

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«НАУКОВІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ДИЗАЙНУ КЛІНІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ ВАКЦИН»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи

226Ф 21(1,6з) Кл.Дос.

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Клінічні дослідження

Олександр ОЧКУР

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри

клінічної фармакології та клінічної фармації, к.мед.н.,

доцент Наталія БЕЗУГЛА

Рецензент: лікар внутрішньої медицини

Клініко-діагностичного центру НФаУ, д.мед.н.,

професор Сергій ПОПОВ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена огляду та узагальненню інформації щодо сучасних наукових підходів до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин. Описано загальні наукові підходи до клінічних досліджень вакцин, проведено аналіз сучасних наукових розробок, застосованих у реальних дизайнах клінічних досліджень вакцин, на основі отриманих результатів, які висвітлені у заключних звітах клінічних досліджень.

Зміст роботи викладено на 62 сторінках основного тексту, ілюстровано 7 таблицями та 1 рисунком.

Ключові слова: дизайн клінічних досліджень, вакцина, вакцинація

ANNOTATION

Qualification work is devoted to review and summarize information about modern scientific approaches to design development of vaccine clinical trials. General scientific approaches to vaccine clinical trials are described, analysis of modern scientific developments, applied in real designs of vaccine clinical trials, based on the obtained results, highlighted in clinical trial final reports. was carried out,

The content of the work is presented on 62 pages of the main text, illustrated with 7 tables and 1 figure.

Key words: clinical trial design, vaccine, vaccination

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ВАКЦИНИ ТА ВАКЦИНАЦІЯ. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВАКЦИН	9
1.1. Роль вакцин та підходи до вакцинації у системі охорони здоров'я населення у світі	9
1.2. Історична довідка щодо розвитку вакцинації у світі	12
1.3. Різновиди вакцин: властивості, будова, склад, лікарська форма	15
1.4. Етапи розробки вакцин	20
1.5. Особливості доклінічного вивчення вакцин	22
1.5.1. Визначення системи контролю якості для виробництва вакцин для клінічних досліджень	23
1.5.2. Встановлення профілю безпеки вакцин перед клінічними дослідженнями	25
1.5.3. Дизайни доклінічного вивчення вакцин	26
1.5.4. Підготовка регуляторного досьє для проведення клінічних досліджень	29
1.6. Клінічні дослідження вакцин	30
1.6.1. Фази клінічних досліджень вакцин	30
1.6.2. Характеристика I фази клінічних досліджень з вивчення вакцин	31
1.6.3. Характеристика II фази клінічних досліджень з вивчення вакцин	32
1.6.4. Характеристика III фази клінічних досліджень з вивчення вакцин	35
1.6.5. Фаза IV: клінічна оцінка вакцини після отримання ліцензії	37
Висновки до розділу 1	39

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
2.1. Методи дослідження та критерії відбору клінічних досліджень	40
2.2. Характеристика клінічних досліджень, які використані для аналізу	41
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ СУЧАСНИХ НАУКОВИХ ПІДХОДІВ, ЗАСТОСОВАНИХ У ДИЗАЙНАХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВАКЦИН	49
3.1. Аналіз наукових підходів до дизайну I фази КД вакцин	47
3.2. Оцінка наукових підходів до розробки дизайну II фази КД вакцин	52
3.3. Дослідження наукових підходів до дизайну III фази КД вакцин	54
3.4. Розгляд підходів до дизайну IV фази КД вакцин	57
Висновки до розділу 3	60
ВИСНОВКИ	62
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	61
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;
- ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;
- КЕ – кліщовий енцефаліт;
- КД – клінічні дослідження;
- КПЛР – кількісна полімеразна ланцюгова реакція;
- ЛЗ – лікарські засоби;
- НФаУ – Національний фармацевтичний університет;
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція;
- МПД – місце проведення дослідження;
- ПААГ – поліакриламідний гель;
- РНК – рибонуклеїнова кислота;
- ТЕМ – трансмісійна електронна мікроскопія;
- ЦМВ – цитомегаловірус;
- BCG (БЦЖ) – бацила Кальметта – Герена;
- CDC – Центри контролю та профілактики захворювань;
- CoA – сертифікат аналізу
- COVID-19 – коронавірусна інфекція 2019 року;
- ЕМА - Європейське агентство з лікарських засобів;
- FDA – Управління з контролю за продуктами та ліками США;

GCP – Належна клінічна практика;

GMP – Належна виробнича практика.

GMT – середньгеометричні титри;

HD – людська доза;

HSCT – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин;

POC – перевірка концепції;

QP – кваліфікована особа.

ВСТУП

Актуальність теми. Вакцинація є одним із найефективніших засобів профілактики багатьох інфекційних хвороб серед населення [8]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), імунізація рятує 3 млн. життів щороку, і ще 1,5 млн. смертей можна уникнути, якщо глобальне охоплення вакцинацією покращиться [36]. Вакцини є ефективним та потужним заходом профілактичної медицини і призначені для використання у здорових людей (мається на увазі саме ще до процесу інфікування), щоб запобігти захворюванням, і з цієї причини вони відрізняються від лікарських засобів (ЛЗ), які спрямовані на лікування наявного патологічного стану. Безпека є ключовою вимогою для вакцин, і з цієї причини клінічні дослідження (КД) вакцин мають продемонструвати, що вакцина є безпечною та ефективною для запобігання інфекційного захворювання. Безпека вакцин постійно контролюється після того, як вони вже були рекомендовані до використання, такими організаціями, як Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА), Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA), Центри контролю та профілактики захворювань (CDC) та інші регуляторні органи, агентства та національні інститути громадського здоров'я [33].

Метою дослідження стало опрацювання наукових підходів до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин на різних етапах їх клінічного вивчення.

Завдання дослідження:

- 1) дослідити роль вакцин та підходи до вакцинації у системі охорони здоров'я населення у світі;
- 2) охарактеризувати етапи розробки вакцин, їх доклінічних та клінічних досліджень;
- 3) проаналізувати загальні наукові підходи до дизайну КД вакцин;
- 4) провести аналіз сучасних наукових підходів, застосованих у дизайнах КД вакцин, на основі отриманих результатів КД, що висвітлені у відповідних заключних звітах.

Об'єктом дослідження стали опубліковані звіти щодо результатів I-IV фаз КД вакцин, які були проведені протягом останніх 10 років, наведені на сайті ClinicalTrials.gov.

Предмет дослідження – аналіз наукової літератури по темі кваліфікаційної роботи, комплексний аналіз даних виборок дизайнів КД I-IV фази, які були проведені протягом останніх 10 років, за визначеним переліком їх характеристик.

Методи дослідження: У ході дослідження були використані методи теоретичного аналізу та узагальнення наукових першоджерел та клінічних настанов, протоколів та результатів заключних звітів КД вакцин, а також інформаційні, математичні та статистичні методи обробки отриманих даних.

Практичне значення отриманих результатів. Проведено комплексний аналіз даних щодо дизайну I-IV фази КД вакцин, які були проведені протягом останніх 10 років. Отримані дані можуть бути використані при розробці дизайнів нових КД вакцин.

Елементи наукових досліджень. Вперше проведене комплексний аналіз даних щодо дизайну I-IV фази КД вакцин, які були проведені протягом останніх 10 років. Вибірки дизайнів КД I-IV фаз було проаналізовано за такими параметрами, як кількість залучених суб'єктів, тип їх розподілу, модель призначення вакцин-кандидатів, використання плацебо та/або препаратів порівняння, наявність та характер засліплення, кількість центрів (місць проведення дослідження – МПД) дослідження, тривалість КД.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати дослідження були представлені на III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science», 7-8 грудня 2022 р., м. Харків. За результатами кваліфікаційної роботи було опубліковано тези доповіді (Наукові підходи до розробки дизайну клінічного дослідження вакцин / Очкур О. В., Сахарова Т. С. Науковий керівник: Безугла Н. П. // Youth Pharmacy Science: матеріали III Всеукраїнської науково-практичної

конференції з міжнародною участю (7-8 грудня 2022 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2022. – С. 380-382).

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається зі вступу, анотації українською та англійською мовами, огляду літератури, розділу власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, який включає в себе 38 джерел, в тому числі 31 – іноземними мовами, та додатків. Зміст роботи викладено на 62 сторінках основного тексту, ілюстровано 7 таблицями та 1 рисунком.

РОЗДІЛ 1

ВАКЦИНИ ТА ВАКЦИНАЦІЯ. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВАКЦИН

1.1. Роль вакцин та підходи до вакцинації у системі охорони здоров'я населення у світі

Вакцинація – це простий, безпечний та ефективний спосіб захисту від інфекційних хвороб до того моменту, як людина вступить у контакт із їх збудниками. Вакцинація задіює природні захисні механізми організму для формування стійкості до ряду інфекційних захворювань і робить імунну відповідь більш швидкою та активною. Як і перенесені інфекційні хвороби, вакцини «тренують» імунну систему для вироблення специфічних антитіл. Проте вакцини містять лише вбиті чи ослаблені форми збудників тієї чи іншої хвороби – вірусів чи бактерій, – які призводять до захворювання і створюють ризик розвитку пов'язаних із ним ускладнень [8].

Для ефективної боротьби з епідеміями важливо, щоб у суспільстві сформувався колективний імунітет – прошарок людей, який має антитіла до певної інфекції і необхідний для переривання її поширення. Для кожної нозології цей поріг індивідуальний, але загалом чим більш контагіозне захворювання, то вище має бути відсоток імунізованих людей. Для поліомієліту цей показник становить 80%, а для кору, зважаючи на її високу контагіозність, – усі 95%.

Інфекційні хвороби залишаються однією з основних причин інвалідності та смертності населення в усьому світі. За даними ВООЗ, близько 30 % летальних випадків у дорослих зумовлені інфекційними хворобами та їхніми наслідками, у дітей цей показник становить понад 60 % [36]. Досвід розвинених країн світу вказує, що лише підвищення рівня охоплення вакцинацією серед населення призводить до зменшення захворюваності, інвалідизації та смертності у цілому [30].

За даними Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я, планова імунізація проти поліомієліту, правця, дифтерії, коклюша, кору і епідемічного паротиту щороку врятовує життя і здоров'я 3 млн. людей у світі. А за допомогою нових вакцин, які буде розроблено в найближчих 5-10 років, можна буде запобігти загибелі ще 8 мільйонів людей на рік [36].

Кожна країна сама визначає політику вакцинації. Одні дають свободу вибору своїм громадянам і наголошують на важливості просвітницької діяльності. В інших вакцинація є обов'язковою, і відмова від неї веде до санкцій, наприклад, неможливості працевлаштування на певні роботи, або накладення штрафу.

Однак у багатьох країнах зростає група людей, які відмовляються щеплюватися та прищеплювати своїх дітей через недовіру до вакцин, насильницьких дій уряду. І зараз, в епоху безперервних хвиль коронавірусної інфекції, це може стати ще серйознішою проблемою, ніж це уявлялося в тому ж 2019 році, коли рух проти щеплень було внесено до списку 10 найбільших проблем охорони здоров'я [13].

В Україні профілактичні щеплення проти визначеного переліку інфекційних хвороб є обов'язковими і включаються до календаря щеплень. Повнолітнім дієздатним громадянам профілактичну вакцинацію проводять за їх згодою після надання об'єктивної інформації про вакцини, наслідки відмови від них та можливі поствакцинальні ускладнення. Особам, які не досягли 15-річного віку чи визнані у встановленому законом порядку недієздатними, вакцинацію проводять за згодою їх об'єктивно поінформованих батьків або інших законних представників. Особам віком від 15 до 18 років чи тих, які визнані судом обмежено дієздатними, вакцинацію проводять за їх згодою після надання об'єктивної інформації та за згодою об'єктивно поінформованих батьків або інших законних представників цих осіб. Якщо особа та (або) її законні представники відмовляються від обов'язкової вакцинації, лікар має

взяти у них відповідне письмове підтвердження цього, а в разі відмови дати таке підтвердження, засвідчити це письмовим актом у присутності свідків [1].

1.2. Історична довідка щодо розвитку вакцинації у світі

Ще в давнину люди стали відзначати, що на деякі захворювання людина хворіє лише один раз у житті. Зараз би ми сказали таке про краснуху чи вітрянку. Але в ранні часи саме до таких хвороб належала віспа, про яку було відомо ще в античності. У таких хворих відзначалося характерне ураження шкіри, де утворювалися везікули з гнійним вмістом. Захворювання супроводжувалося високою смертністю, за деякими даними від нього гинули близько 40% хворих. А у тих, хто вижив, назавжди залишалися рубці на шкірі, що покривали всі частини тіла, в тому числі обличчя. І люди з такими рубцями більше ніколи не хворіли на віспу, у тому числі при виникненні чергових епідемій. Тому вони використовувалися в лазаретах для догляду за хворими без ризику для власного здоров'я [3, 27].

Спроби профілактики розвитку віспи почалися чи то в Індії, чи то в Китаї. Люди вдихали товчені струпи вісп'яних хворих чи використовували вміст вісп'яних везікул, закладаючи їх у вуха чи простягаючи нитки, змочені гноєм, крізь шкіру. Згодом технологія була доопрацьована і навіть отримала окрему назву – варіоляція. Це коли здорову людину навмисно заражали віспою шляхом проколу шкіри ножем із вісповим гноєм. Так, варіоляцію використав Джордж Вашингтон для імунізації армії під час війни за незалежність. Процедура не вирізнялася безпекою: близько 2% людей хворіли у важкій формі та гинули [27, 30].

В подальшому було використано спостереження про те, що люди, які працюють з великою рогатою худобою, рідше хворіють на віспу. У 1774 році британський фермер Джесті зробив варіоляцію коров'ячої віспи своїй дружині та дітям. А 1796 року Едвард Дженнер після кількох років вивчення цього питання провів перший офіційний експеримент на двох людях – доярці Сарі

Нелмс та хлопчику Джеймсі Фіппсі. Доярка незадовго до експерименту захворіла на коров'ячу віспу, і в неї на руках були характерні пухирі. Дженнер розкрив один з пухирів ножом і ним зробив проколи шкіри на руці хлопчика в декількох місцях. За кілька днів у дитини піднялася температура, а в місці проколу з'явилися пухирі. А ще за кілька днів симптоми повністю зникли. Через 2 місяці хлопчику знову ввели вміст вісп'яних бульбашок, але вже від іншої доярки, і жодної реакції цього разу не сталося. Тому Дженнер вирішив, що маленький Фіпс отримав захист від віспи. Лікар повідомив про свої результати до Британського королівського товариства, але його статтю не надрукували. Пізніше він провів ще кілька таких експериментів, за свої гроші видав брошуру, в якій описував результати, але її не помітили. І тільки в 1799 році він зміг переконати кількох лікарів у ефективності вакцинації (так він назвав свою процедуру), і вони почали застосовувати її на своїх пацієнтах із аналогічними успішними результатами. Таким чином, у Європі почалася активна вакцинація коров'ячої віспи. У 1800 році президентом Т. Джефферсоном було розпочато національну програму вакцинації в США [27].

Однак технологія вакцинації постійно зустрічала опір, у тому числі серед духовенства та малоосвічених верств населення. Тому перша масова вакцинація розпочалася лише після епідемії віспи 1840-1843 рр. Поступово вакцинація поширювалася по всій земній кулі, запобігаючи пандемії. А 1980 року було оголошено про повне викорінення цієї хвороби [27].

Розробку вакцин другого покоління пов'язують із іменами Луї Пастера та Роберта Коха. Пастер створив тверде живильне середовище, на якому стало можливо одержувати чисті штами мікроорганізмів. А Роберт Кох виділив туберкульозну паличку та уточнив мікробіологічну теорію інфекцій. Відповідно до неї, причиною розвитку хвороби є мікроорганізм, якщо виконуються такі умови:

- мікроорганізм присутній у хворих людей та відсутній у здорових;
- мікроорганізм можна виділити та отримати його чисту культуру;

- якщо ввести культуру цього мікроорганізму здоровій людині, вона захворіє;

- у хворого, який захворів після введення чистої культури мікроорганізму, виділяється той самий мікроорганізм [29].

Для вакцинації проти туберкульозу використовується штам бичачого туберкульозу *Mycobacterium bovis*. Але на відміну від коров'ячої віспи, яка не викликає серйозного захворювання у людини, бичачий туберкульоз є потенційно небезпечною інфекцією. Тому штам *M. bovis* висівають на живильне середовище, де він культивується протягом 13 років, поки не втрачає свої патогенні властивості. Займалися цим доктор Кальметт та ветеринарний лікар Герен, тому мікроорганізм отримав назву бацила Кальметта-Герена, скорочено BCG (БЦЖ) [27, 29].

