.

Якщо вакцина не викликає імунної пам'яті, первинна кінцева точка повинна бути такою ж, як і та, що була обрана для оцінки імунної відповіді на первинну вакцинацію.

3.3.2. Первинні аналізи

Порівняльні випробування імуногенності, що проводяться на ранніх стадіях розробки вакцини-кандидата (наприклад, для визначення складу, доз та схем введення для подальшого вивчення), можуть передбачати проведення описового аналізу. У випробуваннях, призначених для перевірки гіпотез, слід дотримуватися рекомендацій СНМР щодо статистичних питань, включаючи, у відповідних випадках, рандомізацію з факторами стратифікації (наприклад: вікові підгрупи, регіон, історія попередньої вакцинації) і можливу потребу коригування на множинність порівнянь.

Якщо основна мета полягає в тому, щоб продемонструвати не меншу ефективність (non-inferiority) у досліджуваній групі(ах) порівняно з референтною(ими) групою(ами) щодо імунної відповіді на кожний або специфічний антиген(и), що становлять інтерес, у виборі меж не меншої ефективності слід керуватися рекомендаціями СНМР. Клінічні міркування для вибору межі не меншої ефективності повинні охоплювати рівень смертності та ризик серйозних незворотних наслідків захворювання, якому потрібно запобігти. Крім того, при виборі межі не меншої ефективності можна врахувати очікувану точність вимірювання та ефективність аналізу (наприклад, нижня межа виявлення або кількісного визначення, відтворюваність), що застосовуються до первинного імунного параметра.

Порівняльні випробування імуногенності можуть мати на меті продемонструвати перевагу імунної відповіді на один або декілька антигенів у досліджуваній групі порівняно з референтною групою. Наприклад, коли референтна група не отримує досліджуваній(і) антиген(и), коли порівнюють дози або схеми введення однієї й тієї ж вакцини-кандидата, а також коли оцінюється ефект від додавання ад'юванту. Крім того, одне і те ж випробування може бути сплановане таким чином, щоб продемонструвати не меншу ефективність імунних відповідей на одні антигени і перевагу відповідей на інші, або ж може плануватися випробування на не меншу ефективність і, якщо критерій відповідає, — подальше випробування переваги. Наприклад, якщо вакцина-кандидат містить антигени більшої кількості підтипів збудника порівняно з зареєстрованою вакциною, метою може бути демонстрація не меншої ефективності при схожих підтипах та переваги при різних підтипах.

3.4. Склад, доза та графік застосування

3.4.1. Склад та доза

Різні підходи будуть застосовуватися залежно від того, чи містить вакцина:

- антиген, який раніше не був включений до зареєстрованої вакцини;
- один або більше антигенів, які раніше не були об'єднані в зареєстрованій вакцині;
- ад'ювант.

1) Для антигену, який раніше не був включений до складу зареєстрованої вакцини, зв'язок між діапазоном доз і імунною відповіддю необхідно дослідити в клінічних випробуваннях, враховуючи, що дані доклінічних досліджень *in vivo* зазвичай не допомагають у виборі дози для людини. Якщо невідомо, якою може бути захисна імунна відповідь, можна вибрати вищу дозу антигену, при якій немає помітного посилення імунної відповіді, крім випадків, якщо тільки з цією дозою не існує проблем з безпекою, що обмежують дозу. Для вакцин-кандидатів, які містять векторні антигени, випробування з визначення дози повинні оцінювати потенційний вплив уже існуючих, а також викликаних вакциною імунних реакцій на вектор на імунні відповіді на антигени, отримані від цільових збудників.

2) Для вакцин-кандидатів, які містять один або кілька антигенів, що раніше не комбінувалися в зареєстрованій вакцині, імунні відповіді можна порівнювати з тими, що спостерігалися після кожного окремого введення цих антигенів, щоб оцінити будь-який вплив нових комбінацій на імунну відповідь. Проте оцінка ефектів комбінування окремих антигенів може бути непотрібною або неможливою, якщо:

а) потрібно комбінувати дуже велику кількість антигенів (наприклад, декілька підтипів збудника);

б) антиген(и), що розглядається(ються), буде(уть) доданий(і) до зареєстрованої комбінованої вакцини — в цьому разі можна порівнювати комбіновану вакцину-кандидата з окремими введеннями зареєстрованої комбінованої вакцини та додаткового(их) антигену(ів);

в) комбінована вакцина-кандидат містить лише антигени, які вже включені до складу інших зареєстрованих вакцин, — в цьому разі вакцину-кандидата можна порівнювати з окремими введеннями зареєстрованих вакцин або, якщо вони вже схвалені для сумісного введення, вакцину-кандидата можна порівнювати з супутнім введенням зареєстрованих вакцин.

Можуть бути застосовані й інші схеми, а необхідність та обсяг випробувань слід визначати окремо в кожному випадку.

Спостерігався непередбачуваний вплив на імунну відповідь, коли певні білково-сахаридні кон'югати були додані до складу комбінованих вакцин-кандидатів з деякими іншими антигенами, включаючи інші кон'югати. Наприклад, може бути посилена імунна відповідь на антигени, які є такими ж, як білок-носій у кон'югаті (наприклад, правцевий анатоксин) або дуже подібні до нього (наприклад, дифтерійний анатоксин і CRM197). Слід ретельно вивчити потенціал підвищення або зниження імунних відповідей на кон'юговані антигени та на кон'югативні білки.

3) Щоразу, коли ад'ювант потрібно включити до складу вакцини, незалежно від того, чи є він компонентом зареєстрованих вакцин, наявні дані про безпеку та імуногенність повинні підтверджувати кількість ад'юванту, що міститься в кожній дозі. Для підтвердження можна використати попередній досвід застосування того ж ад'юванту.

Включення ад'юванту до складу вакцини-кандидата вимагає відповідної аргументації, яка може ґрунтуватися на поєднанні доклінічних та клінічних даних. У більшості випадків посилення імунної відповіді на один або кілька антигенних компонентів має бути продемонстровано у клінічних випробуваннях, у яких безпосередньо порівнюють препарати з ад'ювантом і без нього. Альтернативно або додатково включення ад'юванта може слугувати для зменшення кількості антигенного компонента(ів), необхідного(их) для досягнення цільової імунної відповіді. Ця стратегія може бути важливою, коли існують обмеження у постачанні вакцини, пов'язані з виробництвом антигенного(их) компонента(ів), і виникає потреба забезпечити велику

кількість доз протягом обмеженого часу (наприклад, для боротьби з пандемічним грипом).

3.4.2. Графік

Первинна вакцинація

Даних з імуногенності має бути достатньо для визначення мінімальної кількості доз, необхідних для отримання імунної відповіді на рівні не нижче ІСР чи порогового значення або, у разі відсутності обох, для максимального збільшення імунної відповіді, яку можна безпечно досягти в цільовій популяції чи субпопуляціях (наприклад, вікових підгрупах). Відповідний(і) інтервал(и) між дозами слід досліджувати з урахуванням наявних даних про кінетику імунної відповіді на кожную послідовну дозу.

