

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ **Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА **Руководство по клинической оценке вакцин**

MEDICINAL PRODUCTS **Guideline on clinical evaluation of vaccines**

Чинна від 11.08.2020

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

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

Ця 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.

Ця 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 та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та 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 в 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).

–ЕМЕА/СНМР/ВWР/164653/05 Rev. 1 «Guideline on clinical evaluation of vaccines - April 2018» (Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин – квітень 2018.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

AE	Побічне явище
AR	Показник ураженості
GMC	Середнє геометричне значення концентрації
GMT	Середнє геометричне значення титру
ICP	Імунний корелят захисту
SAE	Серйозне побічне явище

КЕРІВНИЦТВО ЩОДО КЛІНІЧНОЇ ОЦІНКИ 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. Воно включає міркування щодо випробувань, призначених для документування безпеки, імуногенності та ефективності (efficacy) нових вакцин-кандидатів та підтримки під час внесення змін у інформації щодо призначення зареєстрованих вакцин. Воно 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.

З моменту прийняття EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 багато нових вакцин було схвалено у ЄС або отримали позитивний висновок відповідно до статті 58 Регламенту (ЄС) № 726/2004, включаючи декілька вакцин, що призначені для запобігання інфекційних захворювань, проти яких раніше не було вакцин. Деякі з цих вакцин включають антигенні речовини від декількох збудників хвороби або від багатьох підтипів одного збудника. Заяви на ці вакцини підняли декілька питань щодо програм розробки вакцин, які не були розглянуті в попередньому керівництві. Крім того, надходять запити на отримання наукових консультацій щодо програм клінічної розробки вакцин, які вказують на необхідність надання оновлених або додаткових рекомендацій щодо деяких питань. Наприклад, з питань проведення досліджень ефективності вакцини, виявлення імунних корелятив захисту, вакцин, призначених для використання в різних схемах первинного підсилення імунної відповіді та

вакцин для вагітних для захисту їхніх немовлят протягом перших місяців життя.

У відповідь на питання, що повторно виникають у наукових консультаціях та досє у підтримку заяв, ці переглянуті рекомендації включають обговорення факторів, які слід враховувати при плануванні та інтерпретації результатів порівняльних досліджень імуногенності. Наприклад, важливість врахування ступеня тяжкості, смертності та/або ризику постійних наслідків інфекційного захворювання, які слід попередити, а також надійності аналізів для визначення імуноної відповіді при виборі меж не меншої ефективності (non-inferiority) та оцінки клінічного впливу невідповідності попередньо визначеним критеріям. У випробуваннях, які порівнюють вакцину-кандидата та зареєстровану вакцину, що містить антигени від різної кількості підтипів одного і того ж організму, увага приділяється інтерпретації імуноних відповідей на неспоріднені (non-shared) підтипи.

Настанова також поширюється на питання дизайну випробувань ефективності вакцини, включаючи вибір відповідних контрольних груп за різних обставин. Крім того, була переглянута роль спонсорів у наданні даних про дієвість вакцини в післяреєстраційний період, щоб відобразити той факт, що більшість досліджень проводиться органами охорони здоров'я.

Існують деякі особливі міркування щодо оцінки безпеки вакцини у клінічних випробуваннях, включаючи параметри, які повинні бути задокументовані в особливих вікових підгрупах. Керівництво стосується загальних питань щодо розміру бази передреєстраційних даних про безпеку, таких як вакцинна конструкція та використання антигенів або ад'ювантів, які раніше не входили до складу зареєстрованих вакцин.

2. СФЕРА ДІЇ

Ця настанова звертає увагу на клінічну розробку вакцин, що призначені для профілактики інфекційних захворювань, незалежно від того, чи вони

вводяться з профілактичною метою до інфікування або після нього. Вона не стосується клінічної розробки імунотерапевтичних засобів.

Рекомендації стосуються вакцин, призначених для профілактики інфекційних захворювань, що спричинені одним збудником, включаючи ті, що спрямовані на декілька підтипів одного збудника, і на вакцини, що складаються з декількох антигенних компонентів, призначених для запобігання низки інфекційних захворювань. Вони стосуються вакцин, що містять:

мікроорганізми, які були інактивовані хімічними та/або фізичними засобами;

живі мікроорганізми, які природньо є невірулентними у людини, або які були оброблені або генетично модифіковані для ослаблення (атенуації) їхньої вірулентності;

антигенні речовини, які були 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 експерсують чужорідні антигенні речовини;

«гола» нуклеїнова кислота, включаючи плазмідні, сконструйовані для експресії специфічних антигенів.

Настанова розглядає програми клінічної розробки для підтримки у схваленні вакцин-кандидатів (тобто не зареєстрованих вакцин), ад'ювантних або неад'ювантних, та для підтримки під час внесення змін до вакцин у післяреєстраційний період (наприклад, зміни або додавання доз, вікового діапазону для застосування або рекомендацій щодо одночасної вакцинації).

У Настанові розглядаються питання випробувань для документального підтвердження безпеки, імуногенності та/або ефективності вакцин. Вона враховує ситуації щодо необхідності передреєстраційної демонстрації

ефективності вакцини, щодо дизайну передреєстраційних випробувань для оцінки ефективності (efficacy) вакцини та оцінки дієвості (effectiveness) вакцини у післяреєстраційний період.

Вона також розглядає питання доказів, які можуть бути отримані в доклінічних дослідженнях для доведення ефективності вакцини, але не розглядає інші типи доклінічних досліджень, що представлені в інших керівництвах щодо вакцин.

Настанова не стосується фармаконагляду вакцин, оскільки він докладно розглянутий в окремому керівництві СНМР.

3. ІМУНОГЕННІСТЬ

3.1. Характеристика імунної відповіді

Для кожного антигенного компонента у вакцини-кандидата та залежно від будь-якої наявної інформації про імунні відповіді на ті ж або подібні антигенні компоненти в зареєстрованих вакцинах, характеристика імунної відповіді в сироватках, плазмі, цільній крові, мононуклеарних клітинах периферичної крові або іншому біологічному середовищі може включати деякі з таких досліджень:

оцінку функціонального антитіла (наприклад, нейтралізуюче антитіло, бактерицидна активність або опсонофагоцитарна активність) та/або зв'язуюче антитіло (наприклад, загальний вміст зв'язуючого імуноглобуліну G (IgG), підкласи імуноглобуліну G);

опис кінетики імунної відповіді (наприклад, час досягнення пікових рівнів антитіл і 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 природньої експозиції);

оцінка перехресно реактивного антитіла (наприклад, антитіла, викликаного антигеном, що перехресно реагує з антигеном(ами) одного або декількох інших видів або підтипів у межах виду);

оцінка перехресного праймування (наприклад, здатність одного антигену викликати імунну пам'ять на інший(і) антиген(и));

оцінка компонента клітинно-опосередкованого імунітету (СМІ) імунної відповіді (наприклад, шляхом кількісної оцінки Т-клітин, специфічних для вакцинного(их) антигену(ів) та/або антигену(ів), отриманих від мікроорганізмів дикого типу *in vitro* шляхом прямого мічення або на основі вивільнення цитокінів);

дослідження кореляції між профілями експресії цитокінів або генів (наприклад, між вроджених імунних чи плазматичних клітин та імунним корелятом захисту, рівнем антитіл або клінічними явищами, такими як імунноопосередковані побічні ефекти.

За можливості, бажано, щоб кожен імунний параметр був аналізований в одній центральній лабораторії, та щоб одні і ті ж лабораторії використовувалися протягом усієї програми клінічної розробки. Якщо це неможливо, слід оцінити міжлабораторну варіабельність, а будь-який вплив на результати та висновки слід обговорити у реєстраційному досьє.

У протоколах слід визначати та надавати докладні дані про технічні характеристики аналізів, які будуть використовуватися для оцінки імунних реакцій на вакцинацію. Аналізи, що застосовуються у базових випробуваннях, повинні бути повністю валідовані. Якщо існує міжнародно визнаний еталонний аналіз, будь-які модифікації у методології еталонного аналізу, розроблені спонсором, слід підтвердити додатковим (bridging) випробуванням аналізу. Аналізи слід калібрувати згідно з відповідним(и) міжнародним(и) стандартом(ми), коли він(вони) існує(ють). Якщо зміни в методології аналізу відбуваються під час програми клінічної розробки, повинні бути представлені дані, що демонструють відсутність впливу на результати, або підтримують використання коригуючого коефіцієнта.