Технологія культивування дозволила налагодити виробництво вакцин проти деяких бактеріальних інфекцій. Але що робити із вірусами? Їх не можна вирощувати на живильних середовищах, тут потрібний інший підхід. І перші кроки у цьому напрямі стали можливими після розробки технології культивування вірусів на культурах тканин.

Однією з найважливіших противірусних вакцин є вакцина від поліомієліту. Її розробкою від поліомієліту займалися кілька груп дослідників, починаючи з 30-х років ХХ ст. І лише у 1950-х роках стався прорив у цій технології, пов'язаний з іменами Солка та Сейбіна. Ці вчені рухалися у різних напрямках. Солк займався інактивованою формальдегідом вакциною. Його проект отримав комерційний успіх і тривалий час використовувався для імунізації дітей. Але імунітет після вакцинації протягом кількох років падав, що потребувало повторних введень препарату [18, 27].

Сейбін займався живою ослабленою вакциною. Його технологія вийшла на ринок пізніше, але мала ряд переваг:

- пероральне застосування;
- мінімальний ризик ускладнень;
- тривалий імунітет, що не потребує ревакцинації;

- інфективність – можливість передачі збудника від вакцинованої людини до невакцинованою без участі медпрацівника. З одного боку, це розширює охоплення імунізації, а з іншого боку, є загрозою для людей з важкими імунодефіцитами.

Тому зараз дітей спочатку прищеплюють інактивованою вакциною, а після первинної імунізації вводять живу. Це дає можливість поєднати переваги двох методів.

Розробка вакцин дозволила ВООЗ розпочати програму викорінення поліомієліту за аналогією з віспою. І ця програма призвела до зниження захворюваності на 99%. Дикий вірус поліомієліту було ліквідовано в усіх країнах, крім Пакистану та Афганістану. Але зниження охоплення щеплень та поновлення шляхів передачі інфекції призводять до нових спалахів, у тому числі на території Європи [18].

1.3. Різновиди вакцин: властивості, будова, склад, лікарська форма

Вакцини можуть містити живі мікроорганізми, які були ослаблені або змінені, щоб не викликати захворювання; інактивовані або вбиті мікроорганізми; інактивовані токсини, або анатоксини (для бактеріальних захворювань, коли захворювання викликають не самі бактерії, а токсини, що утворюються бактеріями); або просто сегменти збудника (субодиничні та кон'юговані вакцини). Для кожного типу вакцини потрібні різні методи розробки та дослідження [13].

Живі ослаблені (атенуйовані) вакцини. Атенуйовані вакцини можна виготовити кількома способами. Деякі з найпоширеніших методів включають багаторазове проходження хвороботворного вірусу через серію клітинних культур або ембріонів тварин. З кожним пасажем вірус стає кращим у реплікації в клітинах хазяїна, але втрачає здатність до реплікації в клітинах людини. Атенуйований вірус погано розмножуватиметься (або взагалі не розмножуватиметься) у клітинах людини, і його можна використовувати у

складі вакцини. Коли отриманий ослаблений вірус вводиться людині, він не розмножитья достатньо, щоб викликати захворювання, але все одно спровокує імунну відповідь [11, 13].

Ефективність живої ослабленої вакцини, як правило, перевищує ефективність убитих або інактивованих вакцин. До типу живих атенуйованих вакцин належать вакцини проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи, грипу (у версії назального спрею), поліомієліту (у версії пероральної вакцини) [13, 36].

Убиті або інактивовані вакцини. Вакцини цього типу створюють шляхом інактивації збудника, як правило, за допомогою тепла або хімічних речовин, таких як формальдегід. Це руйнує здатність патогена до реплікації, але зберігає його «неушкодженим», щоб імунна система могла його розпізнати. Для позначення вірусних вакцин цього типу зазвичай використовується «інактивована», а не «убита», оскільки віруси зазвичай не вважаються живими.

Оскільки вбиті або інактивовані патогени взагалі не можуть розмножуватися, вони не можуть повернутися до більш вірулентної форми, здатної спричинити захворювання, як це може бути із живою вакциною. Однак вони, як правило, забезпечують менш тривалий захист, ніж живі вакцини, і часто для створення довготривалого імунітету потрібні бустерні дози. До класу убитих або інактивованих вакцин належать, зокрема, інактивована вакцина проти поліомієліту (ін'єкційна) та вакцина проти сезонного грипу (ін'єкційна) [9, 13].

Анатоксини. Деякі бактеріальні захворювання викликаються не безпосередньо бактерією, а токсином, який виробляє бактерія. Одним із прикладів є правець: бактерія *Clostridium tetani* не викликає його симптомів, їх викликає нейротоксин (тетаноспазмін). Імунізацію від цього типу збудника можна зробити шляхом інактивації токсину, який викликає симптоми захворювання. Як і у випадку з мікроорганізмами чи вірусами, що

використовуються в убитих або інактивованих вакцинах, це можна зробити шляхом обробки хімічною речовиною чи термічною обробкою.

Імунізатори, створені з використанням інактивованих токсинів, називаються анатоксинами. Насправді анатоксини можна вважати вбитими або інактивованими вакцинами, але іноді їм надається окрема категорія, щоб підкреслити, що вони містять інактивованій токсин, а не інактивовану форму бактерій [21].

Субодиничні та кон'юговані вакцини. Як субодиничні, так і кон'юговані вакцини містять лише частини патогенів, від яких вони захищають.

У субодиничних вакцинах використовується лише частина цільового збудника, щоб спровокувати відповідь імунної системи. Це можна зробити шляхом виділення зі збудника специфічного білка. Безклітинна вакцина проти кашлюку та вакцина проти грипу (у формі ін'єкцій) є прикладами субодиничних вакцин.

Інший тип субодиничної вакцини можна створити за допомогою генної інженерії. Ген, що кодує білок вакцини, вставляється в інший вірус або в культури клітин-продуцентів. Коли вірус-носій розмножується або метаболізується клітина-продуцент, утворюється білок вакцини. Кінцевим результатом цього процесу є рекомбінантна вакцина: імунна система розпізнає експресований білок і забезпечить майбутній захист від цільового вірусу. Рекомбінантною вакциною, наприклад, є вакцина проти гепатиту В [13, 21].

Інша вакцина, створена за допомогою генної інженерії, – це вакцина від вірусу папіломатозу людини (ВПЛ). Доступні два типи вакцини проти ВПЛ — одна забезпечує захист від двох штамів ВПЛ, інша – чотирьох, але обидві виготовляються однаково: для кожного штаму виділяється один вірусний білок. Коли ці білки експресуються, створюються вірусоподібні частинки (VLP). Ці VLP не містять генетичного матеріалу вірусів і не можуть спричинити захворювання, але викликають імунну відповідь, яка забезпечує майбутній захист від ВПЛ [9, 11].

Кон'юговані вакцини дещо схожі на рекомбінантні вакцини: вони виготовлені з використанням двох різних компонентів. Вони виготовляються з використанням фрагментів оболонки бактерій, хімічно поєднаних з білком-носієм; ця комбінація використовується як діюча субстанція вакцини. Фрагмент оболонки бактерії не може викликати хворобу, але в поєднанні з білком-носієм вона може створити імунітет проти майбутньої інфекції. Вакцини, які зараз використовуються для дітей проти пневмококових бактеріальних інфекцій, виготовлені саме за цією технологією [9, 13].

мРНК вакцини. У 2020 році, коли пандемія COVID-19 розгорталася, країни світу поспішали створити вакцину проти вірусу SARS CoV-2, який спричинив пандемію. За нормальних обставин КД вакцини відбулися б послідовно (тобто фаза I, фаза II, фаза III КД тощо). Через надзвичайну ситуацію у сфері охорони здоров'я випробування вакцини проти COVID-19 відбувалися паралельно (фази I, II та III одночасно) [13].

Дві вакцини були дозволені для екстреного використання вже до кінця 2020 року в США, обидві на основі технології мРНК. Ця технологія використовує мРНК, охоплену ліпідною сферою. Вакцина вводиться в організм, де імунні клітини організму поглинають її вакцини та виявляють мРНК, яка дає клітині «код» для створення білка, схожого на білок «шипа» на поверхні коронавірусу. Після цього імунна клітина вивільняє цей білок, викликаючи імунну відповідь, яка включає вироблення антитіл і активацію спеціалізованих клітин для пошуку та знищення коронавірусів, що несуть цей спайковий білок, і будь-яких інфікованих клітин-господарів [32].

Вірусні векторні вакцини. На початку 2021 року третю вакцину від пандемії COVID-19 дозволили використовувати в США. У цій вакцині використовувався мавпячий аденовірус, всередину якого була поміщена мРНК для кодування спайкового білка коронавірусу. Подібно до мРНК-вакцин, мРНК у вірусному векторі вводиться в імунні клітини після того, як ці імунні клітини поглинають мавпячий аденовірус. Після цього імунна клітина створює спайковий білок і запускає наступну імунну відповідь [13, 32].

Більшість вакцин застосовують у формі ін'єкцій, хоча є і пероральні вакцини, і вакцини у формі назальних аерозолів.

Усі складові, що входять до складу вакцини, відіграють важливу роль для її безпеки та ефективності. До складу вакцин, зокрема, входять такі компоненти:

- антиген. Це вбита чи ослаблена форма будь-якого мікроорганізму – вірусу чи бактерії – на якій наш організм вчиться розпізнавати та знищувати збудника хвороби, якщо він зіткнеться з ним у майбутньому;
- ад'юванти, які допомагають посилити імунну відповідь організму. Без них вакцини були б менш ефективними;
- консерванти, що дозволяють вакцинам залишатися ефективними;
- стабілізатори, що дозволяють зберегти вакцину під час зберігання та перевезення [30, 33].

Всі компоненти вакцин, як і самі вакцини, є об'єктом ретельних досліджень і контролю щодо їхньої безпеки [34].

Антиген – речовина, здебільш органічного походження, що має ознаки генетичної відмінності і при введенні в організм викликає специфічний імунний ефект. Імунна система розпізнає цю речовину як чужорідну і виробляє антитіла для боротьби із нею. В класичній імунології до антигенів відносять віруси, бактерії, мікроскопічні гриби, цілі клітини тваринного походження [3, 11].

Антигенам притаманна імуногенність – здатність викликати імунну відповідь, а також специфічність, яка характеризує специфічну взаємодію їх з продуктами імунної відповіді (антитілами, сенсibiliзованими лімфоцитами). Молекула антигена несе детермінантну групу – ділянку молекули антигена, яка «розпізнається» антигензв'язуючим центром В-лімфоцитів і антитілами. В молекулі антигена, як правило, міститься декілька різних за будовою детермінантних груп, кожна з яких може повторюватись кілька разів [3].

Зазвичай антигени містять у собі протеїни, що розташовані на поверхні бактерій, вірусів або пилкових зерен. Протеїни несумісних груп крові чи

тканин також поводяться як антигени, що треба враховувати при переливанні крові і пересадці органів [3, 11].

Ад'юванти (лат. *Adjuvare* – допомогати) – група речовин різного походження і різної хімічної природи, які при введенні в організм разом з антигеном чинять неспецифічну стимулюючу дію на імуногенез, здатну надавати властивості антигенності неантигенним речовинам. Одним із механізмів дії ад'ювантів, таких як гідроксид алюмінію, хлористий кальцій, алюмінієво-калієві галуни, желатин, мінеральні, рослинні й тваринні олії, етери жирних кислот і шестиатомних спиртів, є створення «депо» антигену в організмі. Ад'юванти можуть підсилювати синтез білка (у т.ч. антитіл) в організмі, а також стимулювати клітинні імунологічні механізми [7].

Безпека є ключовою вимогою для вакцин, і з цієї причини КД вакцин мають продемонструвати, що вакцина є безпечною та ефективною для запобігання захворюванню. Безпека вакцин постійно контролюється після того, як вони рекомендовані до використання, такими організаціями, як Європейське агентство з лікарських засобів (EMA), Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA), Центри контролю та профілактики захворювань (CDC) та інші регуляторні органи, агентства та національні інститути громадського здоров'я [19, 21, 34].

1.4. Етапи розробки вакцин

Вакцини – це біологічні ЛЗ, призначені для профілактики певної визначеної інфекції. Розробка нової вакцини є результатом тривалого процесу, що складається з кількох етапів. На всіх етапах розвитку пріоритетом є безпека нового продукту, який часто використовують у маленьких немовлят. Початкова фаза розробки триває 1-5 років і супроводжується фазою клінічної та фармацевтичної розробки (доклінічна та клінічна фази), яка може тривати в середньому від 15 до 20 років до отримання ліцензії (рис. 1.1) [30, 33].

Вакцини – унікальні ЛЗ. Їх основні характеристики пов’язані з механізмом дії (формування тривалої імунної відповіді), процесом виробництва (біологічні продукти), показаннями (особливо щодо профілактичних вакцин, які вводять здоровим суб’єктам, часто дітям), і впливом [31].

Процес розробки вакцини складається з кількох основних етапів. Першим кроком є генерація антигену, який буде використовуватися для індукції імунної відповіді, яка головним чином полягає в культурі самого збудника). Наступним кроком є вивільнення, виділення та очищення антигену.

«Рецептура» вакцини складається з поєднання всіх компонентів, які складають остаточний препарат: вона може включати ад’ювант для посилення імунної відповіді, стабілізатори для продовження терміну придатності вакцини та консерванти для забезпечення використання багатодозових флаконів. Під час цієї фази контейнери заповнюються вакциною та закриваються стерильними пробками або поршнями. Тестування контролю якості складається з тестів безпеки, ефективності, чистоти, стерильності та інших аналізів, які можуть бути специфічними для продукту [22, 23, 34].

Оскільки вакцини є біологічними продуктами, їх виробляють живі системи. Як наслідок, спостерігається висока мінливість якості та кількості кінцевого продукту, що відрізняються від простої хімічної субстанції. Виробництво вакцин вимагає високих технологій, є дуже складним і суворо регламентованим. Будь-яка модифікація виробничого процесу може змінити кінцевий продукт з точки зору стабільності або ефективності. Щоб досягти цього, розробник вакцини повинен створити міждисциплінарну команду, до складу якої входять науковці-експерти, визнані виробники, лікарі, а також експерти з питань права та регулювання. Регулярне спілкування з компетентними органами також є необхідним протягом усього процесу розробки вакцини, починаючи з підтвердження концепції та продовжуючи доклінічними та клінічними етапами розробки [23, 31].

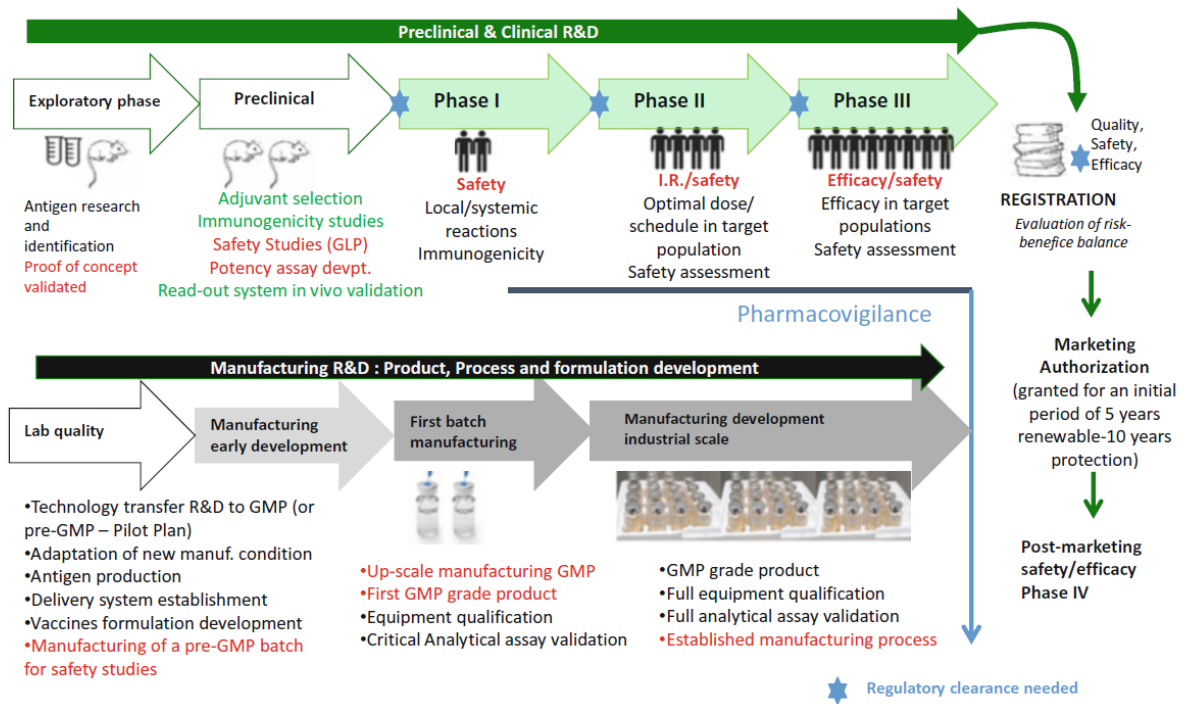


Рис. 1.1. Схема розробки вакцини

Вакцини представляють найрізноманітніший клас продуктів-кандидатів у фармацевтичній промисловості (наприклад, живі ослаблені або інактивовані патогени, очищені або рекомбінантні білки, полісахаридні та кон'юговані вакцини, ДНК-вакцини, терапевтичні вакцини, ад'юванти). Таким чином, типи характеристики продукту, оцінки якості та оцінки безпеки, які беруть участь у доклінічній розробці нових вакцин, є численними та складними [23].