Для немовлят часто дуже важливо якомога раніше визначити графік, що забезпечує захисну імунну відповідь. Вірогідність того, що материнські антитіла можуть зменшити величину імунної відповіді немовляти на вакцинацію, слід оцінювати, вивчаючи зв'язок між рівнями антитіл до і після вакцинування. Якщо вже існуючі материнські антитіла мають потенційно клінічно значущий негативний ефект, може бути доцільним дослідити імунну відповідь у немовлят, коли первинна імунізація починається або завершується в дещо більш пізньому віці. Крім того, при визначенні найбільш раннього віку, в якому можна вводити першу дозу вакцини, може бути корисним оцінити, чи відбувся праймінг, незважаючи на знижену імунну відповідь немовляти.

У разі регулярного застосування немає необхідності оцінювати імунні відповіді на вакцину-кандидата при декількох графіках імунізації немовлят. Наприклад, якщо зроблено висновок, що, ймовірно, потрібно 2 дози, оцінка імунної відповіді у 2 та 4 місяці буде достатньою для обґрунтування графіка, який починається та/або закінчується в більш пізньому віці, оскільки імунна відповідь, як правило, вища, а не нижча, коли вік немовляти на момент вакцинації збільшується. Оцінка імунних відповідей у немовлят віком 2 та 4

місяці не може бути підставою для застосування графіка, коли вакцинація починається у віці до 2 місяців або проводиться з 1-місячним інтервалом між дозами.

Для різних цільових груп населення (наприклад, недоношених дітей, людей похилого віку, пацієнтів з імунодефіцитом та пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі) можуть бути встановлені різні графіки. Особливі графіки також можуть бути потрібні для груп населення, яким з практичних міркувань необхідна одноразова вакцинація або скорочений графік прийому (напр. для мандрівників та вагітних жінок).

Вакцинація після первинної вакцинації (ревакцинація)

Здатність первинної серії вакцинації викликати імунну пам'ять може бути продемонстрована після введення повторної дози тієї ж вакцини щонайменше через 6 місяців після завершення первинної серії вакцинації. Якщо GMC або GMT після наступного введення дози вищі за значення після первинної дози та/або вищі в групі, яка раніше отримала первинну серію, ніж у раніше невакцинованій групі відповідного віку, яка отримала одноразову дозу, можна зробити висновок, що первинна серія вакцинації викликала Т-клітинну залежну імунну відповідь, яка спричинила анамнестичну реакцію на повторну (бустерну) дозу вакцини.

Якщо відомо, що для підтримки захисту будуть потрібні додаткові дози, імунну відповідь на одну або декілька доз після первинних серій зазвичай слід досліджувати в ході передреєстраційних випробувань. Якщо ще не відомо, що для підтримки захисту від цільових збудників необхідні додаткові дози, слід дослідити потребу і час введення додаткової(их) дози(доз) після первинної серії. Визнано, що потреба в додаткових дозах може бути визначена після отримання первинного дозволу.

Деякі вакцини викликають імунну пам'ять у первинній серії вакцинації, отже немає потреби введення тієї ж дози для ревакцинації (бустерної дози). Тому може бути доцільним дослідити безпеку та імуногенність нижчих доз

антигену для ревакцинації, ніж тих, що були використані для праймінгу, або провести ревакцинацію складом, який не містить ад'юванту.

Загалом, не рекомендується робити висновки про необхідність введення наступних доз після первинної вакцинації лише на основі зниження рівня антитіл. Зниження рівня антитіл до деяких збудників, у тому числі нижче передбачуваного ICR, не обов'язково вказує на втрату захисту, якщо існувала імунна пам'ять (наприклад, після застосування вакцини проти гепатиту В). Натомість при деяких збудниках, які швидко інвазують (*invade*) після колонізації (наприклад, *N. meningitidis*), може бути потрібним підтримувати певний рівень циркулюючих антитіл для забезпечення захисту, навіть якщо первинна вакцинація викликала імунну пам'ять. З цих причин, коли це можливо і доцільно, бажано, щоб необхідність і строк введення наступних доз визначалися на основі тривалого спостереження за суб'єктами, які брали участь у випробуваннях ефективності вакцини, та/або на основі досліджень дієвості вакцини, або на основі даних спостереження за захворюваннями, отриманих протягом поствакцинального періоду.

Використання різних вакцин в межах графіків

Нижче наведено рекомендації для випадків, коли спонсори бажають включити в коротку характеристику лікарського засобу (SmPC) конкретні заяви щодо описаних способів застосування:

а) для обґрунтування застосування більше ніж однієї вакцини для отримання загальної кількості доз, необхідних у межах первинного графіка вакцинування, слід продемонструвати, що при використанні більше ніж однієї вакцини досягаються подібні імунні відповіді порівняно з використанням окремо взятої вакцини для завершення графіка;

б) для обґрунтування застосування вакцини для посилення імунних відповідей у суб'єктів, які отримали первинну серію з використанням іншої вакцини, суб'єктів після первинної вакцинації однією вакциною можна рандомізувати для отримання бустерної дози первинної вакцини або

запропонованої альтернативної вакцини з метою демонстрації не меншої ефективності імунних відповідей;

в) для обґрунтування застосування різних вакцинних конструкцій для первинної вакцинації та бустерної дози (ревакцинації) схему випробування можна порівняти з повторною дозою першої вакцинної конструкції з метою демонстрації переваги імунних відповідей та/або розширення імунної відповіді (наприклад, на декілька підтипів збудника).

3.4.3. Шлях та/або спосіб введення

Для нової вакцини-кандидата вибір шляху введення (наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньошкірно або підшкірно) повинен бути обґрунтований на основі попереднього досвіду застосування такого ж типу вакцини та/або клінічних даних, отриманих у ході досліджень початкової дози, складу та схеми введення вакцини.

Для обґрунтування альтернативного шляху введення зареєстрованої вакцини без зміни її складу (наприклад, дозволити вакцину, зареєстровану для внутрішньом'язового введення, вводити інтраназально або з використанням нового пристрою, такого як пластр з мікроголками), зі зміною або без зміни дози (доз) антигену, може бути необхідним проведення випробування ефективності (див. розділ 4).

3.5. Одночасне застосування (Concomitant)

Одночасне введення вакцин може призвести до підвищення або зниження імунної відповіді на певні антигенні компоненти порівняно з окремим введенням.

На момент початкового етапу реєстрації вакцини бажано мати дані про одночасне введення з вакцинами, які, найімовірніше, будуть вводитися одночасно для профілактики інших захворювань. Якщо існує декілька

zareestrovanih vaktsin, yakі захищають від однієї і тієї ж хвороби (хвороб), може бути достатнім випробування із одночасним введенням однієї з цих вакцин, щоб зробити загальний висновок про одночасне застосування в короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC). Однак спостерігалось різне посилення або пригнічення імунної відповіді на кон'юговані сахариди, коли білки-носії для продуктів, що вводяться разом, були однаковими або різними, тому конкретний тип кон'югату, щодо якого є дані, слід вказати в SmPC.