3.2 Імунні кореляти захисту

У цій настанові імунний корелят захисту (ICP) визначається як тип і розмір імунологічної відповіді, яка корелює із захистом проти інфекційного захворювання, що викликає вакцина, і яка, як вважається, прогнозує клінічну ефективність. Широко прийняті та добре підтверджені ICP існують для обмеженого діапазону інфекційних захворювань.

Коли немає жодного встановленого ICP для певного інфекційного захворювання, прогностичне значення імунної відповіді для захисної ефективності (короткотривалої та/або довготривалої) слід досліджувати щоразу, коли програми клінічної розробки вакцини включають випробування ефективності. Наприклад, збір сироватки в усіх або у великій підгрупі досліджуваних (у досліджуваній та контрольній групах) у момент часу, що відповідає відібраному інтервалу після завершення первинної вакцинації в досліджуваній групі, та порівняння імунних параметрів у тих, у кого розвивається та тих у кого не розвивається інфекційне захворювання, якому запобігають. Альтернативно або додатково для визначення ICP для довготривалого захисту може використовуватися повторний збір сироватки та визначення ефективності вакцини через визначені інтервали (наприклад, щорічно) під час подальшого спостереження.

Якщо випробування на ефективність вакцини неможливе (див. Розділ 4.1) або, якщо аналізи ефективності вакцини не можуть ідентифікувати ICP, ICP можна отримати з проспективного дослідження дієвості вакцини (див. Див. розділ 5). Крім того, зазначення імунного параметра має найбільше значення для захисту, а іноді попередній ICP може бути отриманий за допомогою одного або декількох доклінічних досліджень ефективності, серо-епідеміологічних досліджень (тобто вивчення природного захисту).

ICP не можна застосовувати поза вакциною та популяцією, в якій він був ідентифікований. Наприклад, ICP проти певного інфекційного захворювання, що базується на функціональній гуморальній імунній відповіді, не може застосовуватися до вакцин, призначених для запобігання тому ж захворюванню, але які надають захист через інший імунний механізм. Крім

того, ІСР, отриманий у дослідженні ефективності у немовлят, не обов'язково можна застосовувати у дорослих; ІСР, що встановлений для одного підтипу збудника, може бути не прийнятним до всіх підтипів, а також ІСР може не бути прийнятним до всіх можливих шляхів введення тих самих антигенів.

У поодиноких випадках неможливо ідентифікувати ІСР, але дані клінічних випробувань можуть вказати на порогове значення певного імунного параметра, який міг би слугувати для порівняння між вакцинами або популяційними групами (наприклад, стосовно серотип-специфічного IgG, що утворюється кон'югованими пневмококовими полісахаридами). Порогові значення можуть використовуватися як орієнтир при інтерпретації імунологічних даних з подальших випробувань певного типу вакцини.

3.3. Дизайн порівняльних випробувань імуногенності

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

3.3.1. Первинні та вторинні кінцеві точки

Первинні та вторинні кінцеві точки, які описуються у звітах порівняльних випробувань на імуногенність, можуть включати деякі з таких:

частка досліджуваних, які мають імунну відповідь на вакцинацію, що вище визначеного ІСР (тобто показника серозахисту) або вище порогового рівня;

частка досліджуваних з попередньо визначеним приростом (наприклад, принаймні в 4 рази) концентрації/титру антитіл з довакцинаційного до післявакцинаційного рівня (тобто показник серозахисту);

частка досліджуваних, які визначені як серонегативні або серопозитивні до вакцинації та після вакцинації відповідно до нижнього порога чутливості аналізу;

післявакцинаційні показники серозахисту та сероконверсії окремо для тих, хто був серонегативним або серопозитивним на момент включення до дослідження;

середні геометричні значення концентрації антитіл (GMC) або титрів (GMT) та до-/післявакцинаційні співвідношення середніх геометричних (GMR);

до- та післявакцинаційна кількість або частка суб'єктів з сенсibilізованими (тобто антиген-специфічними) Т-клітинами (включаючи сенсibilізовані CD4 + та CD8 + Т-клітини), представлені відповідно до антигенних речовин, що використовуються для стимуляції, та цитокінів, що виявлені під час аналізу.

Первинна вакцинація

Якщо є релевантний ІСР або порогове значення, звичайною первинною кінцевою точкою є післявакцинаційний (тобто після застосування разової дози або після останньої дози первинної серії) показник серозахисту або відсоток досліджуваних з імунною відповіддю, які мають імунну відповідь на вакцинацію, що дорівнює або вище порогового значення. Якщо немає ІСР або порогового значення, первинною кінцевою точкою зазвичай є показник серозахисту. Післявакцинаційний показник серопозитивності також може бути інформативним як вторинна кінцева точка.

Післявакцинаційні GMC або GMT та до- або після вакцинаційне співвідношення GMR зазвичай не є первинними кінцевими точками після вакцинації, але їх слід включити до вторинних кінцевих точок. Виняткові випадки, коли GMC або GMT можуть бути первинною кінцевою точкою, включають, але не обмежуються випробуваннями міжсерійної однорідності характеристик.

Вакцинація після первинної вакцинації (ревакцинація)

Для вакцин, які викликають імунну пам'ять під час первинної вакцинації, дози, які вводяться після первинної дози, призводять до дуже високих показників серозахисту, сероконверсії та серопозитивності в усіх рандомізованих групах. Якщо основною метою дослідження є виявлення будь-яких відмінностей між вакцинами, можливо адекватним буде встановити післявакцинаційні GMC або GMT або, іноді, GMR (до та після введення бустерної дози) в якості первинної кінцевої точки, і в цьому випадку вторинні кінцеві точки повинні включати первинну кінцеву точку, яка була обрана для оцінки імунної відповіді на первинну вакцинацію.

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

3.3.2. Первинні аналізи

У порівняльних випробуваннях імуногенності, що проводяться на початку розробки вакцини-кандидата (наприклад, для визначення складу, доз та схем застосування для подальшого дослідження), можна планувати описові (дескриптивні) аналізи. У випробуваннях, які призначені для перевірки гіпотези, слід керуватися рекомендаціями СНМР щодо статистичних питань, включаючи, за необхідності, рандомізацію факторів стратифікації та можливу необхідність коригування на множинність порівнянь.

Коли основна мета полягає в демонстрації неменшої ефективності в досліджуваній(их) групі(ах) порівняно з референтною(ими) групою(ами) стосовно імунних реакцій на кожен антиген або вибраний антиген, що викликає інтерес, вибір межі неменшої ефективності повинен враховувати тяжкість захворювання, для запобігання якого розробляється вакцина, рівень смертності та ризик серйозних постійних наслідків. Наприклад, якщо запропоновано вакцину для профілактики від інфекційного захворювання з високим рівнем смертності, доцільно, щоб межа неменшої ефективності була більш чіткою порівняно з вакцинами, призначеними для запобігання інфекційних захворювань, які бувають смертельними у поодиноких випадках та не

призводять до серйозних постійних наслідків. Крім того, вибір межі неменшої ефективності може враховувати очікувану точність вимірювання та технічні характеристики досліджуваного аналізу стосовно первинного імунного параметра.

Порівняльні дослідження імуногенності можуть мати на меті демонстрацію переваги імунної відповіді на один або декілька антигенів в досліджуваній групі порівняно з референтною групою. Наприклад, коли референтна група не отримує відповідного(их) антигена(ів) у випадку, коли порівнюються дози або схема(и) (дозування) тієї ж вакцини-кандидата, та коли оцінюється ефект додавання ад'юванту. Як варіант, те саме випробування може бути розроблене для демонстрації неменшої ефективності, тобто негірших імунних відповідей на деякі антигени, та переваги щодо відповідей на інші, або воно може плануватися для тестування на меншу ефективність, і, якщо критерій буде виконано, з наступним тестуванням на перевагу. Наприклад, коли вакцина-кандидат містить антигени від більшої кількості підтипів збудника порівняно з зареєстрованою вакциною, метою може бути демонстрація неменшої ефективності для спільних (поділених *shared*) підтипів та переваги – для неспільних (неподілених *non-shared*) підтипів.