1.5. Особливості доклінічного вивчення вакцин

Доклінічні випробування є необхідною умовою для переміщення вакцини-кандидата з лабораторії в клінічні умови та включають усі аспекти досліджень, характеристики продукту, дослідження доказів концепції/імуногенності та випробування безпеки на тваринах, які проводяться перед введенням продукту людям [24, 35].

1.5.1. Визначення системи контролю якості для виробництва вакцин для клінічних досліджень

Після того, як було продемонстровано доказ концепції та прийнято рішення щодо просування вперед у розробці вакцини, розробник вакцини визначає визнаного виробника, який зможе надати інформацію для демонстрації відповідності принципам належної виробничої практики (GMP). GMP мають важливе значення для того, щоб продукти постійно вироблялися та контролювалися відповідно до стандартів якості, які відповідають їх призначенню та вимагаються ліцензією на продаж. GMP розвивалися та вдосконалювалися протягом двадцятого століття, оскільки під час виробництва чи тестування фармацевтичних продуктів було допущено чимало помилок або нещасних випадків, які призвели до проблем зі здоров'ям або смертельних випадків [2, 38].

Таким чином, виробник повинен розробити програму тестування контролю якості вакцини-кандидата відповідно до GMP і дотримуватися технічних інструкцій, встановлених національними або міжнародними органами влади або професійними товариствами для забезпечення безпеки людини. Це включає в себе ідентифікацію та контроль сировини, яка використовується для виробництва вакцини, і створення групи аналізів вивільнення, яка включає ідентичність, чистоту, ефективність і стабільність. Специфікації та аналітичні методи мають бути визначені, кваліфіковані та валідовані перед затвердженням регуляторними органами [10] (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Створення специфікації вакцини

Аналіз	Цілі	Аналітичні методи
Ідентичність (ICH Q6B)	Показати, що вакцина містить призначений імуногенний компонент	Мас-спектрофотометрія, пептидне картування, Вестерн-блот (білок, пептидна вакцина), кількісна ПЛР (ДНК, вірус, інактивована вакцина), ядерний магнітний резонанс (кон'югат полісахарид-білок)

Продовження табл. 1.1

Чистота/домішки (ICH Q3A) R2	Ідентифікувати та охарактеризувати будь-який компонент, присутній у продукті, який не є бажаним продуктом. Домішка може бути пов'язаною з процесом або продуктом	Рівні залишкової нуклеїнової кислоти та білка з клітинного субстрату; електрофорез у поліакриламідному гелі (ПААГ); хроматографічні методи (ВЕРХ); методи КПЛР
Ефективність (ICH Q6B)	Оцінити біологічну активність та імунологічну силу вакцини	<i>In vitro</i> (наприклад, ефективність трансфекції, вірусна інфекційність у системах клітинних культур) або <i>in vivo</i> (наприклад, дослідження імуногенності)
Стабільність (ICH Q5C)	Продемонструвати стабільність продукту вакцини в кінцевому контейнері та встановити термін придатності за відповідних умов зберігання	Методи ідентифікації вмісту та вимірювання, профіль домішок, аналіз активності. Дослідження в режимі реального часу або прискорене дослідження в умовах стресу (наприклад, рН, коливання температури)
Тестування на вірусну безпеку (ICH Q5A)	Виявлення та контроль вірусного зараження клітинних банків, насіння вірусу або маси вакцини, яке може виникнути з вихідного джерела клітинних ліній або внаслідок випадкового введення вірусу під час виробничих процесів	Трансмійсна електронна мікроскопія (ТЕМ) для виявлення ретровірусів; аналіз на інфекційність; тест на основі ПЛР
Збудник трансмісивної губкоподібної енцефалопатії (ЕМА/410/0 1 rev3 2011/ С 73/01)	Звести до мінімуму ризик передачі збудників губкоподібної енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людей і ветеринарні препарати.	Встановлення оцінки ризику з урахуванням кількох факторів, як зазначено в інструкції: примітка до інструкції щодо мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (ЕМА/410/01 rev.3)

Після того, як вакцина була охарактеризована та її специфікація підтверджена кваліфікованою особою (QP), тобто ліцензованим фармацевтом,

біологом або хіміком із багаторічним досвідом роботи у фармацевтичному виробництві, надається сертифікат аналізу (CoA) – вакцина називається «випущеним» для доклінічних або клінічних випробувань. Цей документ, який містить усі специфікації та аналітичні описи продукту, свідчить про те, що продукт відповідає стандартам компанії та всім чинним правовим і нормативним вимогам [10, 15].

1.5.2. Встановлення профілю безпеки вакцин перед клінічними дослідженнями

Метою доклінічного дослідження безпеки вакцини є оцінка фармакологічних і токсикологічних ефектів нової вакцини до клінічної розробки та паралельно з нею. Ця оцінка включає дослідження *in vitro* та *in vivo*. Однак регулюючі органи заохочують розробників і виробників вакцин до подальшої розробки аналізів *in vitro*, щоб максимально звести до мінімуму використання тварин у дослідженнях. З етичних міркувань під час планування доклінічних досліджень пропонується застосовувати концепцію 3Rs «замінити, зменшити, вдосконалити» [10, 15, 16].

Занепокоєння щодо безпеки вакцини можуть включати потенційну природну/внутрішню токсичність компонента вакцини, такого як антиген, ад'ювант, допоміжна речовина в кінцевій композиції, або будь-яку токсичність забруднюючих речовин, яку, можливо, не було виявлено під час контролю якості. Крім того, фармакодинамічна активність вакцини також може призвести до небажаних токсичних побічних ефектів через потенційно викликаний імуномодулюючий ефект та/або запальну відповідь. Таким чином, для вирішення цих питань регулюючому органу потрібна панель досліджень токсичності, таких як токсичність одноразової дози, токсичність повторної дози та фармакологія безпеки (табл. 1.2).

Завданнями цих досліджень є: (a) надати інформацію про системну токсичність і місцеву толерантність; (b) визначити потенційні органи-мішені

для токсичності та оцінити, чи є така токсичність оборотною; (с) визначити параметри безпеки для клінічного моніторингу та допомогти спланувати протоколи для наступних КД; та (d) визначити початкову безпечну дозу та подальші схеми підвищення дози для людей [10, 19].

Таблиця 1.2.

Нормативні токсикологічні вимоги дослідження токсичності та безпеки вакцин

Доклінічні дослідження безпеки	Нормативна вимога
Токсичність одноразової дози	Так
Токсичність повторного введення	Так
Фармакологія безпеки	Так
Генотоксикологія	Зазвичай не потрібна для вакцини, але рекомендована для нових хімічних речовин (ад'ювант)
Дослідження фармакокінетики та біорозподілу	Як правило, не потрібна, але слід розглянути у випадку альтернативних шляхів введення або для генетично модифікованих організмів і у разі занепокоєння щодо тропізму та виділення
Репродуктивна токсичність	Слід розглянути можливість підтримати використання вакцини в особливих групах населення (вагітні жінки або жінки, які можуть народжувати)

1.5.3. Дизайн доклінічного дослідження вакцин

Дослідження токсичності повинні бути розроблені таким чином, щоб імітувати передбачуване використання в клінічній практиці. Таким чином, відповідний вид тварин, графік дозування та метод введення вакцини, а також час оцінки кінцевих точок (наприклад, відбір проб для біохімії, оцінка антитіл, аутопсія тощо) мають імітувати заплановане клінічне використання. Слід також звернути особливу увагу на якість партій антигену, які будуть використовуватися в доклінічних дослідженнях, оскільки вони повинні бути репрезентативними для кінцевої рецептури вакцини. Незважаючи на відсутність нормативних зобов'язань щодо використання матеріалу повного класу GMP для цих досліджень, виробник повинен забезпечити сувору

порівняльність вакцини, використаної в доклінічному дослідженні, та клінічного матеріалу, щоб виправдати екстраполяцію будь-яких знахідок [15].

Вибір відповідного виду тварин є складним питанням, оскільки обраний вид повинен відповідати декільком критеріям. Вибрані види мають, зокрема, мати можливість розвинути імунну відповідь на вакцину, подібну до очікуваної відповіді у людей після вакцинації, і повинні бути сприйнятливими до інфекції організмом дикого типу. Однак у більшості випадків жодна тваринна модель не відповідає всім цим критеріям. У цьому випадку слід враховувати суто практичні чинники, такі як доцільність шляху введення та об'єму, який необхідно ввести, а також наявність реагентів для імунологічного аналізу [10, 15, 24].

Для досліджень безпеки вакцини часто використовують гризунів і кроликів, хоча іноді найдоцільнішим вибором є мавпи. У всіх випадках має застосовуватися правило 3R. Проте моделі на тваринах не завжди вказують на вплив на людей, оскільки патогенез та імунна відповідь часто є видоспецифічними. Тим не менш, будь-які сигнали, які спостерігаються в доклінічних дослідженнях токсичності, повинні бути ретельно розглянуті в клінічних випробуваннях на людях і можуть вимагати додаткових доклінічних випробувань.

Хоча введення повної дози для людини (HD) рекомендовано регуляторними органами, можуть бути випадки, коли обмежений розмір тварини може перешкоджати дозуванню повної HD. Тим не менш, це можна подолати, використовуючи кілька місць введення.

Традиційні шляхи введення для вакцинації – внутрішньом'язовий, підшкірний або внутрішньошкірний; однак для конкретних вакцин використовуються альтернативні шляхи, наприклад, слизові оболонки (носові, ректальні або вагінальні), пероральний шлях або місцеве введення. Вибір шляху введення повинен відповідати призначеному для застосування в клініці. Якщо токсичні ефекти спостерігаються при певному шляху введення, слід

використовувати інший шлях, щоб зрозуміти повний спектр токсичності продукту [15, 19].

Графік введення вакцини повинен імітувати клінічний протокол. Проте регулюючі органи рекомендують використовувати правило R + 1, яке означає, що тварина має отримати на одну дозу більше порівняно з тією, що має бути введена в клініці. Крім того, інтервали між дозами можуть бути скорочені в доклінічних дослідженнях до 2-3 тижнів порівняно з довшими інтервалами в КД. Цей інтервал можна визначити на основі кінетики імунної відповіді, що спостерігається у тварин.

Як зазначалося раніше, існує кілька типів досліджень з оцінки безпеки, які повинні розглядати потенціал місцевої запальної реакції, системної токсичності та впливу на імунну систему. Як правило, достатньо одного базового дослідження токсичності повторної дози для одного виду. Під час цього дослідження слід контролювати життєві параметри, наприклад, шляхом щоденного клінічного спостереження, вимірювань щотижневої маси тіла та щотижневого споживання їжі. Гематологічні та хімічні аналізи сироватки крові також слід збирати протягом періоду лікування та фази без лікування. Після завершення дослідження слід зібрати зразки крові для гематології та хімічного аналізу сироватки, а також для оцінки імунної відповіді, викликані вакциною. Повний макророзтин, збір і збереження тканин також слід провести шляхом гістопатологічного дослідження тканин. Особливу увагу слід приділяти імунним органам (лімфатичним вузлам, тимусу, селезінці тощо), основним органам (мозок, нирки, печінка тощо), а також місцю введення вакцини. Регуляторні органи встановлюють перелік органів, які підлягають аналізу під час доклінічного дослідження [19].

1.5.4. Підготовка регуляторного досьє для проведення клінічних досліджень

Після розробки виробничого процесу та проведення досліджень токсичності спонсор може подати нормативне досьє до компетентного національного органу для затвердження. Це досьє має включати опис процесів виробництва та тестування, короткий виклад результатів досліджень токсичності, а також опис запропонованого КД. Після схвалення досьє спонсор може почати клінічне випробування [10, 38].

1.6. Клінічні дослідження вакцин

1.6.1. Фази клінічних досліджень вакцин

Клінічна оцінка нових вакцин спрямована на збір інформації про вакцину-кандидат з точки зору безпеки, імуногенності, ефективності та умов введення з метою отримання ліцензії [37].

Метою дизайну КД є демонстрація безпеки, імуногенності та ефективності вакцини [28].

Загалом існують три окремі фази клінічної оцінки нової вакцини на стадії перед маркетингом [4].

Випробування фази I мають на меті забезпечити попередню оцінку безпеки та імуногенності вакцини-кандидата. Ці випробування проводяться за участю невеликої кількості дорослих добровольців (від 20 до 80 осіб), які ретельно контролюються.

Дослідження фази II можуть включати кілька сотень учасників (зазвичай від 100 до 300). Вони часто рандомізовані та добре контрольовані. Вони надають додаткову інформацію про безпеку та імуногенність, а також дані про дози та схему аastosування, які будуть використовуватися на III фазі КД.

Дослідження фази III є широкомасштабними КД, які повинні забезпечити точну оцінку ефективності та більш ретельну оцінку безпеки. Зазвичай вони охоплюють тисячі суб'єктів, а іноді й десятки тисяч, коли вони призначені для оцінки рідкісних побічних явищ (наприклад, 70 000 суб'єктів для III фази КД ротавірусної вакцини для оцінки ризику інвагінації). У деяких випадках доказ концепції ефективності перевіряється у КД II фази, що дає змогу показати тенденції ефективності в популяції з високим ризиком або в дослідженнях провокаційного ефекту, перш ніж приступати до широкомасштабного дослідження III фази КД [20, 28].

Нарешті, IV фаза КД, постмаркетингові дослідження, призначені для додаткової оцінки рідкісних побічних ефектів і оцінки ефективності нової вакцини в «реальному житті» та тривалості імунітету, викликаного вакциною.

Крім того, на постмаркетинговому етапі здійснюється постійний нагляд за продуктом і виробничою діяльністю виробника. Виробники вакцин повинні розробити дані до та після ліцензування, які демонструють стабільність їхньої вакцини за рекомендованих умов зберігання протягом заявленого терміну придатності [28].

1.6.2. Характеристика I фази клінічних досліджень з вивчення вакцин

I фаза КД мають на меті забезпечити попередню оцінку безпеки та імуногенності вакцини-кандидата на невеликій кількості дорослих добровольців під ретельним спостереженням. КД I фази в основному призначені для оцінки безпеки та переносимості кількох доз вакцини-кандидата для вибору доз для подальшого розвитку. Мета полягає в тому, щоб зібрати інформацію про безпеку та спостерігати за імунною відповіддю після введення вакцини-кандидата. Зазвичай тестують лише дві або три дози, оскільки дози вже оцінювали на доклінічних фазах на тваринних моделях [10].

Це КД із збільшенням дози, що означає, що суб'єкти отримують одноразові зростаючі дози препарату або плацебо; у дослідженні беруть участь декілька десятків здорових суб'єктів. Плацебо може бути інертною речовиною, такою як фізіологічний розчин, або добре відомою вакциною. Цей етап може тривати до 1 року. Збільшення дози припиняють при досягненні максимальної переносимості. Найкраща доза – це найнижча доза, яка дає відповідну імунну відповідь із прийнятним профілем безпеки [6, 10].

Слід зазначити, що навіть якщо цільовою популяцією вакцини є немовлята або маленькі діти, перше введення вакцини-кандидата людям завжди проводиться дорослим [6].