Для деяких вакцин, наприклад призначених для первинної серії вакцинації у немовлят, може потребуватися гарантія, що всі суб'єкти клінічного випробування отримують усі необхідні антигени до досягнення певного віку. Щоб розв'язати це завдання, можуть бути потрібні випробування для порівняння одночасного введення вакцини з окремим введенням, зробленими в шаховому порядку (наприклад, порівняти одночасне введення в 2 і 4 місяці з введенням стандартних вакцин для немовлят в 2 і 4 місяці і вакцини-кандидата в 3 і 5 місяців). Серед старших вікових груп більш можливо знайти популяції, у яких одночасне введення вакцин можна порівняти з окремим введенням, оскільки досягнення захисту від усіх антигенів за короткий проміжок часу може бути не таке критичне. Для деяких типів вакцин, таких, що зазвичай вводяться перед подорожжю, також важливо оцінити імунну інтерференцію при найбільш насиченому графіку.

Якщо в ході досліджень одночасного введення буде виявлено значне зниження імунних реакцій, у подальших дослідженнях можна буде вивчити мінімальний інтервал дозування, при якому не виникає жодного впливу.

3.6. Відповідність між серіями

Випробування на відповідність між серіями зазвичай не є обов'язковим, але може бути корисним за певних обставин, які слід розглядати у кожному конкретному випадку. Якщо таке випробування проводиться, важливо розглянути й обґрунтувати кількість серій для порівняння та метод відбору

серій (наприклад, послідовне виробництво або випадковий відбір). Особливу увагу слід приділити первинній кінцевій точці імунної відповіді та попередньо визначеним критеріям прийнятності.

Рекомендується, щоб у ході програми клінічних випробувань було протестовано кілька серій вакцини-кандидата із складом, що подібний складу кінцевого продукту, призначеного для продажу. Якщо це неможливо через зміни на пізніх етапах виробництва, спонсор повинен обґрунтувати релевантність даних клінічних випробувань для серій, призначених для продажу, на підставі показників якості та/або провести клінічне порівняння між серіями.

4. ЕФЕКТИВНІСТЬ

4.1. Вимоги до випробування ефективності

Випробування ефективності вакцини не вимагаються, якщо застосовується будь-яка з нижченаведених умов:

- Можливість інтерпретувати імунні відповіді на всі антигени у вакцині-кандидаті, застосовуючи добре вивчені ICPs. У цьому разі демонстрація не меншої ефективності зареєстрованої вакцини щодо імунної відповіді на кожен антиген не потрібна. Незважаючи на це, рекомендується проводити порівняльні випробування, включаючи рандомізацію на відповідну зареєстровану вакцину, щоб забезпечити можливість описового порівняння профілів безпеки. Визначення імунних відповідей на референтний препарат може бути корисним для розуміння результатів у контексті, якщо показники серологічного захисту в групі вакцин-кандидатів є несподівано низькими або високими (наприклад, через особливості досліджуваної популяції та/або проблеми з проведенням аналізу).

- ICPs відсутні, але ефективність вакцини може бути підтверджена шляхом демонстрації не гіршої імунної відповіді між вакциною-кандидатом та

zareestrovanoju vakcinoju, dla jacoj bylo vstanovleno efektyvnist' ta/abo rezul'tativnist' (tobto mozлива стратегія «імунобрідингу» [англ. — immunobridging]). Якщо потрібної вакцини із встановленою ефективністю або дієвістю більше немає в наявності, можна провести порівняння з zareestrovanoju vakcinoju, яка була схвалена за стратегією «імунобрідингу» і переважно широко використовувалася без жодних питань щодо захисту.

- Імунні відповіді на всі антигени у вакцині-кандидаті можуть бути інтерпретовані за допомогою комбінації вищезазначених підходів.

Випробування ефективності вакцини може бути неможливим, якщо наявна будь-яка з наведених нижче умов:

- Інфекційне захворювання, якому треба запобігти, не зустрічається в даний час (наприклад, віспа) або зустрічається дуже рідко, щоб дослідження можна було провести в розумні терміни (наприклад: сибірська виразка, бруцельоз, лихоманка Ку).

- Інфекційне захворювання, якому треба запобігти, виникає у вигляді непередбачуваних короточасних спалахів, які навіть при ураженні великої кількості людей не дають достатньо часу для накопичення необхідної кількості випадків для оцінки ефективності вакцини (наприклад, деякі вірусні геморагічні лихоманки).

Якщо демонстрація ефективності вакцини вважається необхідною і вона є можливою, може бути прийнятним проведення одного базового випробування ефективності вакцини, особливо якщо через низький рівень захворюваності на інфекційну хворобу, якій потрібно запобігти, щоб набралася достатня кількість випадків для оцінки ефективності вакцини, потрібне дуже велике дослідження. У цьому разі під час оцінювання дозволу слід враховувати рекомендації, викладені у відповідному керівництві СНМР щодо одного базового випробування (СРМР/EWP/2330/99).

Для збудників, які мають декілька підтипів, можливо, що випадки, які трапляються під час випробування ефективності, будуть обумовлені одним або кількома підтипами збудника. Спонсори можуть провести базове випробування

ефективності в регіонах, де випадки захворювання найімовірніше будуть спричинені широким спектром підтипів, хоча не слід очікувати, що у цьому випробуванні можна буде оцінити ефективність конкретних підтипів. В іншому разі, спонсори можуть провести декілька випробувань ефективності вакцини в різних регіонах, де переважають певні підтипи. Залежно від конструкції вакцини, доклінічні та/або інші клінічні дані можуть також використовуватися для підтвердження ймовірної відповідності ефективності для всіх підтипів.

Для деяких інфекційних захворювань можуть існувати вагомні наукові причини вважати, що захисна ефективність, продемонстрована у базовому випробуванні ефективності в одній популяції у певному віковому діапазоні, не може бути екстрапольована на інші популяції з таким же віковим діапазоном. Наприклад, у деяких регіонах можуть спостерігатися множинні супутні інфекції серед населення та/або може спостерігатися значне посилення імунної відповіді внаслідок природних чинників, що може мати позитивний або негативний вплив на загальну оцінку ефективності вакцини. У таких випадках може виникнути необхідність у проведенні базового випробування, в якому будуть задіяні репрезентативні зразки з різних популяцій, або у проведенні декількох досліджень в окремих популяціях.

4.2. Дизайн досліджень ефективності

Абсолютна захисна ефективність вакцин зазвичай визначається шляхом оцінювання зменшення кількості випадків даного інфекційного захворювання після вакцинації вакциною-кандидатом порівняно з захворюваністю у групі, яка отримувала плацебо у проспективному рандомізованому та подвійно сліпому випробуванні. Якщо плацебо-контроль вважається невідповідним (наприклад тому, що дослідники та/або учасники/опікуни відхиляють можливість рандомізації для кількох ін'єкцій плацебо), в контрольній групі можна вводити зареєстровану вакцину без впливу на захворювання, якому має запобігти вакцина-кандидат.

Якщо вакцина-кандидат запобігає тяжкій та/або небезпечній для життя інфекції й існує дозволена в ЄС вакцина, яка запобігає такому ж захворюванню, використання групи плацебо є недоцільним — випробування може бути спрямоване на оцінку відносної ефективності вакцини-кандидата порівняно з зареєстрованою вакциною. Якщо вакцину-кандидата розроблено для покращення однієї або кількох зареєстрованих вакцин, може бути доречним продемонструвати, що ефективність вакцини-кандидата є вищою за ефективність зареєстрованої вакцини. Наприклад при включенні більшої дози антигена порівняно з зареєстрованою вакциною, при додаванні ад'юванта або при заміні ад'юванта на більш потужний ад'ювант. Якщо вакцина-кандидат має забезпечити захист принаймні такий самий, як у вакцини, дозволеної в ЄС, метою може бути демонстрація не меншої ефективності. Цей дизайн вимагає дуже ретельного обґрунтування межі не меншої ефективності, що може бути непростим завданням.