3.4. Склад, доза та графік

3.4.1. Склад та доза

Для антигену, який раніше не був у складі зареєстрованої вакцини, зв'язок між дозою та імунною відповіддю слід досліджувати у клінічних випробуваннях, враховуючи, що дані *in vivo* доклінічних досліджень зазвичай не корисні для вибору дози для людини. Якщо невідомо, що може являти собою захисна імунна відповідь, дозу антигену, понад якою приріст в імунній відповіді не помітний (тобто спостерігається плато-ефект), слід досліджувати, якщо немає питань щодо безпеки, що обмежують дозу. Для вакцин-кандидатів, що включають векторовані антигени, у випробуваннях, що визначають дозу, слід оцінити потенційний ефект як таргетних, так і спричинених вакциною

імунних реакцій на вектор, по імунним відповідям на антигени, отримані від цільових збудників.

Для вакцин-кандидатів, що містять один або більше антигенів, які раніше не поєднувались в зареєстрованій вакцині, імунні відповіді можуть порівнюватися з тими, що спостерігалися після роздільного введення. Цей підхід може бути непотрібним або недоцільним, якщо:

дуже велика кількість антигенів мають поєднуватися (наприклад, декілька підтипів збудника);

даний антиген (и) буде додаватися до зареєстрованої комбінованої вакцини, і в цьому випадку випробування може порівняти комбіновану вакцину-кандидата з окремими введеннями зареєстрованої комбінованої вакцини та додаткового(их) антигена(ів);

комбінована вакцина-кандидат включає лише антигени, що вже включені до складу інших зареєстрованих вакцин, і в цьому випадку кандидата можна порівняти з окремими введеннями зареєстрованих вакцин або, якщо вони вже затверджені для спільного застосування, кандидата можна порівняти з одночасним введенням зареєстрованих вакцин. Можуть бути передбачені й інші сценарії, а рішення щодо необхідності та масштабу випробувань слід приймати в індивідуальному порядку.

Непередбачуваний вплив на імунні відповіді спостерігається, коли деякі кон'югати сахаридів з білком включені до комбінованих вакцин-кандидатів з певними іншими антигенами, включаючи інші кон'югати. Наприклад, імунні відповіді на антигени, які є такими ж, як білок-носії у кон'югаті (наприклад, правцевий анатоксин) або близько його нагадують (наприклад, дифтерійний анатоксин та білок-носії дифтерійного анатоксину CRM197), може бути посилені. Слід ретельно вивчити потенціал підвищення або зниження імунних відповідей на кон'юговані антигени та на кон'югативні білки.

Включення ад'юванта у вакцину-кандидата вимагає відповідної аргументації, яка може ґрунтуватися на поєднанні доклінічних та клінічних даних. Ад'ювант може бути виправданим на підставі посилення імунної відповіді на один або декілька антигенних компонентів, що продемонстровано

у дослідженні, в якому безпосередньо порівнюються склад з ад'ювантом та склад без ад'юванта. Альтернативно, або додатково, включення ад'юванта може слугувати для зменшення кількості антигенного(их) компонента(ів), потрібної для досягнення цільової імунної відповіді. Ця стратегія може бути важливою, коли існують обмеження щодо постачання вакцини, пов'язані з виробництвом антигенного(их) компонента(ів), і очікується потреба в забезпеченні великої кількості доз протягом обмеженого періоду часу (наприклад, для боротьби з пандемічним грипом). Щоразу, у випадку включення ад'юванту, дані про безпеку та імуногенність повинні обґрунтовувати кількість, що міститься в кожній дозі.

3.4.2. Графік

Первинна вакцинація

Даних про імуногенність повинно бути достатньо для визначення мінімальної кількості доз, необхідної для отримання імунних відповідей на вище значення ІСР або порогового значення, або, у випадку відсутності останніх, для максимального збільшення імунної відповіді, яку можна безпечно досягти в цільовій популяції або субпопуляціях (наприклад, вікових підгрупах). Відповідний інтервал дозування слід досліджувати, враховуючи наявні дані про кінетику імунної відповіді на кожен наступну дозу з послідовно введених доз.

У немовлят часто важливо визначити графік, який забезпечить захисні імунні відповіді якомога раніше. Тому слід оцінювати вплив материнських антитіл на імунну відповідь немовля, коли першу дозу можуть вводити у різному віці. Якщо наявність материнського антитіла зменшує величину імунної відповіді у немовля, корисно оцінити, чи праймування все-таки відбувається, при цьому визначаючи найбільш ранній вік, у якому можна вводити першу дозу.

Не треба оцінювати імунні відповіді на вакцину-кандидата у декількох графіках імунізації немовля в рутинному застосуванні. Наприклад, якщо зроблено висновок, що, ймовірно, потрібні дві дози, оцінки імунних реакцій у

віці 2 та 4 місяців було б достатньо у підтримку використання за графіком, який починається та/або закінчується в більш пізньому віці, оскільки імунні відповіді, як правило, скоріше вищі, ніж нижчі, оскільки вік в межах дитячих років на час вакцинації збільшується. Оцінка імунних реакцій у віці 2 та 4 місяців не підстава ля початку вакцинації до 2-місячного віку або застосування дози з інтервалом в 1 місяць.

Для різних цільових популяцій (наприклад, недоношені діти, люди похилого віку, хворі зі зниженим імунітетом та хворі на гемодіалізі) можуть бути потрібні різні графіки вакцинації. Особливих графіків також можуть потребувати популяції, яким з практичних причин потрібна одноразова доза або стислий графік (наприклад, мандрівникам і вагітним).

Ревакцинація.

Здатність первинного курсу вакцинації викликати імунну пам'ять може бути продемонстрована шляхом введення наступних доз тієї ж вакцини принаймні через 6-12 місяців після завершення первинної вакцинації. Якщо GMC або GMT після введення дози перевищує значення після введення первинної дози та/або в групі, що раніше отримала первинну вакцинацію, порівняно з введенням одноразової дози раніше невакцинованій відповідній за віком групі, можна зробити висновок, що первинна вакцинації викликала залежну від Т-клітин імунну відповідь, що призводить до анамнестичної відповіді на дозу, що вводиться після праймування (бустерну дозу).

Якщо відомо, що для підтримки захисту знадобляться додаткові дози, імунну відповідь на одну або більше доз, що вводяться після праймування (бустерних доз), зазвичай слід досліджувати під час передреєстраційних випробувань. Якщо ще не відомо, що додаткові дози потрібні для підтримки захисту від цільових збудників, слід дослідити необхідність та строки введення додаткової(их) доз(и) після первинного курсу вакцинації. Визнано, що потреба в додаткових дозах може бути визначена після отримання ініціальної реєстрації.

Для деяких вакцин, які викликають імунну пам'ять у первинній вакцинації, можливо, не потрібно вводити ту саму дозу для ревакцинації. Тому може бути доречним дослідити безпеку та імуногенність нижчих доз антигену для ревакцинації, ніж ті, що використовувались для праймування, або для ревакцинації застосовувати склад, до якого не включений ад'ювант.

Як правило, не рекомендується робити висновки щодо необхідності застосування бустерних доз лише на підставі зниження рівня антитіл. Для деяких збудників зниження рівня антитіл, включаючи рівні нижче передбачуваного ІСР, не обов'язково вказує на втрату захисту, якщо була виявлена імунна пам'ять (наприклад, вакцини від гепатиту В). Навпаки, для деяких збудників, які швидко уражають (швидка інвазія) після колонізації (наприклад, *N. meningitidis*), може бути необхідним підтримувати певний рівень циркулюючого антитіла, щоб забезпечити захист, навіть якщо первинна вакцинація викликала імунну пам'ять. Через ці причини рекомендується, якщо можливо, потребу та строки введення додаткових доз визначати за допомогою тривалого спостереження досліджуваних, які були включені до випробувань ефективності (efficacy) вакцини, та/або досліджень дієвості (effectiveness) вакцини або даних спостереження, що отримані у післяреєстраційний період.

Використання різних вакцин всередині графіків

Для обґрунтування застосування більше однієї вакцини для доставки загальної кількості доз, що потрібні у межах первинного графіку, слід продемонструвати, що подібні імунні реакції досягаються за допомогою більше однієї вакцини порівняно з одною вакциною, щоб виконати графік.

