

Керівництво щодо доклінічної та клінічної оцінки вакцин

к.мед.н. Козлов Михайло Іванович

ЗАВІДУВАЧ СЕКТОРУ АУДИТУ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ УПРАВЛІННЯ
АУДИТУ ЛАБОРАТОРНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИК (GLP, GCP)
ДЕРЖАВНОГО ЕКСПЕРТНОГО ЦЕНТРУ МОЗ

I. Трахтенберг

Проведення доклінічних досліджень вакцин регламентуються наступними документами:

- «Доклінічна оцінка вакцин. Вказівки ВООЗ щодо доклінічної оцінки вакцин» (Серія технічних доповідей ВООЗ № 927, 2005, додаток 1)
- Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження»
- Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009 № 95
- Настанова «Лікарські засоби. Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 11.08.2020 № 1848

НОВА ВАКЦИНА

Доклінічні дослідження *in vitro* та *in vivo* спрямовані на визначення:

- показників безпеки
- імуногенності
- ефекту дії
- виявлення ризиків для людини

Токсикологічні дослідження

Метою доклінічних токсикологічних досліджень вакцини є встановлення характеру і вираженості її шкідливої дії на організм експериментальних тварин та оцінка її безпеки

Завданнями доклінічних токсикологічних досліджень є:

- визначення потенційної токсичності для людини
- визначення параметрів токсичності
- виявлення найбільш чутливих до досліджуваного засобу органів та систем організму, характер та ступінь патологічних змін у них, а також дослідження зворотності викликаних пошкоджень
- вивчення залежності токсичних ефектів від дози та тривалості прийому
- встановлення специфічних видів токсичності

Токсикологічні дослідження

Дослідження загальнотоксичних властивостей

- токсичність при одноразовому введенні (гостра токсичність)
- токсичність при повторному введенні (підгостра, субхронічна, хронічна токсичність)

Дослідження специфічних видів токсичності

- репродуктивна токсичність
- ембріотоксична дія
- тератогенна дія
- мутагенність
- канцерогенність
- алергенність
- вплив на імунітет

Вивчення токсичності вакцини (одноразове введення)

Якісне та кількісне дослідження токсичних реакцій, що можуть виникати при введенні досліджуваної вакцини

Вивчення токсичності вакцини (повторні введення)

Виявлення фізіологічних та морфологічних змін, спричинених повторним введенням вакцини та визначення залежності цих змін від дози

Доклінічні дослідження токсичності повинні бути адекватними для виявлення та характеристики потенційних токсичних ефектів нової вакцини. Оцінка токсичності вакцини може здійснюватися чи в спеціально проведених дослідженнях токсичності, або в поєднанні з дослідженнями безпеки та ефективності, в дизайні яких заплановані такі дослідження

Експериментальні тварини:

- гризуни (миші, щури віком 6-8 тижнів)
- негризуни (кролі віком 3 – 4 місяці)

Моделі *in vitro* для дослідження коронавірусу SARS-CoV-2:

- клітинна лінія *Vero* – культура епітеліальних клітин нирок зеленої мавпи (*Cercopithecus aethiops*) (*Vero E6/TMPRSS2, Vero C1008*)
- клітинна лінія колоректальної аденокарциноми людини *Caco-2*

Дослідження *in vivo* потребують проведення їх на гуманізованих тваринах, а також мавпах

ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ОЦІНКА ДЛЯ ВАКЦИН

1) Оцінка місцевої переносимості повинна проводитися як самостійне дослідження або як частина дослідження токсичності за повторне введення

2) Дослідження специфічних видів токсичності:

Дослідження токсичної дії на розвиток потомства не потрібні для вакцин, призначених для імунізації в дитинстві, але є необхідними при вакцинації вагітних жінок та жінок дітородного потенціалу

Оцінка репродуктивної токсичності, як правило, обмежується дослідженнями пре- та постнатального розвитку

Дослідження генотоксичності та канцерогенності зазвичай не потрібні. При необхідності вони можуть проводитися для вакцин, до складу яких входять нові ад'юванти та допоміжні речовини

ФАРМАКОЛОГІЯ БЕЗПЕКИ

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження фармакології безпеки є:

- визначити небажані фармакодинамічні властивості вакцини, які можуть бути суттєвими для безпеки людини
- оцінити небажану фармакодинамічну та/або патофізіологічну дію вакцини, що спостерігалися в токсикологічних дослідженнях
- дослідити механізм побічної фармакологічної дії, яка спостерігалась або очікується

Фармакокінетичні дослідження для вакцин зазвичай не потрібні. Потреба в проведенні таких досліджень повинна розглядатися в кожному конкретному випадку (при використанні нових ад'ювантів або альтернативних шляхів введення)

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОГЕННОСТІ

Необхідність проведення дослідження імуногенності на експериментальних тваринах зумовлює:

- 1) цінну «доказову» інформацію для підтримки плану подальшої клінічної розробки
- 2) створення імуногенної характеристики досліджуваного продукту та допомогу при виборі доз, схем та шляхів введення в КВ

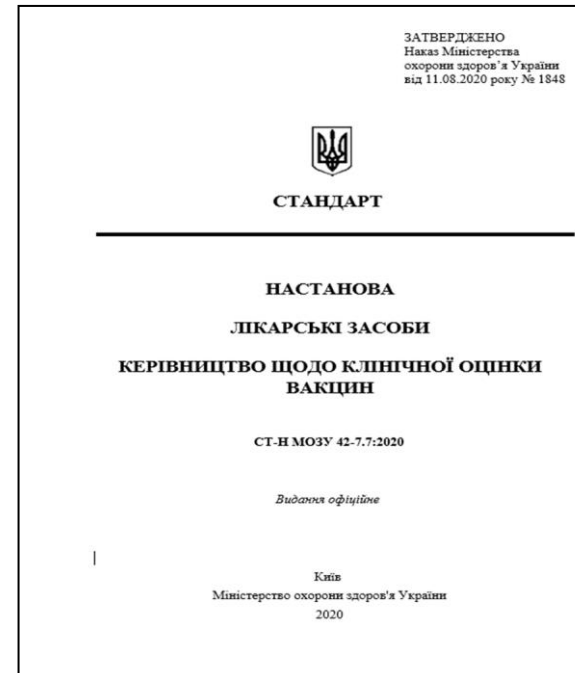
Для оцінки індукованої імунної відповіді дослідження імуногенності можуть включати оцінку швидкості сероконверсії, середнього геометричного титру антитіл чи клітинного імунітету у вакцинованих тварин

Першочерговим завданням при інтерпретації даних, отриманих в дослідженнях імуногенності, має бути визначення того, наскільки модель на тваринах схожа на захворювання та імунну відповідь у людей

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОГЕННОСТІ

**Якщо вакцина складається з декількох
визначених антигенів,
слід оцінити відповідь на кожний
антиген**

З метою сприяння застосуванню інноваційних медичних технологій та використання сучасних міжнародних керівництв в процесі розробки, доклінічного вивчення та клінічних випробувань нових високоефективних та безпечних вакцин для профілактики інфекційних хвороб в Україні розроблено настанову «Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин», затверджену наказом МОЗ України № 18 від 11.08.2020 року



«КЕРІВНИЦТВО
ЩОДО
КЛІНІЧНОЇ
ОЦІНКИ
ВАКЦИН»

Ця настанова призначена для клінічної оцінки вакцин для профілактики інфекційних захворювань, що спричинені як одним збудником, включаючи ті, що спрямовані на декілька підтипів одного збудника, так і вакцин, що складаються з декількох антигенних компонентів, призначених для запобігання низки інфекційних захворювань

Настанова стосується вакцин, що містять:

- інактивовані мікроорганізми (хім. та/або фіз. засобами)
- живі невірулентні мікроорганізми, або оброблені (генетично модифіковані) для ослаблення (атенуації) вірулентності

-
- антигенні речовини (виділені із збудників або секретуються ними), що можуть бути використані в своєму природному стані, або вони можуть бути детоксиковані за допомогою хімічної або фізичної обробки, агреговані або полімеризовані, кон'юговані з носієм для підвищення їхньої імуногенності
 - антигени, які були вироблені з використанням методів генетичної інженерії або хімічного синтезу
 - живі бактеріальні або вірусні векторні вакцини, які експресують чужорідні антигенні речовини
 - «гола» нуклеїнова кислота, включаючи плазмідні, сконструйовані для експресії специфічних антигенів

Дякую за увагу!