Інші дизайни випробувань ефективності менш переважні, але за певних обставин і в кожному конкретному випадку можуть бути визнані доцільними.

Наприклад, іноді використовуються випробування частоти вторинних нападів, коли відомо, що інфекція, якій треба запобігти, пов'язана з відносно високою частотою вторинних випадків. У цих випробуваннях припускається, що вакциновані і невакциновані особи мають рівні шанси заразитися інфекцією від джерела інфекційного захворювання (index case). Кращим дизайном буде рандомізація прямих контактів, а іноді і вторинних контактів з використанням індивідуального підходу до питання отримання чи неотримання вакцини-кандидата. Альтернативно, можна провести рандомізацію осіб для негайної або відтермінованої вакцинації або рандомізацію усіх учасників кожного осередку (ring) однієї групи, тобто кластерний рандомізований підхід. У рандомізованому ступінчастому випробуванні вакцину-кандидата вводять послідовно попередньо визначеним групам так, що кожна група є одиницею рандомізації. Групи можуть бути визначені за показниками носія інфекції, місцезнаходженням або іншими факторами. Цей дизайн може бути особливо

доречним, коли існують логістичні причини, що перешкоджають вакцинації великої кількості суб'єктів вакциною-кандидатом за короткий проміжок часу.

4.3. Визначення випадків захворювання

Визначення випадків захворювання, які використовуються для первинного аналізу, а також будь-які альтернативні визначення випадків для вторинних аналізів зазвичай включають клінічні ознаки та/або симптоми, характерні для інфекційного захворювання, разом з лабораторним підтвердженням етіології. Іноді визначення випадків захворювання для первинного або вторинного аналізу може ґрунтуватися лише на клінічних ознаках або лабораторних дослідженнях.

Якщо збудник викликає захворювання різного ступеня тяжкості або ряд клінічних проявів (наприклад, небезпечні для життя інвазивні інфекції, а також локалізовані інфекції), клінічні ознаки визначення випадку захворювання слід вибирати відповідно до запропонованого(их) показання(ь). У таких випадках для підтвердження конкретних показань може потребуватися проведення окремих досліджень ефективності з використанням різних визначень випадків захворювання (наприклад, профілактика інвазивного пневмококового захворювання у порівнянні з профілактикою пневмококового середнього отиту). Крім того, для деяких вакцин може бути важливим порівняти тяжкість розвитку захворювання з випадками, що трапляються в контрольній групі, щоб визначити, чи попередня вакцинація полегшує, чи, можливо, посилює тяжкість захворювання.

Лабораторне підтвердження випадку захворювання може ґрунтуватися на одному або декількох імунологічних тестах, культивуванні збудника, виявленні збудника некультуральними методами або за допомогою гістологічного дослідження. Лабораторні методи, що використовуються для підтвердження діагнозу в місцях проведення випробування та/або в центральних лабораторіях, повинні бути заздалегідь визначені та обґрунтовані. За наявності комерційно

доступних тестів вибір лабораторного(их) методу(ів) повинен ґрунтуватися на заявлених характеристиках ефективності (тобто чутливості та специфічності аналізу, а також на придатності для досліджуваної популяції). У деяких випадках може бути доцільним вибір аналізу, здатного виявляти додаткові збудники, які можуть супроводжувати цільовий збудник і впливати на тяжкість або перебіг захворювання. Також можуть бути потрібні додаткові аналізи для виявлення таких організмів, якщо це вважається важливим для інтерпретації результатів випробування.

В окремих випадках, наприклад за відсутності доступних тестів із задовільними характеристиками, може бути доцільним використання експериментальних лабораторних методів для встановлення наявності інфекції. У таких випадках під час програми клінічної розробки треба докласти всіх зусиль для оцінки чутливості, специфічності та відтворюваності використаних методів. Якщо визначення випадку захворювання ґрунтується на результатах гістологічних досліджень, критерії визначення стадії та прогресування повинні бути попередньо визначені в протоколі, а також рекомендується наявність системи контролю якості та/або проведення додаткового вимірювання результатів в експертній центральній лабораторії.

4.4. Встановлення випадків захворювання

Зазвичай активне встановлення випадків захворювання проводиться принаймні до моменту проведення первинного аналізу. Якщо після первинного аналізу передбачається подальше спостереження, то при прийнятті рішення про перехід до пасивного виявлення випадків слід враховувати важливість отримання надійних оцінок ефективності вакцини в довгостроковій перспективі та інформації про особливості випадків, які з часом виникають у раніше вакцинованих і невакцинованих суб'єктів.

Якщо первинною кінцевою точкою є лабораторне підтвердження клінічних проявів захворювання, у протоколі мають бути перераховані клінічні

ознаки та/або симптоми, які є підставою для звернення суб'єктів випробування до персоналу у місці проведення випробування або визначених медичних закладів, що беруть участь у випробуванні, з метою проведення відповідного лабораторного дослідження для підтвердження випадку захворювання. Регулярний особистий або неособистий зв'язок з персоналом випробування також може бути використаний для визначення того, чи були останнім часом клінічні ознаки або симптоми, що мають потенційне значення, а також для визначення випадків, що залишилися без уваги. Якщо якісь випадки не були зареєстровані у закладах охорони здоров'я, визначених для проведення випробування, а були виявлені в інших місцях, треба спробувати отримати наявні дані, які можна було б використати для встановлення відповідності визначення випадку.

Якщо первинна кінцева точка не є клінічним проявом інфекції, візити досліджуваних повинні бути досить частими для отримання важливих лабораторних даних. Слід докласти всіх зусиль, щоб мінімізувати кількість втрачених для подальшого спостереження досліджуваних, визначивши у протоколі часові вікна для їхніх візитів.

4.5. Тривалість спостереження за ефективністю

Первинний аналіз ефективності зазвичай проводиться, якщо є заздалегідь визначена кількість випадків захворювання. У разі, коли фонове захворюваність добре задокументована, первинний аналіз може бути проведений, коли прогнозується певна кількість випадків захворювання. Див. розділ 4.6.2.

Оцінка тривалості захисту після проведення первинного аналізу важлива, коли немає попередньої інформації щодо вакцин проти цільового інфекційного захворювання і не очікується, що така інформація буде доступна на момент затвердження. Дані про довгостроковий захист можуть бути отримані в

результаті розширених дореєстраційних клінічних випробувань та/або з різних джерел у післяреєстраційний період.