Для обґрунтування застосування вакцини для посилення імунних відповідей у досліджуваних, які отримали первинний курс вакцинації із застосуванням іншої вакцини, досліджувані після первинної вакцинації із застосуванням одної вакцини можна рандомізовано відібрати для отримання бустерної дози вакцини, якою їм провели первинну вакцинацію, або для застосування запропонованої альтернативної вакцини з метою демонстрації негірших імунних відповідей.

Для обґрунтування застосування однієї вакцинної конструкції для первинної вакцинації та іншої – для вторинної вакцинації досліджуваний графік можна порівнювати з повторною дозою першої вакцинної конструкції з метою демонстрації переваги імунних відповідей та/або розширення імунної відповіді (наприклад, на декілька типів збудника).

3.4.3. Шлях та/або спосіб введення

Для нової вакцини-кандидата вибір шляху введення слід вивчати, якщо треба, у дослідженнях первинної дози, лікарської форми та схеми введення.

Для обґрунтування альтернативного шляху введення зареєстрованої вакцини без зміни складу вакцини (наприклад, щоб надати можливість вводити вакцину, що зареєстрована для в/м введення, підшкірно, інтраназально або з використанням нового пристрою, такого як пластир з мікроголками), з або без зміни доз(и) антигену, слід розглянути необхідність проведення випробування (див. Розділ 4).

3.5. Одночасне застосування

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

На момент отримання ініціального реєстраційного посвідчення на вакцину бажана наявність даних про одночасне застосування з вакцинами, які, швидше за все, будуть вводитися одночасно. Коли існує декілька зареєстрованих вакцин, що захищають від тієї ж хвороби та які можна вводити одночасно, випробування на підставі одного прикладу може бути достатньо для того, щоб зробити загальну заяву про одночасне застосування вакцини. Однак оскільки варіабельне посилення або послаблення імунних відповідей на кон'юговані сахариди спостерігається, коли білки-носії для лікарських засобів, що вводяться одночасно, є однаковими або різними, певний тип кон'югату, дані про який наявні, слід зазначити у короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC).

Для деяких вакцин, наприклад, тих, що призначені для первинного курсу вакцинації у немовлят, може знадобитися забезпечення отримання всіма досліджуваними у клінічному випробуванні усіх необхідних антигенів до досягнення певного віку. Для задоволення цієї потреби, можуть проводитися випробування, у яких супутнє призначення порівнюється з окремим призначенням, при цьому введення здійснюється поетапно (наприклад, для порівняння супутнього введення в 2 та 4 місяці рутинних вакцин для немовлят та вакцини-кандидата, що вводиться у 3 та 5 місяців). У старших вікових групах більш ймовірно знайти популяції, у яких супутнє введення можна порівняти з окремим введенням, оскільки досягнення захисту від усіх антигенів за короткий проміжок часу може бути менш критичним. Для деяких типів вакцини, таких як ті, що зазвичай вводяться перед мандрівкою, також важливо оцінити імунну інтерференцію при застосуванні найбільш стислого графіку з тих, що можуть знадобитися.

Якщо будь-які дослідження одночасного застосування виявляють важливі зниження імунної відповіді, у подальших випробуваннях можна вивчати мінімальний інтервал між дозами, що не спричиняє будь-якого впливу, так щоб можна було надати відповідну рекомендацію у короткій характеристиці лікарського засобу.

3.6. Міжсерійна однорідність

Випробування на міжсерійну однорідність зазвичай не вимагається, але воно може вважатися корисним за певних обставин, які слід розглядати в кожному конкретному випадку. Якщо таке випробування проводиться, важливо розглянути та обґрунтувати кількість серій для порівняння та метод відбору серій (наприклад, ті, що послідовно виготовлені, або ті, що обрані методом рандомізації). Особливу увагу слід приділити первинній кінцевій точці імунної відповіді та попередньо визначеним критеріям прийнятності.

Під час програми клінічної розробки рекомендується перевірити декілька серій вакцини-кандидата із складом, що подібний складу кінцевого продукту, призначеного для продажу. Якщо це неможливо через зміни, що вводилися на

пізній стадії виробництва, спонсор повинен обґрунтувати релевантність даних клінічного випробування 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 будь-яка з таких умов виконується:

Є можливість інтерпретувати імунну відповідь на всі антигени у вакцині-кандидаті, застосовуючи добре вивчені ІСР. У цьому випадку немає необхідності у демонстрації неменшої ефективності порівняно з зареєстрованою вакциною для імунних відповідей на кожен антиген. Тим не менш, рекомендується, щоб у випробуваннях застосовували метод рандомізації по відношенню до відповідної зареєстрованої вакцини, що дозволить описове порівняння профілів безпеки. Визначення імунних реакцій на препарат порівняння може бути корисним для розгляду результатів у сукупності, коли показники серологічного захисту у групі, що застосовувала вакцину-кандидата, несподівано низькі або високі (наприклад, через характеристики досліджуваної популяції та/або питання, пов'язані з аналізом).

Існує чи немає будь-якого ІСР, але можна зробити висновок про ефективність вакцини, демонструючи негірший рівень імунних реакцій (неменшу ефективність) між вакциною-кандидатом та зареєстрованою вакциною, для якої оцінена ефективність або дієвість. Якщо саме тої вакцини, для якої була визначена ефективність або дієвість, більше не існує, порівняння можна робити з зареєстрованою вакциною, яка була сама схвалена шляхом застосування стратегії імуноз'єднання (immunobridging). Додаткові (з'єднуючі) дослідження, що спроектовані для того, щоб продемонструвати еквівалентну імуногенність, тобто виключити клінічно значущу різницю імунної відповіді між популяцією, в якій виявлено ефективність, і популяцією, на яку

екстраполюються ці результати, що вказують на ефективність), та яка б, бажано, широко використовувалася без жодних питань щодо захисту.

Імунні реакції на всі антигени у вакцини-кандидата можна інтерпретувати за допомогою поєднання вищезазначених підходів.

Якщо імунологічні дані не можна застосовувати для вибору дози, складу та графіку, які, як можна передбачити, забезпечать задовільний захист від інфекційних захворювань, яким запобігають, випробування ефективності вакцини слід проводити, коли це доцільно. Міркування щодо доцільності проведення випробування щодо ефективності вакцини включають таке:

інфекційне захворювання, якому запобігають, не зустрічається (наприклад, віспа) або виникає з частотою, яка надто низька для проведення дослідження протягом прийнятної періоду часу (наприклад, сибірська виразка, бруцельоз, лихоманка Ку);

інфекційне захворювання, якому запобігають, виникає у формі непередбачуваних та короткочасних спалахів, які, навіть при великій кількості уражених, не надають достатньо часу для накопичення достатньої кількості випадків для оцінки ефективності вакцини (наприклад, деякі вірусні геморагічні лихоманки).

Коли демонстрація ефективності вакцини вважається необхідною і вона є доцільною, може бути прийнятним одне базове випробування ефективності вакцини, особливо у випадку низької захворюваності на інфекційне захворювання, якому запобігають. Отже, потрібне дуже велике випробування для накопичення достатньої кількості випадків для оцінки ефективності вакцини.

Для збудників, які мають декілька підтипів, можливо, що випадки, які трапляються в дослідженні ефективності, можуть бути обумовлені одним або лише декількома підтипами збудника. Спонсори могли б розглянути можливість проведення базового дослідження ефективності у регіонах, відібраних для збільшення ймовірності того, що випадки, які спричинені широким діапазоном підтипів, хоча не слід було б очікувати, що випробування призначене для оцінки ефективності, специфічної для певного підтипу.

Альтернативно, спонсори можуть розглянути можливість проведення декількох досліджень ефективності вакцини в різних регіонах, де, як відомо, переважають певні підтипи. Залежно від конструкції вакцини, доклінічні та/або інші клінічні дані також можуть бути використані для підтвердження ймовірної однорідності ефективності по всім підтипам.