Під час проведення КД I фази можуть бути протестовані різні композиції / «рецептури» вакцини-кандидата (наприклад, моновалентні проти полівалентних вакцин, таких як лихоманка денге серотипу 2 або серотипів

лихоманки денге 1, 2, 3, 4 разом). Також перевіряється необхідність ад'ювантів і різних доз антигену.

Приблизно 70% вакцин-кандидатів, досліджених на I фазі КД, переходять до наступної фази [10].

1.6.3. Характеристика II фази клінічних досліджень з вивчення вакцин

Фаза II КД має на меті надати додаткову інформацію про безпеку та імуногенність, а також дані про дози та схему вакцини-кандидата, яка буде використовуватися у фазі III КД. КД II фази є більш масштабними, ніж дослідження фази I, і охоплюють кілька сотень учасників (зазвичай від 100 до 300). Вони оцінюють імуногенність вакцини та надають попередні оцінки поширених побічних ефектів. Зазвичай це рандомізовані контрольовані КД. КД IIa фази зосереджені на виявленні імуногенності, дози та графіку введення, тоді як КД фази IIb присвячені ретельному вивченню ефективності та дієвості вакцини-кандидата для підтвердження концепції. Відповідно, КД фази IIb вимагають більш тривалого періоду спостереження [10, 28].

Цілі КД фази IIa полягають у виявленні:

1. оптимальної дози вакцини, якщо її не визначено дослідженнями I фази, наприклад, порівнюючи дві дози;
2. кількості доз вакцини, необхідних для виклику належної імунної відповіді (активності антитіл щодо клінічних кінцевих точок), тобто графік введення;
3. потреби в ад'юванті та виборі ад'юванта;
4. потреби в бустерних дозах (дослідження персистенції антитіл шляхом спостереження за когортами вакцинованих протягом кількох місяців або років). Рекомендації щодо стимуляції, можливо, повинні базуватися на довгостроковому спостереженні та даних, отриманих протягом періоду після авторизації;

5. способу введення: ін'єкційного (внутрішньом'язовий / підшкірний / внутрішньошкірний) або через слизову оболонку (оральний, інтраназальний);
6. індукції імунної пам'яті та кінетики реактивації В-клітин пам'яті [28].

КД Па фази мають на меті охарактеризувати імунологічну відповідь, тобто кінетику відповіді специфічних антитіл (IgG, IgM, IgA) після кожної дози (відсоток учасників із сероконверсією, серопротекцією вище заданого порогу і GMT (середньогометричні титри). Дослідження клітинних відповідей також є важливим інструментом для КД П фази для кращого вивчення імунної відповіді.

КД П фази також можуть оцінити вплив материнських антитіл на немовлят або інший попередній імунітет (лихоманка Денге, малярія тощо), набутий в результаті природного захворювання або вакцинації. Крім того, якщо вакцину необхідно вводити разом з іншими вакцинами (зазвичай педіатричними вакцинами), фаза П КД повинна включати імуногенність і попередні дані про безпеку одночасного введення вакцини [10, 25].

КД Пв фази – це ранні дослідження ефективності, що підтверджують концепцію (дослідження РОС). Мета цієї фази КД полягає в тому, щоб оцінити попередню ефективність вакцини-кандидата до початку основного КД III фази, яке є більш дорогим і складним. КД Пв фази потребують вибірки від сотень до тисяч добровольців і тривалого періоду спостереження. Перед початком такого випробування слід встановити критерії «Go/No-Go», на основі яких буде ґрунтуватися рішення щодо продовження досліджень. У певних ситуаціях їх можна розглядати як основні дослідження. Ефективність вакцини-кандидата вимірюється проти інфекції та клінічного прояву захворювання в обмеженій кількості суб'єктів, відібраних за вищою захворюваністю в їхній групі, ніж у загальній цільовій популяції. КД цієї фази є подвійними сліпими, рандомізованими, контрольованими, і вибір кінцевої точки ефективності має вирішальне значення для їх дизайну. Наприклад, останнє може полягати в оцінці захворюваності в вакцинованій групі порівняно із захворюваністю в невакцинованій групі (туберкульоз, малярія,

ВІЛ) або вимірюванні присутності інфекційного агенту в крові суб'єктів у кожної групи (наприклад, вірусемія ЦМВ) [10, 25, 37].

Дослідження інфекційного зараження людей передбачають вплив інфекційних агентів на добровольців. Пілотні КД мають на меті продемонструвати ефективність вакцини-кандидата шляхом порівняння частоти захворювань у вакцинованих і невакцинованих добровольців. Їх можна розглядати як кандидатів на вакцину проти інфекційних агентів, які можна легко та швидко діагностувати та ефективно лікувати (грип, малярія, кишкові захворювання тощо). Ці дослідження дозволяють краще зрозуміти збудника хвороби та потужність/ефективність нової вакцини. Для таких досліджень необхідно враховувати багато етичних міркувань і міркувань безпеки, а оцінка залежить від збудника, шляху введення та виду хазяїна. ВООЗ нещодавно опублікувала конкретні регуляторні міркування щодо випробувань на людях під час розробки вакцини [10, 28, 37].

Перед отриманням ліцензії на нову вакцину регулюючі органи вимагають підтвердження того, що процес виробництва вакцини є стабільним і що можна виробляти постійні партії. Складність полягає в тому, щоб послідовно виробляти біологічний продукт, який, по суті, є змінним продуктом. У рамках цієї вимоги має бути виконано так зване випробування узгодженості партій. Мета цього випробування полягає в тому, щоб показати, що три послідовні виготовлені партії (серії) подібні щодо індукованої імуногенності. Суб'єктам випадковим чином розподіляють дози вакцини з однієї з трьох партій. Післявакцинальні зразки крові суб'єктів аналізуються та порівнюються значення антитіл. Узгодженість партій вважається задовільною, якщо всі три парні поствакцинальні середні геометричні співвідношення близькі до одиниці. У деяких дослідженнях додається четверта група – група плацебо або референтної вакцини. Якщо проводиться порівняння з еталонною вакциною, дослідження має продемонструвати, що досліджувана вакцина індукує титри антитіл, які є принаймні такими ж високими, як і титри, індуковані еталонною вакциною. Оцінка безпеки зазвичай додається як

вторинна мета, наприклад, щоб продемонструвати, що досліджувана вакцина переноситься так само, як і референтна вакцина, з точки зору визначеного профілю безпеки. Що стосується клінічних випробувань, правило полягає в дотриманні GCP, як і в будь-якому іншому клінічному випробуванні [10, 37].

За оцінками FDA, лише одна третина вакцин-кандидатів за підсумками фази II переходить до наступної фази [10].

1.6.4. Характеристика III фази клінічних досліджень з вивчення вакцин

Успішні вакцини-кандидати II фази КД переходять до III фази, метою яких є оцінка безпеки та ефективності вакцини-кандидата у великій когорті. Ця стадія вимагає від тисяч до десятків тисяч здорових добровольців для виявлення потенційно рідкісних побічних ефектів і може тривати до 4 років. Подібно до КД II фази, широкомасштабні дослідження безпеки та ефективності зазвичай рандомізовані (суб'єкти випадковим чином розподіляються на групи), подвійні сліпі (ані експериментатори, ані учасники не знають, хто отримує певне лікування) і плацебо-контрольовані. Ефективність визначається шляхом оцінки здатності вакцини-кандидата запобігати зараженню збудником, запобігати захворюванню та викликати імунну відповідь на збудника (такою відповіддю є вироблення специфічних антитіл). У разі виникнення будь-яких проблем пацієнти можуть наражатися на ризик або, якщо інформації бракує, регулюючий орган може призупинити випробування або попросити розробника призупинити або припинити випробування. Важливо, що дослідження можна зупинити на будь-якій стадії клінічної оцінки, якщо виявлено потенційні проблеми чи ризики [28].

Основна мета КД III фази – оцінити захисну ефективність вакцини в цільовій популяції. Ефективність вакцини зазвичай визначається як відсоткове зниження рівня захворюваності серед вакцинованих порівняно з невакцинованими особами. Дуже рідко можуть використовуватися інші

показники ефективності вакцини. Наприклад, у терапевтичному дослідженні вакцини проти вірусу простого герпесу у пацієнтів із хронічним рецидивуючим генітальним герпесом ефективність визначається як абсолютне зменшення середньої кількості рецидивів на місяць.

КД III фази має бути розроблено з чіткою та чіткою основною метою. Це необхідно, щоб уникнути браку фокусу в організації дослідження та проблем з інтерпретацією, що виникають через використання кількох кінцевих точок і висновків, що залежать від даних [25].

КД III фази можуть бути великими, особливо якщо захворювання є рідкісним. У польових випробуваннях вакцини Солка проти поліомієліту в 1954 році взяли участь 1,8 мільйона дітей у США, з яких понад 400 000 були випадковим чином розподілені на вакцину або плацебо, а набагато більша кількість була включена у відкрите дослідження [18].

Золотим стандартом для фази III оцінки є подвійне сліпе індивідуально рандомізоване контрольоване КД [30]. У такому КД учасників набирають і після отримання інформованої згоди випадковим чином розподіляють на вакцину чи плацебо з використанням унікальних ідентифікаторів. Хто отримує вакцину, а хто плацебо, невідомо ні учасникам, ні організаторам; ідентифікатори відповідності коду з призначенням лікування надійно зберігаються та зазвичай порушуються лише наприкінці випробування.

Мета подвійного засліплення полягає в тому, щоб гарантувати відсутність упередженості у встановленні випадків або звітності про побічні події через знання статусу вакцинації.

Метою рандомізації є усунення будь-яких суб'єктивних упереджень у розподілі учасників за вакцинованими групами та забезпечення формальної статистичної основи для тестів на значимість. Рандомізація сама по собі не гарантує, що групи мають ідентичні характеристики, хоча у великих дослідженнях вони повинні бути приблизно збалансовані [33].

Приблизно 25-30% вакцин-кандидатів схвалюються за результатами фази III КД та переходять до фази IV [28].

1.6.5. Фаза IV: клінічна оцінка вакцини після отримання ліцензії

Якщо КД III фази будуть успішними, розробник вакцини може подати заявку на отримання ліцензії до відповідного регуляторного органу, який ретельно оцінить усі необхідні дані та проінспектує виробничі потужності спонсора. Після того, як буде доведено, що препарат є ефективним і безпечним, маркування є наступним кроком, під час якого інформація про призначення уточнюється, а розробник визначає основу для схвалення та спосіб правильного використання та введення вакцини [28, 33].

Фаза IV КД проводиться після того, як вакцину-кандидата буде схвалено для використання. Вона передбачає постійний довгостроковий моніторинг безпеки, ефективності та виробництва. Після введення вакцини в національну програму імунізації триває ретельний моніторинг для виявлення будь-яких неочікуваних побічних ефектів і подальшої оцінки ефективності під час звичайного використання в ще більшій популяції [28, 33].

Моніторинг вакцини та виробничої діяльності має тривати доти, доки виробник має ліцензію на продукт. Будь-які потенційні проблеми чи побічні ефекти, про які повідомляють регуляторним органам медичні працівники (лікарі, фармацевти) або окремі споживачі (пацієнти, батьки), ретельно оцінюються незалежною консультативною групою експертів з безпеки вакцин, і в результаті програми імунізації можуть змінитися.

КД фази IV проводяться після того, як вакцина була ліцензована, щоб контролювати її ефективність у польових умовах. Такі обсерваційні дослідження принципово відрізняються від рандомізованих контрольованих КД тим, що рандомізована контрольна група недоступна. Як наслідок, такі дослідження можуть бути упередженими, а їх результати важко інтерпретувати. З іншого боку, вони надають унікальну можливість вивчити аспекти вакцини на популяційному рівні, які зазвичай неможливо оцінити під час КД. Однак основною причиною для проведення досліджень фази IV є моніторинг дієвості вакцини та документування менш частих побічних реакцій

[25, 28, 33].

Оцінки дієвості вакцини відображають прямий (індукований вакциною) та непрямий (пов'язаний із населенням) захист під час звичайного використання. Дієвість вакцини можна оцінити за допомогою досліджень, що описують виникнення захворювання, якому слід запобігти у вакцинованій цільовій популяції протягом певного часу. Наприклад, це можуть бути обсерваційні когортні дослідження, випадок-контроль або випадок-когортні дослідження. Крім того, дієвість можна оцінити за даними, зібраними під час поетапного (наприклад, у послідовних вікових групах або групах ризику) введення вакцини в цільову популяцію, а іноді – за допомогою інших дизайнів досліджень або реєстрів захворювань.

КД фази IV у популяціях, у яких вакцину вводили великій кількості осіб, надають важливу інформацію щодо частоти рідкісних побічних ефектів. Рідкісні реакції неможливо дослідити з будь-якою суттєвою потужністю в будь-якому, окрім найбільших КД вакцини III фази. З іншого боку, пасивні повідомлення про можливі реакції на вакцину неминуче недооцінюють справжній ризик. Крім того, для неспецифічних подій пасивні звіти, які потенційно можна віднести до вакцини, не можна використовувати для оцінки відносних ризиків, оскільки деякі тимчасово пов'язані події можуть статися випадково. Найбільш використовуваними для дослідження можливих менш частих побічних реакцій є когортний дизайн і дизайни «випадок-контроль» [28, 33].

Основною метою КД вакцини III фази є оцінка захисту вакцини від захворювань, спричинених інфекцією, з метою включення таких вакцин у звичайні програми імунізації. КД, навіть якщо вони великі, передусім надають інформацію про безпосередні індивідуальні ефекти вакцинації, а саме про те, наскільки вакциновані особи захищені від інфекцій і хвороб. Проте програми вакцинації можуть мати непрямий вплив на популяцію, спричинений як колективним імунітетом, так і складними індивідуальними ефектами, які нелегко оцінити під час КД вакцини. КД IV фази можуть допомогти з'ясувати

такі ефекти, коли вакцина набуде широкого застосування [33, 37].

Висновки до розділу 1

1. Інфекційні хвороби залишаються однією з основних причин інвалідності та смертності населення в усьому світі. Вакцинація є одним із найефективніших засобів профілактики багатьох інфекційних хвороб серед населення.

2. Для кожного типу вакцини потрібні різні методи розробки та дослідження. Всі компоненти вакцин, як і самі вакцини, є об'єктом ретельних досліджень і контролю щодо їхньої безпеки.

3. Розробка нової вакцини є результатом тривалого процесу, що складається з кількох етапів. На всіх етапах розвитку пріоритетом є безпека вакцини. Початкова фаза дослідження триває 1-5 років і супроводжується фазою клінічної та фармацевтичної розробки (доклінічна та клінічна фази), яка може тривати в середньому від 15 до 20 років до отримання ліцензії.

4. Метою доклінічного дослідження безпеки вакцини є оцінка фармакологічних і токсикологічних ефектів нової вакцини до клінічної розробки та паралельно з нею.

5. Перспективна вакцина-кандидата за результатами доклінічних досліджень проходить кілька етапів КД до та після ліцензування. Метою I фази КД вакцин є отримання всебічної інформації щодо безпеки та спостереження за імунною відповіддю. Фаза II КД спрямована на надання додаткової інформації про безпеку та імуногенність. Метою КД III фази є оцінка безпеки та ефективності вакцини-кандидата у великій когорті населення. КД IV фази передбачає постійний довгостроковий моніторинг безпеки, ефективності та дієвості вакцини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методи дослідження та критерії відбору клінічних досліджень

У ході дослідження були використані методи теоретичного аналізу та узагальнення наукових першоджерел та клінічних настанов, протоколів та результатів заключних звітів КД вакцин, а також інформаційні, математичні та статистичні методи обробки отриманих даних.

Під час виконання практичної частини дослідження були використані дані звітів КД вакцин, що наведені на сайті ClinicalTrials.gov.

Для аналізу відбирали звіти КД за наступними характеристиками:

- КД, які вже завершені та вже опубліковані результати;
- КД, які були проведені протягом останніх 10 років (дата початку пошуку – не раніше 1 січня 2013 року);
- КД різних фаз (окремо I, II, III, IV);
- КД із залученням у якості учасників КД суб'єктів різних вікових категорій.

У ході проведеного дослідження загалом були проаналізовані дані звітів 60 КД за наступними відомостями:

- кількість учасників;
- наявність / відсутність рандомізації;
- модель втручання;
- застосування / відсутність «засліплення»;
- кількість МПД (місць проведення дослідження).