Наприклад, довгострокова ефективність вакцини та визначення необхідності і часу введення додаткових доз можуть оцінюватися шляхом спостереження за суб'єктами випробування після проведення первинного аналізу. Подальше спостереження за суб'єктами в рамках випробування ефективності також може бути важливим для належного документування тяжкості та етіології випадків, що виникають у суб'єктів випробування, які отримували або не отримували вакцину-кандидата. Ці дані можуть бути використані, щоб оцінити, чи вакцинація знижує, чи посилює тяжкість у разі розвитку захворювання у вакцинованих. Крім того, навіть якщо вакцинація знижує ризик клінічного захворювання, документування етіології будь-яких випадків, що виникають, може виявити зміну етіології (наприклад, випадки розвитку захворювання у вакцинованих можуть бути пов'язані з підтипами збудника, не включеного у вакцину).

Цінність та доцільність отримання цієї інформації в рамках тривалого рандомізованого контрольованого випробування слід порівняти з альтернативними методами, такими як дослідження ефективності вакцини після її схвалення і рутинний нагляд за захворюваннями. Крім того, якщо первинний аналіз показує, що вакцина-кандидат є дуже ефективною, збереження незахищеної контрольної групи може бути недоцільним. Проте можливе подальше спостереження за вакцинованими суб'єктами, щоб оцінити, чи відбувається зниження ефективності з часом, порівнюючи кількість випадків захворювання, які трапляються щороку.

4.6. Аналіз ефективності

4.6.1. Первинна кінцева точка

Первинна кінцева точка, як правило, ґрунтується на всіх випадках інфекційного захворювання, що відповідають встановленому протоколом визначенню випадку, але іноді може базуватися на лабораторних результатах без безпосередніх клінічних ознак і симптомів.

Якщо вакцина-кандидат містить антигени, отримані з декількох, але не всіх відомих підтипів збудника, може бути прийнятним, щоб первинна кінцева точка ґрунтувалася на випадках захворювання, що спричинені будь-яким підтипом, що входить до складу вакцини. Цей підхід вимагає, щоб збудники були класифіковані за підтипами та/або іншим чином охарактеризовані для визначення ступеня відповідності антигенам вакцини. Якщо доклінічні або попередні клінічні дані вказують на те, що вакцина може забезпечувати перехресний захист від підтипів збудника, які не включені до складу вакцини, первинною кінцевою точкою можуть бути випадки захворювання, обумовлені будь-яким підтипом збудника.

4.6.2. Первинний аналіз

Первинний аналіз може бути проведений, коли:

- У останнього включеного у випробування суб'єкта минув певний час після вакцинації або він раніше був виключений з випробування. Цей підхід може бути використаний, коли фоновий рівень захворюваності добре описаний, і є впевненість у тому, що кількість випадків, які можуть спостерігатися в контрольній групі протягом визначеного інтервалу після вакцинації, буде визначено.
- Накопичено необхідну кількість подій (тобто випадків). Цей підхід, орієнтований на вивчення випадків захворювання, може бути найбільш відповідним, коли темп накопичення випадків менш очевидний.

Первинний аналіз має бути приведений у відповідність до цільової оцінки (показник оцінки), як визначено метою випробування. Визначаючи цілі оцінки, слід враховувати, наприклад, цільову популяцію, щодо якої будуть зроблені

підтвердні висновки, і дотримання графіка лікування. Крім того, залежно від конкретної ситуації потрібно враховувати й інші обставини, зокрема смерть, явно не пов'язану з інфекційним захворюванням, якому треба запобігти, що виключає можливість спостереження за змінною, яка становить інтерес.

Залежно від інфекційного захворювання, якому треба запобігти, і від таких факторів, як очікувана частка суб'єктів, які вже мають природний захист до вакцинації, можуть бути прийнятними різні підходи до побудови оцінки та пов'язаного з нею первинного аналізу. У кожному випадку спонсор повинен повністю обґрунтувати основну мету випробування, яка визначатиме популяцію для первинного аналізу, що становить найбільший інтерес. Ось деякі рекомендації:

- Якщо найбільший інтерес становить оцінка ефективності вакцини при рутинному застосуванні, популяція первинного аналізу зазвичай включає всіх рандомізованих суб'єктів, що отримали принаймні одну дозу призначеного лікування. Якщо це не визначена популяція для первинного аналізу, слід завжди проводити попередньо спланований вторинний аналіз за участю всіх рандомізованих суб'єктів, які отримали хоча б одну дозу призначеного лікування.
- Якщо найбільший інтерес становить оцінка ефективності вакцини при повному дотриманні графіка вакцинації та за умови відсутності систематичних відмінностей між суб'єктами, що пройшли весь графік вакцинації в кожній рандомізованій групі, в популяцію первинного аналізу можна включити лише тих суб'єктів, які отримали всі призначені дози у заздалегідь встановлені терміни. Для деяких вакцин та інфекційних захворювань також може бути прийнятним, щоб популяція первинного аналізу включала лише суб'єктів, які були серонегативними або не були інфіковані цільовим збудником на вихідному рівні випробування.

Первинний аналіз ефективності може ґрунтуватися на всіх випадках, що відповідають визначенню первинного випадку, з моменту рандомізації або

може обмежуватися випадками, що виникають через певну кількість днів після останньої дози вакцини, за умови відсутності систематичних відмінностей між суб'єктами, які відповідають визначенню випадку, у проміжному періоді в кожній групі. Інтервал після введення дози до підрахунку випадків слід визначати на основі даних про кінетику імунної відповіді. У разі застосування останнього підходу необхідно провести вторинний аналіз усіх випадків, що виникають з моменту рандомізації. За потреби аналіз повинен також проводитися в популяціях для вторинного аналізу, визначених, наприклад, відповідно до кількості фактично отриманих доз вакцини.

4.6.3. Інші питання інтерпретації ефективності вакцин

Ефективність вакцини може бути продемонстрована лише в регіонах, де є достатня кількість захворювань, щоб можна було провести випробування у розумні терміни. Таким чином, використання вакцини для профілактики захворювання, яке рідко зустрічається в країнах ЄС, буде ґрунтуватися виключно на клінічних даних, отриманих в регіонах з високою ендемічністю.

Якщо базове клінічне випробування ефективності проводилося в ендемічних регіонах за межами ЄС, де спостерігався значний природний праймінг до вакцинації та/або перехресний праймінг після вакцинації проти близькоспоріднених збудників, дані, отримані від суб'єктів, що були не інфіковані відповідним(и) збудником(ами) на початку дослідження, можуть бути найбільш релевантними для жителів ЄС. У таких випадках спонсори повинні розглянути питання про те, чи потрібно підкріплювати оцінку користі для жителів ЄС шляхом порівняння імунної відповіді на вакцинацію між серонегативними суб'єктами, які проживають в ендемічному регіоні, і відповідними за віком жителями ЄС.

Також питання може виникнути, якщо вакцина показала свою ефективність у регіоні, де підтипи збудника, які циркулюють, суттєво відрізняються від найбільш поширених в ЄС, а наявні дані свідчать про те, що

перехресний захист між усіма підтипами не є можливий. У цьому разі може бути корисним оцінити ступінь перехресного захисту, який може виникнути *in vitro* для підтвердження очікуваної ефективності вакцини в різних регіонах. Наприклад, залежно від збудника, функціональні імунні відповіді, викликані вакциною, можна оцінити за величиною та тривалістю, використовуючи ряд організмів, що циркулюють у ЄС.