Для деяких інфекційних захворювань можуть існувати вагомі наукові причини передбачити, що захисна ефективність, що продемонстрована у базовому дослідженні ефективності для однієї популяції у певному віковому діапазоні, не можна екстраполювати на інші популяції з тим самим віковим діапазоном. Наприклад, у деяких регіонах може бути декілька супутніх інфекцій в популяціях та/або може спостерігатися значне стимулювання імунної відповіді через природну експозицію, що може мати позитивний чи негативний вплив на оцінку ефективності вакцини. У цих випадках може знадобитися проведення базового випробування, до якого включають репрезентативні зразки з різних популяцій або проведення декількох випробувань в окремих популяціях.

4.2. Дизайн випробувань ефективності

Абсолютна захисна ефективність вакцин зазвичай визначається порівнянням зменшення кількості випадків даного захворювання після вакцинації порівняно з захворюваністю серед невакцинованих у проспективних рандомізованих та подвійних сліпих випробуваннях.

Якщо не існує зареєстрованої вакцини від захворювання, якому слід запобігти, або немає зареєстрованої вакцини, яка широко рекомендується для використання у цільовій популяції, прийнятним може бути застосування плацебо у контрольній групі. Справжнє плацебо не може вважатися прийнятним, якщо для цього знадобляться ін'єкції для деяких вікових груп. Якщо плацебо контроль вважається недоцільним, контрольній групі можна вводити зареєстровану вакцину, що немає дії проти захворювання, якому слід запобігти за допомогою вакцини-кандидата.

Одним із варіантів є демонстрація того, що захисна ефективність вакцини-кандидата є негіршою, ніж у зареєстрованої вакцини. Цей дизайн може бути необхідним, якщо утримуватися від вакцинації у групі контролю неможливо, і є щонайменше одна широко рекомендована зареєстрована вакцина. Крім того, якщо вакцина-кандидат була розроблена для вдосконалення однієї або декількох зареєстрованих вакцин, доцільно продемонструвати, що ефективність вакцини-кандидата перевершує ефективність зареєстрованої вакцини.

Інші дизайни випробувань на ефективність включають дослідження показника вторинної ураженості, які іноді використовуються, коли відомо або очікується, що інфекція, якій слід запобігти, пов'язана з відносно високою частотою вторинних випадків захворювання. У цих випробуваннях робиться припущення того, що вакциновані та невакциновані мають рівні шанси отримати інфекцію від джерела інфекційного захворювання (index case).

Кращим дизайном буде рандомізація прямих контактів, а іноді і вторинних контактів, у випадку з використанням індивідуального підходу до питання отримання чи неотримання вакцини-кандидата. Альтернативно, люди можуть бути рандомізовані для негайної або відтермінованої вакцинації. Можливим додатковим дизайном може бути рандомізований відбір членів кожного рукава до тієї ж групи, тобто кластерний рандомізований підхід, який слід враховувати в аналізі.

У рандомізованому ступінчастому дослідженні вакцину-кандидата вводять послідовно попередньо визначеним групам так, що кожна група є одиницею рандомізації. Групи можуть визначатися факторами хазяїна, місцезнаходженням або іншими факторами. Цей дизайн може бути особливо доречним, коли є логістичні причини, що виключають вакцинацію великої кількості суб'єктів вакциною-кандидатом за короткий проміжок часу.

Інші дизайни досліджень можуть бути доречними за певних обставин. Рекомендується звертатися за науковою консультацією до компетентних органів ЄС у кожному конкретному випадку.

4.3. Визначення випадків

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

Якщо мікроорганізм викликає захворювання різної тяжкості або низку клінічних проявів (наприклад, загрожуючі життю інвазійні інфекції, а також локалізовані інфекції), клінічні особливості визначення випадку слід вибирати відповідно до запропонованих показань. У цих випадках можуть знадобитися окремі дослідження ефективності з використанням різних визначень випадків. Крім того, для деяких вакцин може бути важливим порівняння ступеню тяжкості випадків розвитку захворювання у вакцинованих із випадками, які трапляються в контрольній групі, щоб визначити, чи попередня вакцинація покращує або, можливо, підвищує ступінь тяжкості захворювання.

Лабораторне підтвердження випадку може базуватися на одному або декількох імунологічних тестах, культивуванні збудника, виявленні збудника некультуральними методами або за допомогою гістологічних даних. Лабораторні методи, що використовуються для підтвердження діагнозу в місцевих дослідних дільницях (сайтах) та/або в центральних лабораторіях, повинні бути попередньо визначені та обґрунтовані. Якщо є комерційно доступні тести, вибір лабораторних методів має базуватися на заявлених експлуатаційних характеристиках (тобто чутливості та специфічності аналізу та чи вважається він придатним для досліджуваної популяції). У деяких випадках може виникнути інтерес до вибору аналізу, який може виявити додаткові збудники, які можуть інфікувати одночасно із цільовим збудником і, можливо, впливати на тяжкість або перебіг захворювання. Також може знадобитися застосування додаткових аналізів для виявлення таких мікроорганізмів, якщо це вважається важливим для інтерпретації результатів випробувань.

Іноді, наприклад, коли немає комерційно доступних тестів із задовільними експлуатаційними характеристиками, можливо, доцільно використовувати експериментальні лабораторні методи для встановлення наявності інфекції. У таких випадках слід докладати максимум зусиль під час програми клінічної розробки для оцінки чутливості, специфічності та відтворюваності методів, що застосовуються. Якщо визначення випадку базується на гістологічних результатах, критерії для визначення стадії та прогресування слід заздалегідь визначити в протоколі, також рекомендується наявність системи контролю якості та/або вторинне вичитування результатів в експертній центральній лабораторії.

4.4. Встановлення випадків

Зазвичай існує активне встановлення випадків принаймні до моменту проведення первинного аналізу. Якщо буде потрібним подальше спостереження після первинного аналізу, рішення про перехід до пасивного підтвердження випадку повинні враховувати важливість отримання достовірних оцінок ефективності вакцини у довгостроковій перспективі та інформацію про характеристику випадків, які з часом виникають у раніше вакцинованих та невакцинованих досліджуваних.

Коли первинною кінцевою точкою є лабораторно підтвержене клінічне захворювання, протокол повинен містити перелік клінічних ознак та/або симптомів, що викликають контакт між досліджуваними особами та співробітниками дослідної установи або призначеними закладами охорони здоров'я, які беруть участь у випробуванні, щоб можна було провести відповідні лабораторні дослідження для підтвердження випадку. Регулярний прямий чи непрямий контакт з персоналом дослідження також може використовуватися для визначення, чи спостерігалися будь-які нещодавні клінічні ознаки або симптоми, що мають потенційну значимість, та для визначення того, чи були випадки не виявлені. Якщо будь-які випадки не виявляються закладами охорони здоров'я, призначеними для проведення дослідження, а фіксуються в інших закладах охорони здоров'я, можна

спробувати отримати доступ до таких даних, якими можна було б скористатися для встановлення, чи була відповідність визначенню випадка.

Якщо первинна кінцева точка не є клінічна маніфестація інфекції, візити в межах дослідження повинні бути досить частими для отримання важливих лабораторних даних. Слід докладати всіх зусиль, щоб мінімізувати кількість втраченої інформації для подальшого спостереження та проведення візитів в межах дослідження у визначених протоколом проміжках часу.

4.5. Період спостереження ефективності

Первинний аналіз ефективності зазвичай проводиться, коли попередньо визначена кількість усіх випадків захворювання відбулася. У деяких випадках, коли вихідний рівень захворюваності добре задокументований, первинний аналіз може бути проведений, коли передбачається, що можна очікувати певну кількість випадків. Див. Розділ 4.6.2.

Оцінка тривалості захисту, що триває довше часу проведення первинного аналізу, важлива, коли немає попередньої інформації про вакцини від цільового інфекційного захворювання, але не очікується, що така інформація буде доступною на момент схвалення. Дані про довготривалий захист можуть надходити в межах розширення показів передреєстраційних клінічних досліджень та /або покладатися на дані, що зібрані з різних джерел у післяреєстраційний період.

Наприклад, довготривала ефективність вакцини та визначення потреби та строків введення додаткових доз можуть оцінюватися шляхом спостереження за досліджуваними після проведення первинного аналізу. Спостереження за досліджуваними в рамках дослідження ефективності може також бути важливим для повного документування ступеня тяжкості та етіології випадків, які розвиваються у досліджуваних, які отримали або не отримали вакцину-кандидата. Ці дані можна використовувати для оцінки можливості того, що вакцинація зменшує або посилює ступінь тяжкості захворювання у випадках розвитку захворювання у вакцинованих. Крім того, навіть якщо вакцинація знижує ризик виникнення клінічного захворювання, документування етіології

будь-яких випадків, що трапляються, може вказувати на зміну етіології (наприклад, випадки розвитку захворювання у вакцинованих можуть обмежуватися підтипами збудника, що не включені до вакцини).