2.2. Характеристика клінічних досліджень, які використані для аналізу

У ході виконання роботи були проаналізовані дані звітів 60 КД (по 15 за кожною з фаз I, II, III, IV). Їх перелік зі вказанням скорочених та повних офіційних назв наведений в табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

Перелік використаних для аналізу результатів КД

№ з/п	Фаза КД	Скорочена назва КД	Повна назва КД
1	I	Дослідження безпеки та імуногенності вакцин проти ВІЛ у здорових добровольців	Фаза I дослідження безпеки та імуногенності векторів вакцини Ad4-VІЛ у здорових добровольців
2	I	РТХ-COVID19-B, мРНК-гуморальна вакцина, призначена для профілактики COVID-19 серед населення	Фаза I, перше на людині, засліплене, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження зі збільшенням дози для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини РТХ-COVID19-B у здорових серонегативних дорослих віком 18-64 років
3	I	Дослідження менінгококової кон'югованої вакцини, що містить серогрупи А, С, Y, W і X (MCV5) у здорових дорослих	Фаза I, подвійне сліпе, рандомізоване, контрольоване дослідження для оцінки безпеки та імуногенності нової менінгококової кон'югованої вакцини, що містить серогрупи А, С, Y, W і X, у здорових дорослих
4	I	Безпека та імуногенність живої атенуйованої універсальної вакцини проти грипу з наступною інактивованою універсальною вакциною проти грипу	Фаза I, рандомізоване, контрольоване, сліпе дослідження для оцінки реактогенності, безпеки та імуногенності живої атенуйованої універсальної вакцини проти грипу (сН8/1N1 LAIV), введеної у вигляді одноразової первинної дози, а потім через три місяці одноразової бустерної дози інактивованої універсальної вакцина проти грипу (сН5/1N1 ІV) (з ад'ювантом AS03A або без ад'юванту) у здорових суб'єктів віком від 18 до 39 років на відміну від схеми введення двох доз інактивованої універсальної вакцини проти грипу (сН8/1N1 ІV + AS03A через три місяці пізніше сН5/1N1 ІV + AS03A)
5	I	Випробування безпеки та реактогенності вакцини для профілактики інфекцій, спричинених Haemophilus Influenzae типу b	Просте сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження безпеки та реактогенності препарату «Бебі-Хіб [вакцина для профілактики інфекцій, викликаних Haemophilus Influenzae типу b], ліофілізат для приготування розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, 0,5 мл/доза», ФГУП СПБНДІВС ФМБА Росії, у волонтерів віком 18-50 років

Продовження табл. 2.1

6	I	Фармакодинамічне відкрите дослідження пероральної вакцини VXA-A1.1 H1 у здорових дорослих	Фаза 1, відкрите, рандомізоване, 2×2 перехресне дослідження фармакодинаміки, що порівнює вплив розміру таблетки та стану натщесерце з пероральною вакциною проти грипу людини A/California/04/2009 (H1N1) HA на основі аденовірусного вектора та ад'ювантом дцРНК
7	I	Відкрите дослідження INO-4212 з INO-9012 або без нього, внутрішньом'язове або інтрадермальне введення з подальшою електропорацією у здорових добровольців	Фаза 1, відкрите дослідження для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності INO-4212 та його компонентів, INO-4201 та INO-4202, що вводяться з INO-9012 або без нього, внутрішньом'язове або інтрадермальне введення з подальшою електропорацією у здорових добровольців.
8	I	Терапевтична вакцина від ВІЛ	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази I мультиантигенної ДНК-вакцини, яка вводиться за допомогою електропорації in vivo, бустерної вакцини rVSV у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які почали антиретровірусну терапію під час гострої/ранньої інфекції
9	I	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження переносимості, безпеки та імуногенності інактивованої очищеної концентрованої вакцини з цільним віріоном (CoviVac) проти Covid-19	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження переносимості, безпеки та імуногенності інактивованої цільновіріонної концентрованої очищеної вакцини проти коронавірусу, виробництва ФДБНУ «Федеральний науковий центр дослідження і розробки імунобіологічних препаратів імені Чумакова», на добровольцях у віці 18-60 років
10	I	Безпека пероральної вакцини проти холери O1 / O139 (кишковорозчинні капсули)	Безпека пероральної вакцини проти холери O1 / O139 (кишковорозчинні капсули) через фазу I клінічних випробувань у Китаї
11	I	Фаза I/II дослідження парентеральної ротавірусної вакцини субодиниці P2VP8 у здорових малюків і немовлят.	Фаза I/II, подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження підвищення дози для вивчення безпеки, реактогенності, переносимості та імуногенності субодиничної парентеральної ротавірусної вакцини P2-VP8 у здорових дітей ясельного віку та немовлят
12	I	Дослідження безпеки квадριвалентної вакцини проти вірусу грипу у здорових людей віком від 3 років	Дослідження безпеки квадριвалентної вакцини проти вірусу грипу у здорових людей віком від 3 років

Продовження табл. 2.1

13	I	Дослідження для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності ASP3772, пневмококової вакцини, у дітей віком від 12 до 15 місяців у порівнянні з активним препаратом порівняння	Фаза 1, рандомізоване однодозове сліпе дослідження зі збільшенням дози для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності ASP3772, пневмококової вакцини, у дітей віком від 12 до 15 місяців у порівнянні з активним препаратом порівняння
14	I	Дослідження фази I для оцінки безпеки та імуногенності ChAd63 ME-TRAP - MVA ME-TRAP гетерологічної первинної буст-вакцинації, що вводиться разом з вакцинами EPI у немовлят Гамбії (VAC058)	Дослідження фази I для оцінки безпеки та імуногенності ChAd63 ME-TRAP - MVA ME-TRAP гетерологічної первинної буст-вакцинації, що вводиться разом з вакцинами EPI у немовлят Гамбії
15	I	Безпека та імуногенність моновалентної вакцини проти грипу Cam2020 M2SR H3N2 окремо або з ліцензованою IIV у літніх дорослих	Дослідження фази Ib для вивчення безпеки та імуногенності моновалентної вакцини проти грипу Cam2020 (A/Cambodia/e0826360/2020) M2SR H3N2, яка вводиться окремо або з ліцензованою інактивованою вакциною проти грипу дорослим віком від 65 до 85 років
16	II	Імуногенність вакцини H5N1 після H5N2	Імуногенність інактивованої вакцини проти грипу OrniFlu® у суб'єктів, які раніше були щеплені живою аттенуйованою вакциною проти грипу H5N2, і у невакцинованих суб'єктів
17	II	Дослідження безпеки та імуногенності вакцини проти малярії у здорових дорослих (RTSS)	Оцінка безпеки та імуногенності вакцини проти малярії, RTS, S/AS01, у здорових дорослих тайців
18	II	Дослідження щодо оцінки безпеки, переносимості та імуногенності MVC-COV1901, піддослідження CT-COV-21	Фаза II, проспективне, відкрите, одноцентрове дослідження для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини-кандидата проти COVID-19 MVC-COV1901, піддослідження CT-COV-21
19	II	Дослідження для оцінки ефективності кандидатської вакцини GlaxoSmithKline (GSK) від туберкульозу (ТБ) у дорослих	Ефективність вакцини-кандидата проти туберкульозу (ТБ) GSK Biologicals GSK 692342 проти туберкульозу у дорослих, які проживають в ендемічному за туберкульозом регіоні
20	II	Вакцина проти жовтої лихоманки на статинах/без статинів	Використання системної вакцинології для з'ясування впливу протизапальної терапії на імунну відповідь після вакцинації живою аттенуйованою вакциною

Продовження табл. 2.1

21	II	Дослідження для оцінки вакцини MVC-COV1901 проти COVID-19 у дорослих (COVID-19)	Фаза II, проспективне, подвійне сліпе, багатоцентрове, багаторегіональне дослідження для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини-кандидата проти SARS-CoV-2 MVC-COV1901
22	II	Дослідження з оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини проти COVID-19, додаткове дослідження CT-COV-21	Фаза II, проспективне, відкрите, багатоцентрове дослідження для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини-кандидата проти COVID-19 MVC-COV1901, розширене дослідження CT-COV-21
23	II	Дослідження для оцінки вакцини MVC-COV1901 проти COVID-19 у підлітків	Фаза II, проспективне, подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини-кандидата проти SARS CoV 2 MVC COV1901 у підлітків
24	II	Іміквімод і вакцина проти грипу для пацієнтів з ослабленим імунітетом (IMIFLU)	Безпека та імуногенність вакцини проти сезонного грипу з місцевим іміквімодом у пацієнтів з ослабленим імунітетом: рандомізоване контрольоване пілотне дослідження
25	II	Випробування не меншої ефективності вакцини проти менінгокової інфекції ACWY «Інговакс ACWY» місцевого виробництва в Бангладеш.	Рандомізоване засліплене контрольоване випробування не меншої ефективності для оцінки імуногенності менінгокової вакцини ACWY «Інговакс ACWY» місцевого виробництва у здорових дорослих Бангладеш.
26	II	Дослідження за змішаним графіком живих пероральних ротавірусних вакцин і тривалентної субодиничної ротавірусної вакцини P2-VP8	Фаза II, із засліпленням спостерігача, рандомізоване, активно контрольоване дослідження для вивчення імуногенності та безпеки Rotarix® і RV3-BB при одночасному введенні/підсиленій тривалентній P2-VP8 субодиниці ротавірусної вакцини-кандидата у здорових немовлят у Південній Африці
27	II	Випробування схем вакцинації проти пневмококів у Хошиміні, В'єтнам	Оцінка різних схем вакцинації немовлят, що включають вакцинацію проти пневмококів
28	II	Випробування кон'югованої вакцини проти тифу серед дітей молодше 2 років в Уагадугу, Буркіна-Фасо	Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване випробування фази 2 безпеки та імуногенності кон'югованої вакцини проти тифу (Vi-TCV) серед дітей молодше 2 років в Уагадугу, Буркіна-Фасо
29	II	Дослідження для оцінки вакцини MVC-COV1901 проти COVID-19 у літніх дорослих	Фаза II, проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, порівняння доз, багатоцентрове дослідження для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини-кандидата проти SARS-CoV-2 MVC-COV1901 у дорослих людей похилого віку

Продовження табл. 2.1

30	II	Дослідження для оцінки вакцини MVC-COV1901 проти COVID-19 у дорослих (COVID-19)	Фаза II, проспективне, подвійне сліпе, багаточентрове, багаторегіональне дослідження для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини-кандидата проти SARS-CoV-2 MVC-COV1901
31	III	Дослідження ASP7374, вакцини проти грипу, отриманої з культури клітин	Фаза 3 дослідження ASP7374 - схваленої вакцини, отриманої з яєць, контрольованого, подвійного сліпого, паралельного групового дослідження у дорослих віком ≥ 20 і < 65 років-
32	III	Безпека та імунологічна ефективність п'ятивалентної ротавірусної вакцини – Rota-V-Aid™ (живої атенуйованої пероральної, ліофілізованої) у здорових дорослих віком від 18 до 45 років.	Проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження безпеки та ефективності вакцини для профілактики п'ятивалентної живої ротавірусної інфекції у здорових суб'єктів (цільовий вік 18-45 років).
33	III	Випробування переносимості, реактогенності, безпеки та імуногенності Flu-M [інактивованої спліт-вакцини проти грипу] у вагітних жінок	Рандомізоване, подвійне сліпе, порівняльне, контрольоване дослідження переносимості, реактогенності, безпеки та імуногенності Flu-M [інактивованої спліт-вакцини проти грипу] у вагітних жінок протягом 2-3 триместру вагітності
34	III	Постійність Sci-B-Vac™ від партії до партії у дорослих	Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження для оцінки постійності між партіями Sci-B-Vac™ у дорослих (CONSTANT)
35	III	Випробування не меншої ефективності вакцини проти менінгококової інфекції ACWY «Інговакс ACWY» місцевого виробництва в Бангладеш.	Рандомізоване із засліпленням спостерігача контрольоване випробування не меншої ефективності для оцінки імуногенності менінгококової вакцини ACWY місцевого виробництва «Інговакс ACWY» у здорових дорослих Бангладеш.
36	III	Рекомбінантна субодична вакцина проти оперізуючого герпесу у VZV-серонегативних реципієнтів трансплантованих органів	Безпека та імуногенність неживої рекомбінантної субодичної вакцини Herpes Zoster у VZV-серонегативних реципієнтів трансплантованих твердих органів
37	III	Випробування для опису імуногенності та безпеки 2 доз двовалентної rLP2086 (Trumenba) і п'ятивалентної менінгококової вакцини у здорових суб'єктів віком ≥ 10 до < 26 років.	Фаза 3, рандомізоване, активно-контрольоване, сліпе дослідження з метою оцінки імуногенності, безпеки та переносимості бівалентного rlp2086 при введенні у якій режимі 2 дози та перше дослідження на людях, що описує імуногенність, безпеку та переносимість бівалентної п'ятивалентної вакцини, що вмістить RLP2086 (MENABCWY) здоровими суб'єктами ≥ 10 до < 26 років

Продовження табл. 2.1

38	III	Випробування для оцінки постійності партії, безпеки, переносимості та імуногенності двовалентної вакцини rLP2086 при введенні здоровим особам віком від ≥ 10 до < 19 років	Фаза 3, рандомізоване, активне контрольоване, засліплене дослідження для оцінки постійності партії, безпеки, переносимості та імуногенності менингококової двовалентної вакцини R1p2086 серогрупи B у здорових суб'єктів віком ≥ 10 до < 19 років
39	III	Імуногенність та безпека ліофілізованої очищеної людської диплоїдної клітинної вакцини проти сказу	Імуногенність і безпека ліофілізованої очищеної людської диплоїдної клітинної вакцини проти сказу у здорових людей Китаю віком 10-60 років.: Рандомізоване сліпе клінічне дослідження III фази.
40	III	Дослідження безпеки та переносимості вакцини GlaxoSmithKline (GSK)1557484A у дорослих із професійним ризиком зараження грипом A (H5N1)	Безпека та переносимість вакцини GSK 1557484A у дорослих із професійним ризиком зараження грипом A (H5N1)
41	III	Імуногенність і безпека двовалентної менингококової серогрупи A і C протиправцевої кон'югованої вакцини у китайців	Імуногенність і безпека кон'югованої вакцини проти правцевого токсоїду двовалентних менингококів серогруп A і C у здорових дітей Китаю віком від 3 місяців до 5 років: Рандомізоване, сліпе, позитивно контрольоване клінічне дослідження фази III
42	III	Рандомізоване, контрольоване однозасліплене клінічне дослідження для оцінки взаємозамінності вакцин між вакцинами RV5 і RV1 з використанням семи комбінованих програм профілактики ротавірусу	Рандомізоване контрольоване односліпе клінічне дослідження для оцінки взаємозамінності вакцин між вакцинами Rota Vaccine 5 і Rota Vaccine 1 з використанням семи комбінованих програм профілактики ротавірусу: ROTA 1, ROTA 2, ROTA 3, ROTA 4, ROTA 5, ROTA 6, ROTA 7 у немовлят у віці 2, 4 і 6 місяців у Мехіко.
43	III	Дослідження постійності, імуногенності та безпеки вакцини GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Herpes Zoster (HZ) GSK1437173A у дорослих віком ≥ 50 років	Дослідження постійності, імуногенності та безпеки вакцини проти оперізуючого герпесу GSK Biologicals GSK1437173A у дорослих віком 50 років і старше
44	III	Дослідження для оцінки імуногенності та безпеки вакцини GSK1437173A проти оперізуючого герпесу (HZ) GSK Biologicals при одночасному застосуванні з Pneumovax 23™ у дорослих віком від 50 років	Дослідження імуногенності та безпеки вакцини проти оперізуючого герпесу GSK Biologicals GSK1437173A при одночасному застосуванні з Pneumovax 23™ у дорослих віком 50 років і старше