4.7. Інші підходи до оцінки ефективності вакцин

При деяких інфекційних захворюваннях може бути відсутня:

- можливість порівняти імунні відповіді між вакциною-кандидатом і зареєстрованою вакциною, у якої є документально підтверджена ефективність або результативність;
- можливість провести випробування ефективності вакцини;
- ІСР або порогові значення, які можна було б застосувати для інтерпретації імунних відповідей.

У таких ситуаціях можна розглянути інші підходи до оцінки ефективності вакцин.

Наприклад, можна розглянути можливість проведення випробувань за участю людини. Такі випробування можна проводити на досить ранніх стадіях клінічної розробки для підтвердження концепції та/або для визначення дози і схеми лікування. У деяких випадках такі випробування можуть бути єдиним можливим варіантом оцінки клінічної ефективності в період, що передуює затвердженню. Однак існують визнані обмеження випробувань за участю людини для прогнозування захисту від природної інфекції патогенними мікроорганізмами дикого типу.

До них належать, зокрема:

- 1) необхідність використання атенуйованих штамів деяких збудників;
- 2) невизначена чи невідома значущість контрольних доз порівняно з природними інфікуючими дозами;

3) релевантність досліджуваної популяції, яка зазвичай складається зі здорових дорослих осіб віком до 50 років, стосовно всієї цільової популяції для вакцинації;

4) раннє втручання із застосуванням антимікробного лікування на основі перших можливих ознак клінічного перебігу захворювання, при цьому ефективність щодо запобігання самому захворюванню не визначається;

5) залежність від лабораторних даних (таких як різниця у вірусному навантаженні між вакцинованими і невакцинованими групами), оскільки виникнення клінічного захворювання у досліджуваній популяції малоімовірне.

Іноді єдиним варіантом оцінки ефективності вакцин-кандидатів може бути використання відповідних тваринних моделей інфекції, які можуть включати поствакцинальні дослідження та дослідження пасивної імунізації з використанням сироваток або Т-клітин від вакцинованих чи природно інфікованих тварин та/або людини. Вибір моделі(ей) потребує ретельного обґрунтування. В умовах відсутності ІСР екстраполяція ефективності вакцин, що спостерігається у тварин, на людину щонайменше вимагає вивчення імунного(их) параметра(ів), найбільш важливого для забезпечення захисту. У цій ситуації все одно будуть потрібні клінічні випробування безпеки та імуногенності. Інтерпретація даних щодо імуногенності у людини повинна враховувати доклінічні результати і обговорюватися в кожному конкретному випадку.

Якщо дозвіл ґрунтується на таких даних, на момент затвердження мають бути розроблені плани оцінки ефективності вакцини та/або її результативності, якщо виникне така можливість.

5. ДІЄВІСТЬ

Оцінка дієвості вакцини відображає прямий (індукований вакциною) і непрямий (пов'язаний з популяцією) захист при рутинному застосуванні. Дієвість вакцини може бути оцінена за результатами досліджень, що описують виникнення захворювання, якому слід запобігти, у вакцинованій цільовій

популяції з часом. Наприклад, це можуть бути спостережні когортні дослідження, дослідження типу «випадок — контроль» або «випадок — когорта». Крім того, дієвість може бути оцінена на основі даних, зібраних під час поетапного (наприклад, у послідовних вікових групах або групах ризику) введення вакцини цільовій популяції, та іноді з використанням інших дизайнів досліджень, мереж епіднагляду за захворюваннями або реєстрів захворювань.

Дослідження ефективності вакцин не завжди потрібні, але можуть бути особливо корисними в деяких ситуаціях та/або для розв'язання певних питань, зокрема таких:

- реєстрація ґрунтувалася на доклінічних даних ефективності та порівнянні імунних відповідей у захищених тварин і вакцинованих людей та/або на результатах випробування за участю людини;
- невідомо, як довго триватиме захист після первинної серії та/або після ревакцинації;
- пропонується використовувати дані, зібрані для розв'язання питання довгострокового захисту, щоб сприяти ідентифікації ІСР;
- існують невирішені питання щодо ефективності вакцини проти широкого ряду підтипів збудника;
- існують наукові підстави вважати, що оцінка ефективності вакцини, зроблена в ході передреєстраційного випробування, не може широко застосовуватися до інших популяцій (наприклад, до суб'єктів, які проживають у різних ендемічних або неендемічних регіонах);
- у різних країнах або регіонах застосовуються різні стратегії впровадження вакцини, що може вплинути на оцінку її дієвості (наприклад, коли запровадження рутинного використання вакцини для немовлят супроводжується програмою надолуження імунізації для старших суб'єктів та охоплення суб'єктів більш старшого віку). У таких випадках оцінка дієвості вакцини, зроблена з використанням різних методик, може допомогти вибрати основну стратегію для досягнення швидкого та ефективного контролю над хворобою;

- є підстави підозрювати, що широке використання вакцини може спричинити зміну підтипів збудника захворювання, порівняно з періодом до вакцинації.

Дослідження дієвості вакцини вимагають наявності відповідної інфраструктури для встановлення і підтвердження випадків захворювання відповідно до клінічних та лабораторних критеріїв, тому отримання достовірних даних можливе не у всіх країнах і регіонах. Крім того, при деяких інфекційних захворюваннях оцінка дієвості вакцини можлива лише у разі епідемії природного походження чи навмисного викиду збудника за умов біотероризму. До того ж, для проведення досліджень дієвості вакцинації необхідно, щоб було прийнято політичне рішення про вакцинацію достатньо великої кількості населення, щоб зробити аналіз.

Якщо вважається, що у дослідженні ефективності вакцини може бути отримана цінна інформація, важливо, щоб були розроблені плани, які дозволять ініціювати його, коли з'явиться відповідна можливість у післяреєстраційний період.

Роль власника реєстраційного посвідчення у розробці досліджень дієвості вакцин, визначенні об'єкту та популяції для аналізу, складанні протоколів, зборі та аналізі даних потребує розгляду в кожному конкретному випадку. У більшості випадків дослідження, яке фінансується власником ліцензії, не є доцільним, якщо тільки рівень захворюваності на інфекційне захворювання не дуже високий в деяких регіонах, що дозволяє провести відносно невелике та коротке дослідження. Єдиним можливим способом оцінити дієвість вакцини часто є дослідження, що запроваджують органи охорони здоров'я на початку масштабних програм вакцинації. Проте власники реєстраційного посвідчення зобов'язані надавати компетентним органам ЄС відповідні дані, отримані ними та/або опубліковані у науковій літературі за результатами не спонсорованих досліджень. Слід розглянути питання оновлення SmPC, якщо отримані результати безпосередньо стосуються наданих рекомендацій (наприклад, щодо потреби у щепленні додатковими дозами для підтримання захисту).

6. БЕЗПЕКА

6.1. Оцінка безпеки в клінічних випробуваннях

Основні рекомендації щодо оцінки безпеки у випробуваннях вакцин такі ж, як і для інших типів лікарських засобів. Слід дотримуватися всіх відповідних керівних принципів СНМР. Нижче наведено деякі додаткові рекомендації щодо оцінки безпеки вакцин у клінічних випробуваннях.