Значення та доцільність отримання цієї інформації в умовах пролонгованого рандомізованого дослідження необхідно зважувати порівняно з альтернативними методами, такими як післяреєстраційні дослідження дії вакцини та рутинний нагляд за захворюваннями. Крім того, якщо первинний аналіз вказує на те, що вакцина-кандидат є дуже ефективною, може бути недоцільним використовувати незахищену контрольну групу. Тим не менш, є можливість спостерігати вакцинованих досліджуваних для оцінки, чи спостерігається зменшення ефективності з часом, порівнюючи кількість випадків, що виникають щорічно.

4.6. Аналізи ефективності (efficacy)

4.6.1. Первинна кінцева точка

Первинна кінцева точка, як правило, ґрунтується на всіх випадках інфекційного захворювання, що відповідає визначенню випадку, що зазначене у протоколі, але воно може ґрунтуватися на лабораторних явищах без безпосередніх клінічних ознак та симптомів.

Якщо вакцина-кандидат містить антигени, отримані з кількох, але не всіх відомих підтипів збудника, може бути прийнятним, щоб первинна кінцева точка базувалася на випадках захворювання, що спричинені будь-яким підтипом, що входить до складу вакцини. Цей підхід вимагає можливості класифікувати збудників хвороби за підтипами та/або охарактеризувати їх іншим чином для визначення ступеня відповідності вакцинним антигенам. Якщо доклінічні або попередні клінічні дані свідчать про те, що вакцина може забезпечити перехресний захист проти підтипів збудника, який не включений у вакцину, первинною кінцевою точкою можуть бути випадки захворювання, що спричинені будь-яким підтипом збудника.

4.6.2. Первинний аналіз

Первинний аналіз може бути виконаний, коли:

минув певний час після вакцинації останнього досліджуваного, щоб був включений до дослідження, або він був раніше виключений з дослідження. Цей підхід може бути використаний, коли вихідний рівень захворюваності настільки добре описаний, що існує впевненість щодо кількості випадків, що, можливо, буде спостерігатися у контрольній групі протягом попередньо визначеного інтервалу після вакцинації;

накопичена необхідна кількість явищ (тобто випадків). Цей підхід, що орієнтований на випадки, може бути найбільш доцільним, коли показник накопичення випадків є менш визначеним.

Первинний аналіз повинен відповідати узгодженій цілі оцінки (величині, що оцінюється), що визначається метою випробування. Приклади питань, які слід враховувати при визначенні цілі оцінки, включають цільову популяцію, щодо якої слід зробити підтвердуючі висновки, та дотримання графіка лікування. Залежно від конкретної ситуації можуть бути й інші, включаючи такі явища, як смерть, що перешкоджає спостереженню змінної величини, що досліджується.

Залежно від інфекційного захворювання, якому слід запобігти, включаючи такі фактори, як очікувана частка досліджуваних, які вже природним шляхом захищені до проведення вакцинації, можуть бути прийнятними різні підходи до конструкції величини, що оцінюється, та пов'язаного з нею первинного аналізу. У кожному випадку спонсор повинен повністю обґрунтувати основну мету випробування, яка визначатиме популяцію для первинного аналізу, що представляє значний інтерес. Для деяких вакцин та інфекційних захворювань також може бути прийнятним, щоб первинний аналіз обмежувався тими досліджуваними, які були серонегативними або не були інфіковані цільовим збудником на етапі включення у випробування (на вихідному рівні). Деякі міркування включають таке:

Коли найбільший інтерес полягає в оцінці ефективності вакцини, яку можна очікувати при рутинному застосуванні, первинний аналіз можна проводити у всіх рандомізованих досліджуваних, які отримують щонайменше одну дозу призначеного лікування.

Коли найбільший інтерес полягає в отриманні оцінки найкращого випадка ефективності вакцини, первинний аналіз може бути проведений у досліджуваних, які отримали всі призначені дози в межах попередньо визначених часових інтервалах. Для деяких вакцин та інфекційних захворювань також може бути прийнятним, щоб первинний аналіз обмежувався тими досліджуваними, які були серонегативними або не були інфіковані цільовим збудником на етапі включення у випробування (на вихідному рівні).

Первинний аналіз ефективності може ґрунтуватися на всіх випадках, що відповідають визначенню первинного випадку, що виникають з моменту рандомізації, або можуть бути обмежені випадками, які трапляються через більшу, ніж визначена, кількість днів після застосування останньої дози вакцини. Інтервал між застосуванням дози та перед підрахунком випадків слід визначити на підставі інформації про кінетику імунної відповіді. Якщо застосовувати останній підхід, слід проводити вторинні аналізи всіх випадків, що виникають з моменту рандомізації, та всіх випадків, що виникають після введення різної кількості доз.

4.6.3. Інші питання щодо інтерпретації ефективності вакцини

Ефективність вакцини може бути продемонстрована лише в регіонах, де є достатній рівень захворюваності, щоб можна було провести дослідження у встановлені часові рамки. Тому, застосування вакцини для профілактики захворювання, яке у поодиноких випадках трапляється в країнах ЄС, буде ґрунтуватися виключно на клінічних даних, отриманих у високоендемічних регіонах.

Якщо базове дослідження клінічної ефективності проводилося в ендемічних регіонах поза межами ЄС, де мала місце значна природня імунізація перед вакцинацією та/або перехресна імунізація після вакцинації від

споріднених збудників, дані, що отримані від досліджуваних, які не піддавалися впливу відповідного(их) збудника(ів) на вихідному рівні дослідження, можуть мати найбільше значення для мешканців ЄС. У цих випадках спонсори повинні враховувати, чи повинна оцінка користі для мешканців ЄС бути підкріплена порівнянням імунних відповідей на вакцинацію між серонегативними суб'єктами, які проживають в ендемічних районах і з відповідними за віком мешканцями ЄС.

Наступне питання може виникнути, якщо вакцина виявила свою ефективність у регіоні, де циркулюючі підтипи збудника суттєво відрізнялися від тих, які найбільш поширені в ЄС, та наявні дані вказують, що перехресний захист від всіх підтипів неприйнятний. В такому випадку може бути корисним оцінити ступінь перехресного захисту, який може мати місце *in vitro* для підтвердження очікуваної ефективності вакцини в різних регіонах. Наприклад, в залежності від збудника, функціональні імунні відповіді, викликані вакциною, можуть бути оцінені з використанням певних циркулюючих штамів дикого типу, виділених з випадків, що трапились в ЄС.

4.7. Інші підходи до оцінки ефективності вакцини

Для деяких інфекційних захворювань можуть бути відсутніми: i) ІСР або порогове значення, яке можна було б застосувати для інтерпретації імунних відповідей, ii) можливість порівняння імунних відповідей між вакциною-кандидатом та зареєстрованою вакциною, для якої документально підтверджена ефективність або дієвість, та iii) можливість проведення дослідження ефективності вакцини. У таких випадках існують інші підходи до оцінки ефективності вакцини. Якщо може бути визначений відповідний штам для провокаційної проби та, якщо це необхідно для безпеки досліджуваного, доступне ефективне лікування можливо отримати оцінку ефективності вакцини під час проведення дослідження застосування провокаційного проби. Однак, існують визнані обмеження оцінки ефективності вакцини, отриманої в результаті дослідження провокаційної проби у людини, для прогнозування захисту від збудників дикого типу (оскільки може бути потрібно

використовувати ослаблені організми) та доз зараження природним шляхом (оскільки часто застосовується мінімальна доза для виявлення вимірюваних ознак або симптомів, а типовий інокулюм у природніх інфекціях часто невідомий).

Іноді єдиним варіантом оцінки ефективності вакцин-кандидатів може бути використання відповідних моделей інфекцій на тваринах, які можуть включати поствакцинальні дослідження та дослідження пасивної імунізації із використанням сироваток або Т-клітин від вакцинованих або заражених природним шляхом тварин та/або людей. Вибір моделі(ей) вимагає ретельного обґрунтування. Екстраполяція ефективності вакцини, яка спостерігається у тварин, на людей потребує розуміння імунних параметрів, які найбільш важливі для забезпечення захисту.