Продовження табл. 2.1

45	III	Дослідження імуногенності та безпеки вакцини GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Herpes Zoster (HZ/su) у дорослих із твердими пухлинами, які отримують хіміотерапію	Сліпе дослідження для оцінки імуногенності та безпеки вакцини проти оперізуючого герпесу GSK Biologicals GSK1437173A у дорослих віком від 18 років із твердими пухлинами, які отримують хіміотерапію
46	IV	Дослідження імуногенності та безпеки вакцини Boostrix™ GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals у вагітних жінок	Дослідження імуногенності та безпеки вакцини dTra Boostrix™ (263855) GSK Biologicals у вагітних жінок
47	IV	Тривале збереження імунітету до гепатиту В у дорослих, вакцинованих вакциною GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Hepatitis B Vaccine (HBV), Engerix-B	Тривала стійкість імунітету до гепатиту В у дорослих, вакцинованих 20-30 років тому Engerix-B
48	IV	Надійна реакція антитіл і цитокінів на вакцину проти гепатиту В серед пацієнтів із хронічним гепатитом С, які не отримували лікування: відкрите контрольне дослідження в Китаї	Надійна реакція антитіл і цитокінів на вакцину проти гепатиту В серед пацієнтів із хронічним гепатитом С, які не отримували лікування: відкрите контрольне дослідження в Китаї
49	IV	Плацебо-контрольоване дослідження для отримання даних, що характеризують клінічні події, фізіологічні та імунні відповіді	Клінічне дослідження для створення набору даних, що характеризують клінічні явища, фізіологічні відповіді та вроджені та адаптивні імунні відповіді після однієї внутрішньом'язової імунізації вакциною проти сезонного грипу Fluad або плацебо у здорових дорослих
50	IV	Вакцина проти грипу з ад'ювантом при трансплантації стовбурових клітин	Рандомізоване контрольоване дослідження, що порівнює вакцину проти грипу з ад'ювантом і без ад'юванту у дорослих реципієнтів алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT)
51	IV	Імуногенність вакцинації проти гепатиту В у ВІЛ-інфікованих дорослих (ВІЛ)	Імуногенність та стійкість високодозової внутрішньом'язової рекомбінантної вакцини проти гепатиту В у ВІЛ-інфікованих дорослих у Китаї
52	IV	Імуногенність вакцинації проти гепатиту В у хворих на гемодіалізі	Імуногенність та персистенція внутрішньом'язової високої дози рекомбінантної вакцини проти гепатиту В у пацієнтів на гемодіалізі в Китаї: багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження

Продовження табл. 2.1

53	IV	Імуногенність вакцинації проти гепатиту В у пацієнтів на підтримуючій терапії метадоном	Імуногенність та персистенція внутрішньом'язової високої дози рекомбінантної вакцини проти гепатиту В у пацієнтів на підтримуючій терапії метадоном у Китаї: рандомізоване контрольоване дослідження
54	IV	Третя доза вакцини Moderna проти COVID-19 у пацієнтів після трансплантації	Рандомізоване, сліпе, контрольоване випробування третьої дози вакцини Moderna проти COVID-19 проти плацебо у реципієнтів трансплантованих твердих органів
55	IV	Щеплення від КЕ (кліщового енцефаліту) хворим на алергію	Щеплення від кліщового енцефаліту у хворих на алергію
56	IV	Безпека та імуногенність трьох сезонних тривалентних вакцин проти грипу у китайських військових	Безпека та імуногенність трьох сезонних тривалентних вакцин проти грипу у китайських військових
57	IV	Імуногенність одночасного введення вакцин проти жовтої лихоманки та кору, паротиту та краснухи (MMR)	Імуногенність одночасного введення вакцин проти жовтої лихоманки та кору, паротиту та краснухи (MMR) у дітей віком до 2 років в Аргентині
58	IV	Дослідження для опису безпеки 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини у дітей віком від 6 до 17 років в Індії	Фаза 4, відкрите, одноручне, багатоцентрове дослідження для опису безпеки 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини дітей віком 6 до 17 років в Індії
59	IV	Дослідження для опису безпеки, переносимості та імуногенності 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини, виготовленої у багатодозових флаконах, при введенні разом із звичайними педіатричними вакцинами здоровим немовлятам в Індії	Фаза 4 рандомізованого відкритого дослідження для опису безпеки, переносимості та імуногенності 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини, виготовленої у багатодозових флаконах, які вводяться із звичайними педіатричними вакцинами здоровим немовлятам в Індії
60	IV	Вплив високодозової чотиривалентної вакцини проти грипу (Eflueda®) порівняно зі стандартною дозою (QIV-SD) у суб'єктів віком 65 років і старше на вроджений імунітет, включаючи експресію генів (INFLUOMICS)	Вплив високодозової чотиривалентної вакцини проти грипу (Eflueda®) порівняно зі стандартною дозою (QIV-SD) у суб'єктів віком 65 років і старше на вроджений імунітет, включаючи експресію генів

Таким чином, були використані методи теоретичного аналізу та узагальнення наукових першоджерел та протоколів та результатів заключних звітів КД вакцин. У ході виконання практичної частини роботи були проаналізовані дані звітів 60 КД (по 15 за кожною з фаз I, II, III, IV).

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ НАУКОВИХ ПІДХОДІВ, ЗАСТОСОВАНИХ У ДИЗАЙНАХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВАКЦИН

3.1. Аналіз наукових підходів до дизайну I фази КД вакцин

За результатами аналізу дизайнів КД I фази, наведених на сайті ClinicalTrials.gov (табл. 2.1; табл. 3.1), нами встановлено, що на цій фазі досліджуються безпека, імуногенність, реактогенність та/або переносимість первинного або бустерного введення вакцин-кандидатів різних типів із залученням здорових людей різних вікових груп. У окремих КД порівнюються різні схеми застосування однієї або різних вакцин (I/4) або вплив окремих факторів на фармакодинаміку вакцини (I/6). КД можуть проводитися зі збільшенням дози (№№ 11, 13). Більшість досліджень є рандомізованими, сліпими, плацебо-контрольованими або ж проводяться у порівнянні з активним референс-препаратом (№ 13).

Таблиця 3.1

Особливості КД I фази

№ з/п	К-сть учасн.	Розподіл	Модель втручання	Засліплення	Дата початку КД	Факт. дата заверш. КД	Країна, кількість МПД
1	62	Ранд.	Паралельне призначення	Потрійне (учасник, медичний працівник, дослідник)	19.11.2013	08.07.2019	США (1)
2	60	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів). Спостерігач засліплений	14.01.2021	30.03.2022	Канада (1)

Продовження табл. 3.1

3	60	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	01.08.2016	13.10.2017	США (1)
4	65	Ранд.	Паралельне призначення ¹	Потрійне (учасник, медичний працівник, дослідник) ²	10.10.2017	09.08.2019	США (2)
5	60	Ранд.	Паралельне призначення	Одиночне (учасник)	14.01.2020	17.06.2020	РФ (1)
6	8	Ранд.	Паралельне призначення. Відкритого типу з таблетками двох розмірів, міченими різними радіоізотопами	Немає (Open Label)	31.03.2017	03.04.2018	США (1)
7	240	Ранд.	Послідовне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	травень 2015	24.05.2018	США (3)
8	33	Ранд.	Призначення одній групі	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів). Спостерігач засліплений	10.05.2013	26.02.2017	США (1)
9	400	Ранд.	Паралельне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	03.10.2020	01.10.2021	РФ (5)
10	60	Не ранд.	Призначення одній групі	Немає (Open Label)	30.03.2015	23.06.2017	Китай (1)
11	204	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	березень 2014	листопад 2015	ПАР (1)

Продовження табл. 3.1

12	40	Не ранд.	Призначення одній групі	Немає (Open Label)	березень 2016	липень 2016	Китай (1)
13	75	Ранд.	Послідовне призначення	Подвійне (учасник, медичний працівник)	22.09.2020	06.04.2022	США (17)
14	65	Ранд.	Паралельне призначення	Одиночне (оцінювач результатів)	лютий 2014	листопад 2015	Гамбія (1)
15	303	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	14.06.2022	03.11.2022	США (6)

¹ - Відповідні зареєстровані суб'єкти будуть рандомізовані в будь-яку групу лікування (LAIV-IV, групи 1, 2 і 3; або IV-IV, групи 4 і 5) в одній послідовності розподілу, стратифіковані за місцем, щоб забезпечити порівняння між дослідницькими групами, наприклад схеми LAIV-IV проти IV-IV (групи 1 проти 4). Групи 1-3 перебуватимуть на стаціонарному лікуванні та отримуватимуть або LAIV, або плацебо у вигляді назальних крапель у дозі 1. Групи 4-5 будуть амбулаторними та отримуватимуть або IV, або плацебо у вигляді ін'єкції в дозі 1.

² - Незасліплений фармацевт підготує Дозу 1 і Дозу 2. Учасники та співробітники дослідження залишатимуться засліпленими для своєї точної групи лікування, але не матимуть засліплення щодо відомостей про загальний розподіл груп (стаціонарних чи амбулаторних).

До цієї стадії зазвичай долучається декілька десятків, рідше декілька сотень суб'єктів (у середньому 115 ± 4 осіб). Розподіл суб'єктів за групами у більшості випадків рандомізований (13 із 15 дизайнів) з паралельним (10 із 15 дизайнів) призначенням вакцини-кандидата і плацебо та/або препарату порівняння.

У 12 із 15 розглянутих дизайнів застосовуються різноманітні варіанти засліплення – одиночне (засліплюється суб'єкт дослідження або оцінювач результатів), подвійне (суб'єкт та дослідник; суб'єкт та медичний працівник), потрійне (суб'єкт, медичний працівник та дослідник) або четверне (суб'єкт, медичний працівник, дослідник та оцінювач результатів); у кожному п'ятому дизайні засліплення не проводиться (Open Label).

Як правило, КД I фази проводяться із залученням одного МПД (9 КД), проте їх може бути і більше – 3, 5, 6 і навіть 17 (1/13). Тривалість КД у

більшості випадків складає від декількох місяців до 2-х років, проте 3 КД були значно більш тривалими – від 3-х до 5 років 8 місяців.

3.2. Оцінка наукових підходів до розробки дизайну II фази КД вакцин

наліз КД II фази за даними сайту ClinicalTrials.gov (табл. 2.1, табл. 3.2), показав, що на цій фазі КД оцінюється безпека, імуногенність, переносимість та ефективність вакцин-кандидатів як на здорових людях, так і на специфічних категоріях, наприклад, у пацієнтів з ослабленим імунітетом на фоні застосування лікарського засобу (№ 24). Більшість досліджень є рандомізованими, сліпими, контрольованими.

Таблиця 3.2.

Особливості КД II фази

№ з/п	К-сть учасн.	Розподіл	Модель втручання	Засліплення	Дата початку КД	Факт. дата заверш. КД	Країна, кількість МПД
16	43	Не ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	травень 2014	вересень 2014	РФ (1)
17	193	Ранд.	Паралельне призначення. Рандомізовано 7 груп	Немає (Open Label)	04.07.2017	20.02.2018	Тайланд (1)
18	399	N/A	Призначення одній групі	Немає (Open Label)	02.08.2021	11.03.2022	Тайвань (1)
19	3575	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів). Спостерігач засліплений	19.08.2014	16.11.2018	Південна Африка, Кенія, Замбія (7)
20	37	Не ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	08.03.2017	16.04.2018	Сінгапур (1)
21	3854	Ранд.	Паралельне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	30.12.2020	29.10.2021	Тайвань, В'єтнам (12)

Продовження табл. 3.2

22	274	N/A	Призначення одній групі	Немає (Open Label)	19.07.2021	12.04.2022	Тайвань (11)
23	399	Ранд.	Паралельне призначення	Потрійне (учасник, медичний працівник, дослідник)	22.07.2021	21.03.2022	Тайвань (5)
24	70	Ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	листопад 2016	червень 2017	Швейцарія (1)
25	88	Ранд.	Паралельне призначення ¹	Подвійне (дослідник, оцінювач результатів) ²	21.08.2017	19.03.2018	Бангладеш (1)
26	850	Ранд.	Паралельне призначення ³	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів) ⁴	22.02.2021	09.09.2022	ЮАР (2)
27	1400	Ранд.	Паралельне призначення	Одиночне (оцінювач результатів)	30.09.2013	08.11.2021	В'єтнам (1)
28	251	Ранд.	Паралельне призначення	Потрійне (учасник, дослідник, оцінювач результатів)	03.12.2018	22.08.2019	Буркіна-Фасо (1)
29	420	Ранд.	Паралельне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	20.05.2021	28.01.2022	Тайвань (4)
30	3854	Ранд.	Паралельне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	30.12.2020	29.10.2021	Тайвань (11), В'єтнам (1)

¹ - Відповідним учасникам буде призначено отримання вакцини Ingovax ACWY та вакцини Quadri Meningo у співвідношенні 1:1 для цільової групи населення згідно з графіком рандомізації. 44 учасники отримають Ingovax ACWY місцевого виробництва, а 44 учасники груп порівняння отримають Quadri Meningo, який виробляє BiO-MeD Private Limited.

² - Оскільки тестовий і порівняльний препарати, використані в цьому клінічному дослідженні, мають різну упаковку у флаконі, подвійний сліпий дизайн не підходить. Дослідники разом із дослідницьким персоналом, залученим до оцінки безпеки та лабораторного аналізу, не матимуть інформації щодо призначеного учаснику лікування. Команда з введення вакцини буде розкрита до списку призначення лікування. Члени групи адміністраторів вакцини не будуть залучені до оцінки безпеки вакцини та лабораторного аналізу.

³ - У дослідженні будуть зараховані немовлята з шести груп, розділені на дві когорти, зараховуючи немовлят при народженні (0-6 днів) або приблизно у віці 6 тижнів. У кожній когорті зареєстровані немовлята будуть рандомізовані на три групи у співвідношенні 6:6:5.

⁴ - Учасники отримують вакцину відповідно до призначеного лікування для групи, до якої його/її було рандомізовано.

Кількість суб'єктів, залучених до фази II, широко варіює – від декількох десятків до декількох тисяч осіб, але є набагато більшою у порівнянні з КД I фази (у середньому 1047 ± 47 осіб). Цей показник часто зумовлений залученням суб'єктів з наявністю специфічних захворювань, імунного статусу, попередньою вакцинацією і т.ін. Розподіл суб'єктів за групами у 11 із 15 розглянутих дизайнів рандомізований з паралельним призначенням вакцини-кандидата і плацебо та/або препарата порівняння, у інших випадках – не рандомізований з паралельним призначенням або з призначенням в одній групі.

У 6 із 15 розглянутих дизайнів досліджень КД II фази засліплення не проводиться (Open Label); в інших випадках застосовуються різноманітні варіанти засліплення учасників КД – подвійне (суб'єкт та дослідник; дослідник та оцінювач результатів), потрійне (суб'єкт, медичний працівник, дослідник; суб'єкт, дослідник, оцінювач результатів) або четверне (суб'єкт, медичний працівник, дослідник та оцінювач результатів).

КД II фази можуть проводитися на базі одного центру або бути багатоцентровими (до 12 центрів); у порівнянні з дослідженнями I фази частка багатоцентрових багаторегіональних досліджень вища. Тривалість КД II фази зазвичай складає від декількох місяців до року, проте окремі дослідження тривають понад 4 (№ 19) або навіть понад 8 (№ 27) років.

3.3. Дослідження наукових підходів до дизайну III фази КД вакцин

За результатами аналізу дизайнів КД III фази, наведених на сайті ClinicalTrials.gov (табл. 2.1; табл. 3.3), нами встановлено основні їх характеристики. На цій фазі проводиться вивчення ефективності (в т.ч. порівняльні), переносимості, реактогенності, безпеки та імуногенності вакцин. Також на цій фазі може вивчатися міжсерійна однорідність (№№ 34, 38) або

взаємозамінності вакцин та програм вакцинацій (№ 42). До КД на цій фазі можуть залучатися як здорові люди, так і пацієнти зі специфічними захворюваннями або статусами, які належать до різних вікових груп. Більшість досліджень цієї фази є рандомізованими, сліпими, плацебо- або активно контрольованими.

Таблиця 3.3.