Оскільки більшість побічних реакцій на вакцини виникають протягом перших декількох днів після введення дози, загальноприйнятою практикою є збір інформації про місцеві та системні симптоми протягом приблизно 5–7 днів після введення кожної дози. Для живих вакцин, здатних до реплікації, може бути більш тривалий період збору інформації про виникнення симптомів після введення дози (наприклад, 10–14 днів або іноді більше), залежно від того, що відомо про тривалість вивільнення (shedding) збудника(ів). Упродовж вивільнення також існує потенційний ризик для тих, хто контактує з вакцинованою людиною.

Перелік очікуваних симптомів може відрізнятися залежно від віку (наприклад, у немовлят, дітей ясельного віку і дітей старшого віку або дорослих). Відповідні системи класифікації для оцінки тяжкості мають бути заздалегідь визначені в протоколах.

Детальні відомості про всі інші (тобто небажані) побічні явища після прийому дози слід отримувати під час візитів в межах дослідження та/або за допомогою дистанційного контакту. У ході довгострокового спостереження може бути прийнятним фіксувати лише серйозні побічні явища та побічні явища, що викликають особливий інтерес.

Тривалість спостереження за безпекою після введення останньої дози слід обґрунтувати на основі конструкції вакцини-кандидата, включення нового

ад'юванту та попередніх даних, що стосуються будь-якого з компонентів вакцини.

Якщо цільова популяція вакцини-кандидата включає педіатричних суб'єктів, то необхідність програми вікової деескалації (наприклад, спочатку безпека оцінюється у підлітків, а потім — у дітей 6–12 років, 2–5 років, 1–2 років і менше) повинна розглядатися в кожному конкретному випадку залежно від вікового діапазону цільової популяції та релевантності даних з безпеки, отриманих у старших субпопуляціях, для молодших субпопуляцій.

Наприклад, послідовне зниження віку може бути необхідним, коли очікується, що для різних вікових підгруп буде потрібен різний склад вакцини, і в цьому разі дані з безпеки та імуногенності однієї вікової підгрупи аналізуються перед переходом до наступної групи. Крім того, якщо антиген(и) та/або ад'ювант у вакцині відрізняються від тих, що містяться в ліцензованих вакцинах, потрібен більш обережний підхід.

Послідовне зниження віку може не знадобитися, якщо вакцина-кандидат містить лише антиген(и) $\pm$ ад'ювант, що вже включені до складу зареєстрованої вакцини(ин), і в цьому разі можна вивчити наявну важливу інформацію про безпеку. Крім того, очікувана відсутність або незначна користь від застосування деяких вакцин у певних педіатричних вікових підгрупах може бути причиною деякого небажання включати таких дітей у клінічні випробування. Якщо є доклінічні дані та дані досліджень за участю дорослих, може бути доцільним застосування модифікованого підходу до послідовного зниження віку за певних обставин. Наприклад, може бути виправданим перехід від дорослих до малюків за умови обережного вибору початкових доз та повної оцінки всіх даних, отриманих у невеликих когортах, перш ніж включати наступну когорту.

6.2. Розмір бази даних з безпеки

Розмір бази даних з безпеки у передреєстраційний період слід визначати окремо в кожному випадку.

Якщо вакцина-кандидат містить компоненти, які раніше не входили до складу зареєстрованих вакцин, зазвичай треба прагнути створити базу даних з безпеки, достатню для оцінки частоти рідкісних побічних явищ (що виникають від 1/100 до 1/1000 вакцинованих осіб). Проте це не слід розглядати як загальноприйнятну мету, адже можуть виникнути особливі питання, для вивчення яких може бути потрібна значно більша база даних.

Наприклад, якщо виникають питання, пов'язані з доклінічними даними, історичним досвідом застосування подібної вакцини або з наявними клінічними даними з безпеки, може бути необхідним створення достатньої передреєстраційної бази даних з безпеки для забезпечення точної оцінки ризику виникнення нечастих або навіть рідкісних побічних явищ. Крім того, може виникнути потреба, щоб база даних з безпеки була достатнього розміру для оцінки ризику виникнення певного побічного явища після вакцинації.

Особливі вимоги щодо передреєстраційної бази даних з безпеки можуть застосовуватися, якщо: а) вакцина-кандидат поєднує антигени $\pm$ ад'ювант, які входять до складу зареєстрованих вакцин, або б) містить додаткові антигени порівняно з зареєстрованою вакциною, але всі вони отримані з одного і того ж збудника і виготовлені аналогічним способом. У таких випадках інформація щодо точного способу виробництва різних антигенів або ад'ювантів у вакцин-кандидаті та зареєстрованій(их) вакцині(ах) може враховуватися під час розгляду вимог до передреєстраційної бази даних з безпеки.

В цілому, вищенаведені рекомендації стосуються загальної бази даних з безпеки, тобто незалежно від кількості або частки у вікових чи інших популяційних підгрупах. Залежно від вакцини та цільової популяції, як правило очікується, що принаймні деякі дані з безпеки будуть отримані від усіх цільових груп (наприклад, вікових підгруп), а в деяких випадках може вимагатися, щоб загальна база даних з безпеки включала мінімальну кількість

суб'єктів у певному віковому діапазоні або з певними характеристиками організму.

7. ОСОБЛИВІ ГРУПИ НАСЕЛЕННЯ

7.1. Вагітні жінки

Не всі вакцини підходять для введення вагітним жінкам. Цей розділ передбачає, що вакцини-кандидати, запропоновані для введення під час вагітності, будуть оцінені у відповідних доклінічних дослідженнях і включатимуть антиген(и) $\pm$ ад'ювант, які не вважаються шкідливими для вагітної жінки або плода.

Вакцинація під час вагітності може мати одну чи кілька з нижченаведених цілей: а) захист вагітної жінки; б) захист плода від внутрішньоутробної інфекції; в) захист дитини доти, доки зберігаються захисні рівні материнських антитіл у постнатальному періоді.

Якщо вакцина-кандидат не схвалена для введення невагітним жінкам, то, перш ніж розпочинати випробування за участю вагітних жінок, слід отримати дані з безпеки та імуногенності у невагітних жінок репродуктивного віку. У дослідження безпеки та імуногенності для обґрунтування режиму дозування слід залучати жінок на терміні вагітності, що відповідає основній меті: якомога раніше під час вагітності, — щоб захистити матір та/або плід, і на пізніших термінах вагітності, — щоб максимізувати рівні материнських антитіл у новонародженого.

Якщо основною метою вакцинації під час вагітності є захист немовляти в перші місяці життя, випробування для встановлення дози повинні включати вимірювання рівнів антитіл у зразках пуповинної крові, взятих під час пологів. Отриманих даних має бути достатньо для оцінки міжсуб'єктної варіабельності та впливу часового інтервалу між вакцинацією і пологами на рівні материнських антитіл у немовлят. У процесі визначення дози слід оцінювати

персистенцію антитіл до цільового збудника та порівнювати між немовлятами, що народилися у вакцинованих і невакцинованих матерів. Якщо загальна стратегія передбачає вакцинацію вагітних жінок з подальшою активною вакцинацією їхніх немовлят проти того самого антигену (антигенів), крива зниження антитіл у немовлят може бути попереднім показником часу введення першої дози вакцини немовляті.