Коли реєстрація ґрунтується на таких даних, важливо, щоб на час схвалення були розроблені плани для оцінки ефективності вакцини та/або дієвості вакцини на випадок, якщо з'явиться така можливість.

5. ДІЄВІСТЬ (effectiveness)

Оцінки дієвості вакцини відображають прямий (спричинений вакциною) та непрямий (популяційний) захист під час рутинного використання. Дієвість вакцини може бути оцінена у дослідженнях, що описують розвиток захворювання, якому слід запобігти, у вакцинованій цільовій популяції з часом. Наприклад, це можуть бути спостережні когортні дослідження, дослідження випадок-контроль або дослідження випадок-когорта. Крім того, дієвість може бути оцінена за даними, зібраними під час поетапного введення (наприклад, у послідовних вікових групах чи групі ризику) вакцини цільовій популяції та іноді, використовуючи інші дизайни дослідження або реєстри хвороб.

Дослідження дієвості вакцини не завжди потрібні, але можуть бути особливо корисними в деяких ситуаціях та/або для вирішення певних питань, включаючи, але не обмежуючись такими:

реєстрація ґрунтувалася на доклінічних даних про ефективність та порівнянні імунних відповідей у захищених тварин та вакцинованих людей та/або в процесі випробування провокаційної проби у людини;

невідомо, як довго триватиме захист після первинної серії та/або після бустерної(их) доз(и);

пропонується використовувати дані, що зібрані для розгляду питання довготривалого захисту у підтримку ідентифікації ІСР;

наявні невирішені питання щодо ефективності вакцини проти широкого діапазону підтипів збудника;

є наукові підстави підозрювати, що оцінка ефективності вакцини, що задокументована у передреєстраційному випробуванні, не може широко застосовуватися до інших популяцій (наприклад, до суб'єктів, які є мешканцями в різних ендемічних або неендемічних регіонах);

у різних країнах чи регіонах застосовуються різні стратегії запровадження вакцини, що можуть вплинути на оцінку дієвості вакцини (наприклад, запровадження рутинного застосування у немовлят супроводжується кампаніями для імунізації раніше нещеплених або неповністю щеплених старших суб'єктів (дітей) та верхня вікова межа для надолуження імунізації). У цих випадках оцінки ефективності вакцини, отримані з використанням різних стратегій, можуть інформувати про оптимальну стратегію для досягнення швидкого та ефективного контролю над хворобою;

є підстави підозрювати, що широке використання вакцини може спричинити зміну підтипів збудника, що викликає захворювання, порівняно з епохою перед вакцинацією.

Дослідження дієвості вакцини вимагають створення відповідної інфраструктури для встановлення випадків захворювання та підтвердження випадків відповідно до клінічних та лабораторних критеріїв. Отримання достовірних даних у всіх країнах чи регіонах може виявитися неможливим. Крім того, для деяких інфекційних захворювань оцінка дієвості вакцини можлива лише у випадку природної епідемії або навмисного вивільнення збудника в умовах біотероризму. Крім того, проведення дослідження дієвості

вакцини вимагає прийняття політичного рішення щодо вакцинації достатньо великої популяції у підтримку аналізу.

Якщо є сприйняття, що цінну інформацію можна отримати під час проведення дослідження ефективності вакцини, важливо розробити плани, щоб забезпечити його ініціювання, коли виникне відповідна можливість в післяреєстраційний період.

Роль власника реєстраційного посвідчення у розробці досліджень ефективності вакцини, створенні протоколів та зборі та аналізі даних потребує розгляду в кожному конкретному випадку. У більшості випадків, якщо тільки немає дуже високої захворюваності на інфекційне захворювання в деяких регіонах, і тому можливе порівняно невелике і нетривале дослідження, дослідження, яке фінансується власником реєстраційного посвідчення, не є практичним завданням. Єдиним можливим способом оцінити дієвість вакцини часто є дослідження, що запроваджують органи охорони здоров'я, коли ініціюють масштабні програми вакцинації. Тим не менш, власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за забезпечення надходження відповідних даних, що отримані у дослідженнях, які ініційовані не спонсором, до компетентних органів ЄС та оновлення SPC, якщо результати мають чітке значення для наданих порад (наприклад, щодо потреби у додаткових дозах для підтримки захисту). Тому, коли оцінка дієвості вакцини вважається дуже корисною, власники реєстраційних посвідчень повинні взаємодіяти з органами охорони здоров'я або з організаціями, які можуть брати участь у контролі над епідеміями для вивчення доцільності проведення досліджень дієвості вакцини.

6. БЕЗПЕКА

6.1. Оцінка безпеки в клінічних випробуваннях

Основні питання щодо оцінки безпеки у випробуваннях вакцин такі ж, як і для інших видів лікарських засобів. Слід дотримуватися всіх наявних відповідних рекомендацій СНМР. Нижче описані деякі додаткові питання щодо оцінки безпеки вакцини в клінічних випробуваннях.

Оскільки більшість побічних реакцій на вакцини виникають протягом перших декількох днів після кожної дози, звичайною практикою є збір інформації про запитувані локальні та системні симптоми протягом приблизно 5-7 днів після кожної дози та попереднє визначення у протоколах відповідної системи класифікації (шкали) для оцінювання тяжкості. Довший післядозовий період збору запитуваних симптомів може бути прийнятним для живих вакцин, що містять реплікативно-компетентний компонент, а тривалість вивільнення збудника слід оцінювати з врахуванням будь-якого потенційного ризику для тих, хто контактує з вакцинованою людиною.

Докладні відомості про всі інші (тобто незапитувані) побічні явища після введення дози слід отримувати під час візитів в межах дослідження та/або за допомогою віддаленого контакту. Під час дуже тривалого спостереження може бути прийнятним фіксація лише серйозних побічних явищ та побічних явищ, що викликають особливий інтерес.

Тривалість спостереження за безпекою після введення останньої дози слід обґрунтувати на підставі конструкції вакцини-кандидата, включення нового ад'юванта та попередніх даних, що стосуються будь-якого з компонентів вакцини.

Якщо цільова популяція вакцини-кандидата включає педіатричних суб'єктів, необхідність програми з послідовним зниженням віку досліджуваних (наприклад, щоб безпеку спочатку оцінювали у підлітків перед тим, як переходити до оцінювання у дітей 6-12 років, 2-5 років, 1-2 років і дітей менше одного року) слід розглядати у кожному конкретному випадку залежно від вікового діапазону цільової популяції та релевантності даних про безпеку, зібраних у старших підпопуляціях, для молодших підпопуляцій.

Наприклад, послідовне зниження віку може бути необхідним, оскільки очікується, що різні складі вакцини можуть бути потрібними для різних вікових підгруп. В цьому випадку дані про безпеку та імуногенність, отримані в одній віковій підгрупі аналізуються перед переходом до наступної групи. Крім того, якщо антиген(и) та/або ад'ювант у вакцині відрізняється від антигенів

та/або ад'ювантів у зареєстрованих вакцинах, може бути доречним обережніший підхід.

Послідовне зниження віку може не знадобитися, якщо вакцина-кандидат містить лише антиген(и) ± ад'ювант, що вже включені до зареєстрованої(их) вакцин(и), і в цьому випадку можна обговорити наявну релевантну інформацію про безпеку. Крім того, не можна очікувати користь або незначну користь від застосування деяких вакцин у певних педіатричних підгрупах, що може призвести до певної міри небажання включати таких дітей до клінічних випробувань. У випадку, якщо він підтримується доклінічними даними та інформацією, що отримана у дослідженнях за участю дорослих, модифікований підхід до послідовного зниження віку може бути доцільним за певних обставин. Наприклад, може бути виправданим перехід від дорослих до малюків, які почали ходити, за умови обережного підходу до вибору початкових доз та повної оцінки всієї даних, що отримані у невеликих когортах, перш ніж включати наступну когорту.

6.2. Розмір бази даних про безпеку

Розмір бази даних про безпеку у передреєстраційний період повинен визначатися у кожному конкретному випадку.