Особливості КД III фази

№ з/п	К-сть учасн.	Розподіл	Модель втручання	Засліплення	Дата початку КД	Факт. дата за-верш. КД	Країна, кількість МПД
31	900	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	жовтень 2013	листопад 2013	Японія (2)
32	40	Ранд.	Паралельне призначення. Проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване.	Подвійне (учасник, дослідник)	25.06.2018	27.07.2018	РФ (1)
33	207	Ранд.	Паралельне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	23.01.2020	26.07.2021	РФ (5)
34	2838	Ранд.	Паралельне призначення	Потрійне (учасник, дослідник, оцінювач результатів)	14.12.2017	01.10.2019	США (26)
35	88	Ранд.	Паралельне призначення ¹	Подвійне (дослідник, оцінювач результатів) ²	21.08.2017	19.03.2018	Бангладеш (1)
36	23	N/A	Призначення одній групі	Немає (Open Label)	25.05.2018	05.09.2019	Канада (1)
37	1610	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	24.04.2017	25.10.2022	США (68)

Продовження табл. 3.3

38	3596	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	квітень 2013	квітень 2015	США (99)
39	1800	Ранд.	Паралельне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	10.09.2017	22.02.2019	Китай (?)
40	50	Не ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	22.03.2013	25.02.2015	США (3)
41	1950	Ранд.	Паралельне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	12.05.2016	06.09.2018	Китай
42	1498	Ранд.	Перехресне призначення	Одиночне (учасник)	Листопад 2013	Листопад 2017	Мексика (1)
43	651	Ранд.	Паралельне призначення	Потрійне (учасник, медичний працівник, дослідник)	13.08.2014	25.04.2016	США, Бельгія, Канада (8)
44	865	Ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	05.03.2014	17.06.2016	США, Канада, Естонія (9)
45	237	Ранд.	Паралельне призначення	Потрійне (учасник, медичний працівник, оцінювач результатів)	06.03.2013	20.05.2016	Канада, Чехія, Франція, Південна Корея (28)

¹ - Відповідним учасникам буде призначено отримання вакцини Ingovax ACWY і вакцини Quadri Meningo у співвідношенні 1:1 для цільової групи населення згідно з графіком рандомізації. 44 учасники отримають Ingovax ACWY місцевого виробництва, а 44 учасники груп порівняння отримають Quadri Meningo, який виробляє BiO-MeD Private Limited.

² - Оскільки тестовий і порівняльний препарати, використані в цьому клінічному дослідженні, мають різну упаковку у флаконі, подвійний сліпий дизайн не підходить. Дослідники разом із дослідницьким персоналом, залученим до оцінки безпеки та лабораторного аналізу, не матимуть інформації щодо призначеного учаснику лікування. Команда з введення вакцини буде розкрита до списку призначення лікування. Члени групи адміністраторів вакцини не будуть залучені до оцінки безпеки вакцини та лабораторного аналізу.

Кількість суб'єктів, залучених до III стадії КД, варіює від декількох десятків до декількох тисяч (у середньому 1090 ± 36 осіб), що також зумовлено залученням осіб із специфічним статусом. Розподіл суб'єктів за групами у 80% випадків (12 КД із 15) рандомізований з паралельним призначенням вакцини-кандидата і плацебо та/або препарату порівняння, у

інших випадках – рандомізований із перехресним призначенням, не рандомізований з паралельним призначенням або з призначенням в одній групі.

У переважній більшості розглянутих дизайнів КД III фази (80%) застосовуються різноманітні варіанти засліплення – подвійне (суб'єкт та дослідник; дослідник та оцінювач результатів), потрійне (суб'єкт, дослідник, оцінювач результатів; суб'єкт, медичний працівник, оцінювач результатів) або четверне (суб'єкт, медичний працівник, дослідник та оцінювач результатів); у 20% досліджень засліплення не проводиться (Open Label).

КД III фази у більшості випадків є багатоцентровими (до 99 МПД). Тривалість КД III фази складає від кількох місяців до 2-х років, і лише в одному з розглянутих випадків сягнула 5,5 років (№ 37).

3.4. Розгляд підходів до дизайну IV фази КД вакцин

За результатами аналізу КД IV фази, наведених на сайті ClinicalTrials.gov (табл. 2.1; табл. 3.4), ми встановили, що предметом цих досліджень виступають безпека (наявність рідкісних побічних ефектів), імуногенність, переносимість, ефективність та/або дієвість вакцин, а також довготривала стійкість імунітету після вакцинації. До досліджень залучаються як здорові суб'єкти, так і особи з певними захворюваннями (№№ 48, 51, 55), соціальним статусом (№ 56), вагітні (№ 46), ті, що приймають певні лікарські засоби (№ 53), пацієнти після трансплантації (№№ 50, 54) і т.ін.

Кількість залучених до цієї стадії КД суб'єктів, як правило, складає декілька сотень (у середньому 265 ± 7 осіб). Розподіл суб'єктів за групами у 10 із 15 розглянутих випадків рандомізований з паралельним призначенням вакцини-кандидата і плацебо та/або препарата порівняння, також може бути рандомізований з перехресним призначенням або не рандомізований з паралельним призначенням або з призначенням в одній групі.

Особливості КД IV фази

№ з/п	К-сть учасн.	Розподіл	Модель втручання	Засліплення	Дата початку КД	Факт. дата заверш. КД	Країна, кількість МПД
46	688	Ранд.	Перехресне призначення	Потрійне (учасник, медичний працівник, оцінювач результатів)	14.10.2015	24.10.2017	Австралія, Канада, Чехія (35 центрів)
47	106	N/A	Призначення одній групі	Немає (Open Label)	11.10.2016	01.05.2017	Бельгія, Канада (4 центри)
48	300	Не ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	червень 2013	січень 2015	Китай
49	240	Ранд.	Паралельне призначення	Потрійне (учасник, медичний працівник, дослідник)	02.10.2014	01.08.2016	Бельгія (1 центр)
50	73	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	жовтень 2015	серпень 2016	Канада (1 центр)
51	182	Ранд.	Паралельне призначення	Потрійне (учасник, медичний працівник, оцінювач результатів)	жовтень 2014	липень 2018	Китай
52	352	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	грудень 2014	липень 2018	Китай

Продовження табл. 3.4

53	196	Ранд.	Паралельне призначення	Четверне (учасник, медичний працівник, дослідник, оцінювач результатів)	жовтень 2014	травень 2018	Китай
54	120	Ранд.	Паралельне призначення. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження	Подвійне (учасник, медичний працівник)	25.05.2021	30.08.2021	Канада (2)
55	119	Не ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	вересень 2013	вересень 2016	Австрія (1)
56	292	Ранд.	Паралельне призначення	Подвійне (учасник, дослідник)	жовтень 2014	квітень 2015	Китай (1)
57	851	Ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	23.11.2015	30.06.2018	Аргентина (4)
58	100	N/A	Призначення одній групі	Немає (Open Label)	14.12.2018	17.04.2019	Індія (4)
59	301	Ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	31.05.2018	20.12.2019	Індія (7)
60	60	Ранд.	Паралельне призначення	Немає (Open Label)	15.11.2021	21.07.2022	Франція (2)

У 8 із 15 проаналізованих КД IV фази застосовуються різноманітні варіанти засліплення учасників – подвійне (суб'єкт та медичний працівник), потрійне (суб'єкт, медичний працівник, дослідник; суб'єкт, дослідник, оцінювач результатів) або четверне (суб'єкт, медичний працівник, дослідник та оцінювач результатів); у 7 дослідженнях засліплення не проводиться (Open Label).

КД IV фази можуть бути одно- або багатоцентровими (до декількох десятків центрів). Їх тривалість складає від декількох місяців до 4-х років.

Висновки до розділу 3

1. За підсумками аналізу 15 КД I фази встановлено, що на цій фазі досліджуються безпека, імуногенність, реактогенність та/або переносимість вакцин-кандидатів різних типів із залученням здорових людей різних вікових груп. Більшість досліджень є рандомізованими, сліпими, плацебо-контрольованими. До цієї стадії зазвичай долучається декілька десятків або сотень суб'єктів. Розподіл суб'єктів за групами у більшості випадків рандомізований з паралельним призначенням вакцини-кандидата і плацебо та/або препарату порівняння. Тривалість цієї фази КД складає від декількох місяців до 2-х років.

2. Аналіз результатів КД II фази демонструють, що на цій фазі оцінюється безпека, імуногенність, переносимість та ефективність вакцин-кандидатів як на здорових людях, так і на специфічних категоріях пацієнтів. Більшість досліджень є рандомізованими, сліпими, контрольованими. Кількість суб'єктів, залучених до фази II, варіює від десятків до тисяч осіб. Розподіл суб'єктів за групами у більшості розглянутих дизайнів рандомізований з паралельним призначенням вакцини-кандидата і плацебо та/або препарату порівняння. Тривалість КД II фази зазвичай складає від декількох місяців до року.

3. За результатами аналізу дизайнів КД III фази можна резюмувати, що на цій фазі проводиться вивчення ефективності, переносимості, реактогенності, безпеки та імуногенності вакцин, а також міжсерійна однорідність. До КД III фази залучаються як здорові люди, так і пацієнти зі специфічними захворюваннями або статусами, які належать до різних вікових груп. Більшість досліджень цієї фази є рандомізованими, сліпими, контрольованими. Кількість суб'єктів – від декількох десятків до декількох тисяч. Розподіл суб'єктів – переважно рандомізований з паралельним призначенням вакцини-кандидата і плацебо та/або препарату порівняння. КД III фази у більшості випадків є багатоцентровими, їх тривалість складає від кількох місяців до 2-х років.

4. Предметом КД IV фази є безпека (наявність рідкісних побічних ефектів), імуногенність, переносимість, ефективність та/або дієвість вакцин, а також довготривала стійкість імунітету після вакцинації. До КД залучаються як здорові суб'єкти, так і особи з певними супутніми захворюваннями, ті, що приймають певні лікарські засоби, пацієнти після трансплантації і т.ін. Кількість залучених суб'єктів – декілька сотень осіб. Розподіл суб'єктів за групами – переважно рандомізований з паралельним призначенням вакцини-кандидата і плацебо та/або препарата порівняння. КД IV фази тривають від декількох місяців до 4-х років.

ВИСНОВКИ

1. Вакцинація є одним із найефективніших засобів профілактики багатьох інфекційних хвороб серед населення. За даними ВООЗ, імунізація рятує 3 млн. життів щороку, і ще 1,5 млн. смертей можна уникнути, якщо глобальне охоплення вакцинацією покращиться. Планується, що нові вакцини, які буде розроблено в найближчих 5-10 років, зможуть запобігти загибелі ще 8 мільйонів людей на рік.

2. Розробка нової вакцини є результатом тривалого процесу, що складається з кількох етапів. На всіх етапах розвитку пріоритетом є безпека нового ЛЗ. Початкова фаза дослідження триває 1-5 років і супроводжується фазою клінічної та фармацевтичної розробки (доклінічне та клінічне долідження), яка може тривати в середньому від 15 до 20 років до отримання ліцензії.

3. Метою доклінічного дослідження безпеки вакцини є оцінка фармакологічних і токсикологічних ефектів нової вакцини до початку КД. Після вибору перспективної вакцини-кандидата за результатами доклінічних досліджень вона проходить кілька етапів КД не тільки до, а й після ліцензування. Метою I фази КД вакцин є отримання всебічної інформації щодо безпеки та спостереження за імунною відповіддю. Фаза II КД спрямована на надання додаткової інформації про безпеку та імуногенність. Метою КД III фази є оцінка безпеки та ефективності вакцини-кандидата у великій когорті населення. КД IV фази передбачає постійний довгостроковий моніторинг безпеки, ефективності та дієвості вакцини.

4. Опрацювання результатів 60 КД (протоколів та заключних звітів КД тощо) різних фаз КД вакцин (по 15 КД для I, II, III та IV) дозволило визначити особливості дизайнів КД, які є характерними для кожної фази та узгоджуються з основним завданням певної фази КД щодо вивчення тієї чи іншої властивості вакцини. Визначено основні показники, які досліджується на кожній фазі КД вакцин, їх характерні відмінності, тип та кількість залучених суб'єктів, особливості рандомізації та «засліплення», проаналізовано тривалість цих КД.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб».
2. Закон України «Про лікарські засоби».
3. Імунологія: підручник / Л. В. Кузнецова, В. Д. Бабаджан, Н. В. Харченко та ін. — Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013.- 565 с.
4. 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 23 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
5. 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.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.7:2020 Лікарські засоби. Керівництво щодо клінічної оцінки вакцин / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Київ, МОЗ України, 2020.
7. Фармацевтична енциклопедія
<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
8. Alliance, G. Advocacy for Immunization: How to generate and maintain support for vaccination programs.
9. Amanna, I. J.; Slifka, Mark K. (2018). Successful Vaccines. Current Topics in Microbiology and Immunology. Vol. 428. Springer International Publishing. pp. 1–30.
10. Artaud, C., Kara, L., and Launay, O. (2019). Vaccine development: From preclinical studies to phase 1/2 clinical trials. *Methods Mol. Biol.* 2013, 165–176.
11. Clem, A. S (2011). Fundamentals of Vaccine Immunology. *Journal of Global Infectious Diseases.* 3 (1): 73–78.

12. CPMP/EWP/1776/99 Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials – July 2010.
13. Different Types of Vaccines | History of Vaccines. Режим доступа: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/what-do-vaccines-do/different-types-vaccines>.
14. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1. Guideline on clinical evaluation of vaccines – April 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf.
15. Forster R. (2012) Study designs for the nonclinical safety testing of new vaccine products. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 66:1–7.
16. Garcia Bengoa, M. The process of designing and testing a vaccine, <https://www.vaccineurope.eu/about-vaccines/how-are-vaccines-developed>.
17. Gouglas D., Thanh Le T., Henderson K. et al. (2018). Estimating the cost of vaccine development against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. *Lancet Glob. Heal.* 6, e1386–e1396.
18. Grassly, N. C. (5 August 2013). The final stages of the global eradication of poliomyelitis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 368 (1623): 20120140.
19. Lebron J.A., Wolf J.J., Kaplanski C.V. et al. (2005). Ensuring the quality, potency and safety of vaccines during preclinical development. *Expert Rev Vaccines* 46:855–866.
20. Liu M., Li Q., Lin J. et al. Innovative trial designs and analyses for vaccine clinical development. *Contemporary Clinical Trials* 100 (2021) 106225.
21. Maglione M.A., Das L., Raaen L. et al. (August 2014). Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics.* 134 (2): 325–337.
22. Maslow, J.N. (2019). *Human Vaccines & Immunotherapeutics Challenges and solutions in the development of vaccines against emerging and neglected infectious diseases.*

23. Metz B., Van Dobbelstee G. D., Van Els C. et al. (2009). Quality-control issues and approaches in vaccine development. *Expert Rev. Vaccines* 8, 227–238.
24. Prescott M.J., Lidster K. (2017) Improving quality of science through better animal welfare: the NC3Rs strategy. *Lab. Anim.* 46:152–156.
25. Pronker E.S., Weenen T.C., Commandeur H. et al. (2013). Risk in Vaccine Research and Development Quantified. *PLoS One* 8, 57755.
26. Reda S. M., Cant A. J. (May 2015). The importance of vaccination and immunoglobulin treatment for patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) - World PI Week April 22-29, 2015: FORUM. *European Journal of Immunology.* 45 (5): 1285–1286.
27. Silverstein, Arthur M. (2009). *A History of Immunology* (2nd ed.). Academic Press. p. 293.
28. Step 3: Clinical Research | FDA. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>.
29. Stern AM, Markel H (2005). The history of vaccines and immunization: familiar patterns, unew challenges. *Health Affairs.* 24 (3): 611–621.
30. The History of Vaccines. Vaccine Development, Testing, and Regulation, <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>.
31. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1999) Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological / biological products, Q6B.
32. Understanding mRNA COVID-19 Vaccines. Centers for Disease Control and Prevention. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>.
33. Vaccines Europe. How are vaccines developed, <https://www.vaccineseurope.eu/about-vaccines/how-are-vaccines-developed>.

34. Vaccines.gov. Vaccines Safety,
<https://www.vaccines.gov/basics/safety>.
35. World Health Organization. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. World Health Organization, Geneva, 2003.
36. World Health Organization, Global Vaccine Action Plan 2011-2020. Archived 2014-04-14 at the Wayback Machine Geneva, 2012.
37. World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations,
https://www.who.int/biologicals/publications/clinical_guidelines_ecbs_2001.pdf?ua=1.
38. World Health Organization. How are vaccines developed and tested?
<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?>

ДОДАТКИ

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
ІІІ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

7-8 грудня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

УДК 615.1

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М.
Укладачі: Сурікова І. О., Боднар Л. А., Григорів Г. В. Литкін Д. В.

Youth Pharmacy Science: матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (7-8 грудня 2022 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2022. – 560 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Youth Pharmacy Science», які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії, соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоєкономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; інформаційних та освітніх технологій у фармації та медицині; суспільствознавства; філології.

УДК 615.1

© НФаУ, 2022

терапії хворим з коморбідною патологією повинен базуватись передусім на принципах безпеки і передбачати як обмежену кількість препаратів, так і ретельне дотримання пацієнтом призначеного лікування.