Якщо для інфекційного захворювання, якому треба запобігти, встановлено ІСР, залежно від основної мети та профілю безпеки, у схемі вакцинації матерів слід максимально збільшити частку вагітних жінок або зразків пуповинної крові з антитілами, що перевищують ІСР. Якщо ІСР відсутній і немає зареєстрованої вакцини з відомою ефективністю, з якою можна було б порівняти вакцину-кандидата (тобто за допомогою стратегії «імунобрідінгу» для визначення ефективності), зазвичай потрібно провести випробування ефективності вакцини.

У всіх випробуваннях за участю вагітних жінок повинні бути встановлені відповідні механізми для документування результатів вагітності. Наприклад, слід збирати інформацію про тривалість вагітності, стан дитини при народженні та будь-які вроджені захворювання.

Важливо, щоб вакцини, запропоновані для застосування під час вагітності, мали дуже сприятливий профіль безпеки, включаючи низьку системну реактогенність. Якщо профіль безпеки для невагітних жінок викликає занепокоєння, може виникнути потреба у проведенні більш масштабних досліджень у цій популяції для кількісної оцінки ризику, перш ніж приймати рішення про застосування вакцин вагітним жінкам.

7.2. Люди похилого віку

У людей похилого віку здебільшого знижена реакція на вакцинацію порівняно з молодими людьми, що може бути пов'язано з імуносенесценцією («старіння імунної системи») та/або поширеністю специфічних основних захворювань чи застосуванням лікарських засобів, які негативно впливають на

імунну систему. Іноді імунна відповідь у людей похилого віку може бути вищою, ніж у молодих дорослих, найчастіше якщо у них відбувся праймінг природним шляхом або попередньою вакцинацією. Тому важливо, щоб проводилися адекватні дослідження з визначення доз вакцин, які пропонуються для людей похилого віку, і щоб були досліджені всі вікові підгрупи (наприклад: 65–74 роки, 75–84 роки та більше 85 років), щоб визначити, чи потрібні зміни дози та/або схеми вакцинування зі збільшенням віку. Якщо у випробуваннях ефективності беруть участь люди похилого віку, рекомендується проводити рандомізацію за віковими підгрупами. Крім того, під час клінічних випробувань потрібно дослідити роль будь-яких основних захворювань або лікарських засобів, які впливають або які можуть впливати на імунну відповідь. Безпека вакцин для людей похилого віку повинна бути задокументована в підгрупах з певними основними захворюваннями та рівнем вразливості, щоб визначити, чи є профіль безпеки в цілому прийнятним.

7.3. Суб'єкти з імунодефіцитом

Зважаючи на широкий спектр видів імунодефіциту, що можуть бути наслідком вроджених чи набутих станів або ятрогенного втручання і лише деякі з них можуть впливати на імунну відповідь на певний тип вакцини, не рекомендується проводити випробування, які оцінюють безпеку, імуногенність або ефективність у широких верствах населення з імунодефіцитом.

У випробуваннях, призначених для обґрунтування рекомендацій щодо доз для суб'єктів з імунодефіцитом, слід планувати залучення чітко визначених субпопуляцій суб'єктів з імунодефіцитом, відібраних з урахуванням тих факторів, які з найбільшою ймовірністю можуть вплинути на імунну відповідь на конкретну вакцину. Якщо не існує чітко визначеного ІСР, який можна застосувати до отриманих даних, кінцевою метою таких випробувань буде визначення дозування, яке забезпечує досягнення імунних відповідей, порівнянних із тими, що спостерігаються в імунокомпетентних суб'єктів.

Вивчення всіх імунодефіцитних субпопуляцій не є можливим. Якою мірою можна рекомендувати ту чи іншу позологію за межами конкретної популяції, в якій вона була досліджена, потрібно визначати на основі того, що відомо про відносну важливість різних імунологічних параметрів для захисту.

ДОДАТОК А

(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 (зі змінами) «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.
4. ДСТУ 1.5-2015. — Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзьків. — Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
5. ДСТУ 1.7-2015. — Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
6. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1 «Guideline on clinical evaluation of vaccines — August 2023» (Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин — серпень 2023)».
7. CPMP/EWP/1776/99 «Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials — July 2010» (Важливі аспекти відсутніх даних — липень 2010).
8. CPMP/EWP/2330/99 «Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study — May 2001» (Важливі аспекти застосування 1. Метааналізів 2. Одного базового дослідження — травень 2001).

9. CPMP/EWP/482/99 «Points to Consider on Switching between Superiority and non-inferiority — July 2000» (Важливі аспекти переключення з переваги на не меншу ефективність — липень 2000).
10. CPMP/EWP/908/99 «Points to consider on multiplicity issues in clinical trials - September 2002» (Важливі аспекти питань множинності порівнянь у клінічних випробуваннях — вересень 2002).
11. CPMP/ICH/291/95 «ICH: E 8: General considerations for clinical trials — March 1998» (Загальні питання щодо клінічних випробувань — березень 1998).
12. CPMP/ICH/363/96 «ICH E:9 : Statistical principles for clinical trials — September 1998» (Статистичні принципи для клінічних випробувань — Примітка до Керівництва щодо статистичних принципів для клінічних випробувань — вересень 1998).
13. CPMP/ICH/377/95 «ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting — June 1995» (Управління даними щодо клінічної безпеки: визначення та стандарти для прискореної подачі повідомлень — червень 1995).
14. CPMP/ICH/377/95 «**Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting** — June 1995» (Примітка до Керівництва щодо належного управління даними про клінічну безпеку: визначення та стандарти для прискореної подачі повідомлень — червень 1995).
15. CPMP/ICH/381/95 «ICH: Q 2 (R1): Validation of analytical procedures: Text and methodology — June 1995» (Валідація аналітичних процедур: текст та методологія — червень 1995).
16. CPMP/ICH/5716/03 «Note for guidance on Planning Pharmacovigilance Activities — June 2005» (Примітка до Керівництва щодо планування діяльності з фармаконагляду — червень 2005).
17. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) (Директива 2001/83/ЄС Європейського

парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми. (Офіційний журнал, посилання 311, 28.11.2001).

18. EMA/CHMP/ICH/604661/2009 «ICH topic E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers — July 2010» (Дослідження на підтримку особливих популяцій: геріатрія — питання та відповіді — липень 2010).
19. EMA/CHMP/VWP/141697/2009 Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines — June 2010 (Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів живих вакцин, що містять рекомбінантний вірусний вектор — червень 2010).
20. EMA/CHMP/VWP/457259/2014 «Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module — July 2016» (Керівництво щодо вакцин проти грипу; доклінічний та клінічний модуль — липень 2016).
21. EMA/CPMP/ICH/2711/1999 «ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population — September 2017» (Клінічне дослідження лікарських засобів у дитячій популяції — вересень 2017).
22. EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1 «Guideline on clinical evaluation of vaccines — April 2018» (Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин — квітень 2018).
23. EMA/CPMP/EWP/2158/99 Guideline on the choice of the non-inferiority margin — July 2005 (Керівництво щодо вибору межі не меншої ефективності — липень 2005).
24. EMA/P24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).

Ключові слова: вакцина, гуморальна імунна відповідь, клітинна імунна відповідь, графік вакцинації, дослідження імуногенності, захисна ефективність, дієвість, безпека, імунні кореляти захисту