Якщо вакцина-кандидат містить компоненти, які раніше не були включені до зареєстрованих вакцин, як правило, слід планувати базу даних про безпеку, достатню для оцінювання частоти непоширених побічних явищ (що виникають у від 1/100 до 1/1000 вакцинованих осіб). Тим не менш, це не слід розглядати як загальноприйнятій орієнтир, оскільки можуть виникнути особливі питання, для вирішення яких може бути потрібна значно більша база даних.

Наприклад, якщо виникають проблеми, пов'язані з доклінічними даними, історичним досвідом застосування подібної вакцини з наявними даними про клінічну безпеку, може бути необхідним, щоб передреєстраційна база даних про безпеку була достатньою для забезпечення відносно точної оцінки ризику непоширених або навіть поодиноких побічних явищ. Крім того, може

знадобитися, щоб база даних про безпеку була достатнього розміру для оцінки ризику виникнення певного побічного явища після вакцинації.

Також може бути прийнятною менша база даних про безпеку, якщо вакцина-кандидат поєднує антигени \pm ад'ювант, які усі включені у склад зареєстрованих вакцин, або містить додаткові антигени порівняно з зареєстрованою вакциною, але всі вони отримані від одного збудника та виготовлені в аналогічний спосіб.

Як правило, вищезазначені міркування стосуються загальної бази даних про безпеку, тобто незалежно від кількості або кількісного співвідношення у вікових чи інших популяційних підгрупах. Залежно від вакцини та цільової популяції, як правило, можна очікувати, що принаймні деякі дані про безпеку отримані у всіх цільових групах для даної вакцини (наприклад, вікових підгрупах), і в деяких випадках може знадобитися, щоб загальна база даних про безпеку включала мінімальну кількість суб'єктів у певному віковому діапазоні або з певними характеристиками носія.

7. ОСОБЛИВІ ПОПУЛЯЦІЇ

7.1. Вагітні жінки

Не всі вакцини придатні для введення вагітним. Цей розділ передбачає, що вакцини-кандидати, запропоновані для введення під час вагітності, будуть оцінюватися у відповідних доклінічних дослідженнях і включатимуть антиген(и) \pm ад'ювант, які, як відомо, не становлять ризик вагітній або плоду.

Вакцинація під час вагітності може мати одну чи декілька з таких цілей: i) захист вагітної; ii) захист плоду від внутрішньоутробної інфекції; iii) захист дитини до тих пір, поки захисні рівні материнських антитіл зберігаються в післяпологовому періоді. Якщо вакцина-кандидат не дозволена до використання у невагітних дорослих, дані про безпеку та імуногенність слід отримувати від невагітних жінок, які перебувають у дітородному віці, перш ніж розпочинати випробування на вагітних. У дослідження безпеки та імуногенності для підтримки вибору схем дозування слід залучати досліджуваних на стадії вагітності, що відповідає основній меті, тобто якомога

раніше під час вагітності для захисту матері та/або плоду, а пізніше - під час вагітності, щоб максимально збільшити 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, що були взяті під час пологів. Даних має бути достатньо, щоб забезпечити оцінку міжіндивідуальної варіабельності та оцінки впливу інтервалу часу між вакцинацією та пологами по рівням материнських антитіл у немовлят. Слід оцінити персистенцію виявленого материнського антитіла у немовлят проти цільового організму як частину процесу пошуку дози. Якщо загальна стратегія передбачає вакцинацію вагітних, після якої проводиться активна вакцинація їхніх немовлят проти того (тих) ж антигену(ів), крива зниження рівня антитіл у немовлят може надавати попередню вказівку на час введення першої дози немовляті.

Якщо ІСР встановлено для інфекційного захворювання, якому слід запобігти, та залежно від основної мети та профілю безпеки, схема вакцинації матері повинна максимально збільшити відсоток вагітних жінок або зразків пуповинної крові з антитілом, що перевищує ІСР. Якщо немає ІСР і не існує зареєстрованої вакцини відомої ефективності, з якою можна було б порівняти вакцину-кандидата (тобто використовуючи (immunobridging) для висновку про ефективність), як правило, потрібне дослідження ефективності вакцини.

У всіх випробуваннях, що проводяться за участю вагітних, повинні бути встановлені відповідні механізми для документування результату вагітності. Наприклад, слід збирати інформацію про тривалість гестації, стан немовляти при народженні та будь-які вроджені стани.

Важливо, щоб вакцини, запропоновані до застосування під час вагітності, мали дуже сприятливий профіль безпеки, включаючи низьку системну реактогенність. Якщо профіль безпеки у невагітних досліджуваних ставить будь-які питання безпеки, можливо, буде потрібно провести більш масштабні дослідження для цієї популяції з метою кількісної оцінки ризику перед тим, як вирішувати, чи слід переходити до вагітних досліджуваних.

7.2. Досліджувані літнього віку

Більшість вакцин спричиняє у літніх досліджуваних нижчі реакції на вакцинацію порівняно з молодшими досліджуваними, що може відображати імуносенесценцію («старіння імунної системи») та/або поширеність специфічних основних захворювань або ліків, які негативно впливають на імунну систему. Іноді рівень імунних відповідей може бути вище у людей похилого віку, якщо вони з більшою ймовірністю, ніж молодші дорослі були праймовані (імунізовані) природнім шляхом або попередньою вакцинацією. Тому важливо проводити адекватні дослідження з визначення дози для вакцин, що запропоновані до застосування у літніх людей, і щоб досліджувалися всі вікові підгрупи (наприклад, 65-74 роки, 75-84 роки та 85 років або більше) для визначення, чи різні дози та/або схеми дозування потрібні зі збільшенням віку. Якщо випробування на ефективність повинні проводитись у людей похилого віку, рекомендується стратифікація за віковими підгрупами. Крім того, під час клінічних випробувань слід досліджувати вплив будь-яких основних станів (хвороб) або лікарських засобів, що, як відомо, або ймовірно змінюють імунні реакції. Безпеку вакцин у літніх осіб слід задокументувати у підгрупах з певними основними станами (хворобами) та рівнями уразливості, щоб визначити, чи профіль безпеки є прийнятним у широкому сенсі.

7.3. Імунодефіцитні суб'єкти

Через широкий спектр видів імунодефіциту, що може бути наслідком вроджених або набутих станів або наслідком ятрогенного втручання, лише деякі з яких можуть впливати на імунну відповідь на певний тип вакцини, не рекомендуються випробування, які оцінюють безпеку, імуногенність або ефективність в загальній імунодефіцитній популяції.

Для випробувань, призначених для підтримки рекомендацій щодо дози для імунодефіцитних досліджуваних, слід планувати залучення чітко визначених підгруп досліджуваних з імунодефіцитними станами, які були відібрані на основі тих, які найімовірніше впливатимуть на імунну відповідь на

певну вакцину. За винятком випадків, коли наявний добре встановлений ІСР, який може бути застосований до даних, звичайною метою таких випробувань буде виявлення таких доз, що досягають імунних реакцій, порівнянних з тими, що спостерігаються у імунокомпетентних досліджуваних.

Не очікується, що буде можливо вивчити всі імунодефіцитні підпопуляції. Рішення про те, наскільки популяція, для якої будь-яка одна доза може бути рекомендована, може відрізнитися від тієї популяції, в якій вона вивчалася, необхідно приймати на підставі того, що відомо про відносну важливість різних імунологічних параметрів захисту.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК**(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 1.5-2003. – 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 - April 2018» (Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин – квітень 2018».
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. Мета-аналізів 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 неменшу 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 для 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 посилення 311, 28.11.2001).

18. ЕМА/СНМР/ІСН/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. ЕМА/СНМР/ВВП/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. ЕМА/СНМР/ВВП/457259/2014 «Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module - July 2016» (Керівництво щодо вакцин проти грипу; Неклінічний та клінічний модуль – липень 2016).
21. ЕМА/СРМР/ІСН/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. ЕМЕА/СНМР/ВВП/164653/05 Rev. 1 «Guideline on clinical evaluation of vaccines –April 2018» (Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин – квітень 2018).
23. ЕМЕА/СРМР/ЕВП/2158/99 Guideline on the choice of the non-inferiority margin - July 2005 (Керівництво щодо вибору межі неменшої ефективності – липень 2005).
24. ЕМЕА/Р24143/2004 «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