Отже, цілісний підхід до розуміння сутності здоров'я та суміжних з ним понять, дозволяє більш адекватно й продуктивно їх розглянути з точки зору приросту міждисциплінарних наукових знань, що дозволяє розробляти стратегію і тактику здоров'язбереження людини в сучасних екологічних і соціально-економічних умовах.

НАУКОВІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ДИЗАЙНУ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВАКЦИН

Очкур О. В., Сахарова Т. С.

Науковий керівник: Безугла Н. П.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

alex.o4kur@gmail.com

Вступ. Вакцинація є одним із найефективніших засобів профілактики багатьох інфекційних хвороб серед населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), імунізація рятує 3 млн. життів щороку, і ще 1,5 млн. смертей можна уникнути, якщо глобальне охоплення вакцинацією покращиться. Вакцини призначені для використання у здорових людей (мається на увазі саме ще до процесу інфікування), щоб запобігти захворюванням, і з цієї причини вони відрізняються від звичайних ліків, які спрямовані на лікування наявного патологічного стану і є ефективним та потужним заходом профілактичної медицини. Безпека є ключовою вимогою для вакцин, і з цієї причини клінічні дослідження (КД) вакцин мають продемонструвати, що вакцина є безпечною та ефективною для запобігання захворюванню. Безпека вакцин постійно контролюється після того, як вони рекомендовані до використання, такими організаціями, як Європейське агентство з лікарських засобів (EMA), Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA), Центри контролю та профілактики захворювань (CDC) та інші регуляторні органи, агентства та національні інститути громадського здоров'я.

Мета дослідження. Метою нашого дослідження став огляд та узагальнення інформації щодо сучасних наукових підходів до розробки дизайну КД вакцин.

Матеріали та методи. У ході дослідження нами були використані методи теоретичного аналізу та узагальнення наукових першоджерел та клінічних настанов, протоколів та результатів заключних звітів КД вакцин.

Результати дослідження. КД вакцин — це дослідження на людях, метою якого є вивчення або підтвердження клінічних, фармакологічних або імунологічних ефектів вакцини для встановлення безпеки та/або ефективності вакцини. Після вибору перспективної вакцини-кандидата за результатами доклінічних досліджень вона проходить кілька етапів КД до та після ліцензування. При розробці дизайну КД необхідно переконатися, що КД сплановано правильно, щоб відповісти на конкретні першочергові питання. Крім того, КД має проводитися відповідно до принципів Належної клінічної практики (GCP) та з дотриманням всіх етично-правових аспектів: мінімізація ризику для учасників випробування, захист

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

учасників, інформована згода, дотримання затвердженого протоколу дослідження та забезпечення цілісності даних. Отже, дизайн КД вакцини має включати принципи та застосування GCP, план дослідження, документацію, нормативні вимоги, якість даних та аспекти безпеки.

Перш ніж потрапити на етап КД, вакцини-кандидати проходять тривалу і ретельну доклінічну оцінку. Перед початком КД вакцин відповідний регуляторний орган, наприклад, ЕМА в Європі або FDA у США, переглядає доклінічні дані та план КД. Спонсор, який подає заявку, описує процеси виробництва та тестування, а також докладно описує запропоноване КД, яке має бути схвалено регуляторним органом до початку КД. Дизайн КД нової вакцини-кандидата має відповідати всім вимогам відповідних рекомендацій ЕМА, FDA та ВООЗ.

Метою I фази КД вакцин є отримання всебічної інформації щодо безпеки та спостереження за імунною відповіддю. Це КД може проводитись із збільшенням дози, що означає, що суб'єкти отримують одноразові зростаючі дози препарату; зазвичай цей етап КД є плацебоконтрольованим. У КД беруть включують 20-80 здорових суб'єктів. Збільшення дози припиняють при досягненні максимальної переносимості. Найкраща доза – це найнижча доза, яка дає відповідну імунну відповідь із прийнятним профілем безпеки. Період спостереження після введення останньої дози може тривати до 1 року. Приблизно 70% вакцин мають перспективу та висуваються до подальшого вивчення на наступній фазі КД.

Фаза II КД спрямована на надання додаткової інформації про безпеку та імуногенність. Дослідження фази II є більш масштабними і потребують для отримання статистично значущих результатів вибірку даних декількох сотень суб'єктів. КД II фази, зазвичай, поділяються на декілька етапів: метою КД IIa є оцінка імунної відповіді, особливості дозування (кратність, схема), а при проведенні КД IIb фази оцінюють ефективність вакцини-кандидата перед початком складного етапу КД – III фази. КД IIb фази вимагають тривалого періоду спостереження. За оцінками FDA, на цьому етапі лише одна третина вакцин-кандидатів зазвичай переходить до наступної фази.

Метою КД III фази є оцінка безпеки та ефективності вакцини-кандидата у великій когорті населення. Ця фаза вимагає від тисяч до десятків тисяч здорових добровольців для виявлення потенційно рідкісних побічних ефектів і може тривати до 4 років. Подібно до КД II фази, дизайн цієї фази передбачає широкомасштабність, рандомізацію та використання плацебо (подвійне сліпе). Ефективність вакцин визначається шляхом оцінки здатності вакцини-кандидата запобігати зараженню збудником, запобігати захворюванню та викликати імунну відповідь на збудника. У разі виникнення непередбачуваних серйозних побічних реакцій/ побічних явищ (суб'єкти КД наражаються на значний ризик) та / або якщо відповідної інформації бракує, регулюючий орган може призупинити КД або припинити КД. Приблизно лише 25–30% вакцин-кандидатів за результатами фази III схвалюються та переходять до фази IV.

У разі успішності III фази КД розробник вакцини може подати заявку на отримання ліцензії до відповідного регуляторного органу, який ретельно оцінить усі необхідні дані та проінспектує виробничі потужності Спонсора. Після того, як буде доведено, що препарат є ефективним і безпечним, маркування є наступним кроком, під час якого інформація про призначення уточнюється, а розробник визначає основу для схвалення та спосіб правильного використання та введення вакцини.

КД IV фази проводяться після того, як вакцину-кандидата буде схвалено для широкого медичного використання. Саме ця фаза КД передбачає постійний довгостроковий моніторинг

безпеки, ефективності вакцини, а, окрім того, ретельний контроль її виробництва. Після введення вакцини в національну програму імунізації триває ретельний моніторинг для виявлення будь-яких неочікуваних побічних ефектів і подальшої оцінки ефективності під час звичайного використання у великій популяції. Моніторинг ефективності та безпеки вакцини та виробничої ділянки має тривати доти, доки виробник має ліцензію на продукт. Будь-які потенційні проблеми чи побічні ефекти, про які повідомляють регуляторним органам медичні працівники або окремі споживачі, ретельно оцінюються незалежною консультативною групою експертів з безпеки вакцин, і в результаті цього програми імунізації можуть змінитися.

Висновки. За результатами узагальнення даних наукових першоджерел та протоколів КД, заключних звітів КД та періодичних звітів, відповідних клінічних настанов встановлено, що при розробці дизайну КД вакцин ключовою вимогою є їх безпека. КД з дослідження вакцин має бути спланованим таким чином, аби з високим ступенем доказовості отримати відповідь на його першочергові цілі. Відмінною рисою цих КД (дослідження вакцин) є їх призначення для профілактичної терапії та можливість використання у багатьох верств населення із врахуванням їх індивідуальних особливостей (супутня патологія, супутня терапія, обтяжений анамнез тощо). Обов'язковою умовою проведення є суворе дотримання принципів Належної клінічної практики та етично-правових норм, відповідність діючому законодавству.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАХОДІВ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗАХИСТУ ПРАВ СУБ'ЄКТІВ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЧЕРЕЗ ІНСТИТУЦІЮ СТРАХУВАННЯ

Петровська І. Н., Жулай Т. С.

Науковий керівник: Безугла Н. П.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

vlkifnvs@gmail.com

Вступ. Клінічні дослідження лікарських засобів (КД ЛЗ) – це один із найбільш важливих та вагомих етапів створення ЛЗ, але, при цьому, він є найбільш уразливим з точки зору можливих ризиків для суб'єкта КД (пацієнта-учасника КД). Саме людина (її життя, стан здоров'я та благополуччя) є найвищою цінністю для суспільства; інтереси суспільства і науки не можуть превалювати над інтересами кожної людини. Участь пацієнта в КД завжди супроводжується деякими аспектами невизначеності та непередбачуваності (розвиток побічних реакцій та/ або побічних явищ, неефективність лікування (як наслідок – прогресування захворювання) тощо), а, отже, наявністю певних ризиків для суб'єкта КД. Захист основних прав пацієнта-учасника КД є першочерговою задачею не лише етичних, а й правових аспектів захисту його прав. Вже на етапі планування та організації КД саме захисту прав суб'єкта КД відводиться багато уваги та розробляються відповідні заходи. Одним із важливих механізмів реалізації цього захисту є застосування інституції страхування. Страхування суб'єктів КД є обов'язковою умовою проведення КД згідно вимог Належної клінічної практики (GCP) та національного законодавства країн.

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Шеремет Н. М.; Н. к.: Морозенко Д. В.	354
Шеремет Н. М.; Н. к.: Морозенко Д. В.	355
Шеремет Н. М.; Н. к.: Вашик Є. В.	356

СЕКЦІЯ 11. КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ
CLINICAL PHARMACY

Безугла Н. П., Отрішко І. А., Приступа Є. В.; Н. к.: Жулай Т. С.	359
Васильченко В. С.; Н. к.: Журавель І. О.	360
Воронянська Н. В.; Н. к.: Андреева О. О.	361
Донченко М. Л., Андреева О. О.; Н. к.: Давішня Н. В.	362
Жулай Т. С., Давішня Н. В., Калубенко М. О.; Н. к.: Отрішко І. А.	365
Заїка О. В., Шебеко С. К.	366
Колодезна Т. Ю., Давішня Н. В., Литвин Т. Д.; Н. к.: Отрішко І. А.	367
Кондратенко Д. Я.; Н. к.: Ветрова К. В.	369
Луцак І. В.; Н. к.: Безугла Н. П.	370
Мала О. Д.; Н. к.: Журавель І. О.	371
Матвеева Д. Ю., Отрішко І. А.; Н. к.: Давішня Н. В.	374
Мірза Д. В.; Н. к.: Ветрова К. В.	375
Найчук А. А. Колодезна Т. Ю.; Н. к.: Давішня Н. В.	377
Отрішко І. А., Андреева О. О., Савченко Т. О.; Н. к.: Ткаченко К. М.	378
Очкур О. В., Сахарова Т. С.; Н. к.: Безугла Н. П.	380
Петровська І. Н., Жулай Т. С.; Н. к.: Безугла Н. П.	382
Петровська О. І.; Н. к.: Місюрьова С. В.	383
Сівцева А. В., Отрішко І. А.; Н. к.: Давішня Н. В.	385
Ткаченко К. М., Давішня Н. В., Кушнір А. Є.; Н. к.: Отрішко І. А.	387
Derkach O., Kolodyezna T., Davishnia N.	389
Kolodyezna T. Yu., Pestierieva L. V., Davishnia N. V.	390
Rysanko R. R.; S. s.: Tymchenko Yu. V.	391

СЕКЦІЯ 12. СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ФАРМАЦІЇ
SOCIO-ECONOMIC RESEARCH IN PHARMACY

Бойко Я. О.; Н. к.: Терещенко Л. В.	394
Болобан А. К.; Н. к.: Лебедін А. М.	395
Карнаух Д. В.; Н. к.: Сурікова І. О.	396
Ковтун Є. Ю.; Н. к.: Волкова А. В.	398
Мала О. Д.; Н. к.: Криський О. С.	399
Семотюк М. В.; Н. к.: Гавриш Н. Б.	401
Терещенко Л. В., Рогожина Т. А.; Н. к.: Корж Ю. В.	402



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

СЕРТИФІКАТ



Цим засвідчується, що

**Очкур О. В.,
Сахарова Т. С.**

**Науковий керівник:
Безугла Н. П.**

брав(ла) участь у роботі III Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**



Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна

Додаток Б



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ І СТУПЕНЯ

нагороджується

**Очкур
Олександр**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
клінічної фармакології та
клінічної фармації

III Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



Ректор НФаУ
д. фарм. н., проф



Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.,
м. Харків, Україна

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма клінічні дослідження

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. завідувача
кафедри
клінічної
фармакології та
клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА
«02» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Олександра ОЧКУРА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Наукові підходи до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин»
керівник кваліфікаційної роботи: Наталія БЕЗУГЛА, к.мед.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: опрацювання наукових підходів до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин на різних етапах їх клінічного вивчення.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): дослідити роль вакцин та підходи до вакцинації у системі охорони здоров'я населення у світі; охарактеризувати етапи розробки вакцин, їх доклінічних та клінічних досліджень; проаналізувати загальні наукові підходи до дизайну КД вакцин; провести аналіз сучасних наукових підходів, застосованих у дизайнах КД вакцин, на основі отриманих результатів КД, що висвітлені у відповідних заключних звітах.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 7, рисунків – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Наталія БЕЗУГЛА, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022	02.09.2022
2	Наталія БЕЗУГЛА, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022	02.09.2022
3	Наталія БЕЗУГЛА, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022	02.09.2022

7. Дата видачі завдання: «02» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Аналіз наукових першоджерел за темою роботи	Вересень 2022 р.	виконано
2.	Виконання власних досліджень	Жовтень – листопад 2022 р.	виконано
3.	Оформлення роботи та підготовка до захисту	Грудень 2022 р. – січень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Олександр ОЧКУР

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Наталія БЕЗУГЛА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
19.	Очкур Олександр Васильович	Наукові підходи до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин	Scientific approaches to design development of vaccine clinical trials	доц. Безугла Н.П.	проф. Попов С.Б.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____ О.І. Набока



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 111291 від «25» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Очкура Олександра Васильовича, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Наукові підходи до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин / Scientific approaches to design development of vaccine clinical trials», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

0%

13%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Олександра ОЧКУРА

на тему: «Наукові підходи до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин».

Актуальність теми. Вакцини є ефективним та потужним заходом профілактичної медицини і призначені для використання у здорових людей, щоб запобігти інфекційним захворюванням, і цим вони відрізняються від лікарських засобів (ЛЗ), які спрямовані на лікування наявного патологічного стану. З огляду на це, клінічні дослідження (КД) вакцин мають деякі специфічні відмінності (кінцеві крапки, критерії ефективності та переносимості, терміни лікування та дозування, оцінка результату лікування тощо), Розробка дизайну КД вакцин – складний, трудомісткий, відповідальний процес, від якого залежить кінцевий результат КД та подальше право вакцини на існування; цей процес має ґрунтуватися на сучасних наукових засадах.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведено комплексний аналіз даних щодо дизайну I-IV фази КД вакцин, які були проведені протягом останніх 10 років. Отримані дані цілком обґрунтовані та можуть бути у нагоді в подальшому при розробці протоколів КД нових вакцин.

Оцінка роботи. Матеріал кваліфікаційної роботи викладено методично правильно, послідовно, логічно, що свідчить про вміння автора аналізувати наукові першоджерела, застосовувати методики аналізу результатів КД, узагальнювати літературні дані та результати власних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Отримані результати досліджень за актуальністю, науковим та практичним значенням відповідають вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, тому представлена робота може бути рекомендована до публічного захисту у Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

Наталія БЕЗУГЛА

«09» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Олександра ОЧКУРА

**на тему: «Наукові підходи до розробки дизайну клінічних досліджень
вакцин».**

Актуальність теми. Вакцинація є одним із найефективніших засобів профілактики інфекційних захворювань серед населення, ефективним та потужним інструментом сучасної медицини, призначеним для використання у здорових людей для профілактики інфекційних захворювань. Тому наукові підходи до розробки дизайнів клінічних досліджень (КД) вакцин мають суттєві специфічні особливості, що і обумовлює актуальність обраної теми кваліфікаційної роботи.

Теоретичний рівень роботи. Здобувачем вищої освіти оброблена велика кількість наукової літератури на досить високому теоретичному рівні. Зміст роботи повністю відповідає поставленому завданню. За темою роботи опубліковано 1 тези доповідей.

Пропозиції автора з теми дослідження. Здобувачем вищої освіти описано роль вакцин та підходи до вакцинації у системі охорони здоров'я населення; охарактеризовано етапи розробки вакцин, особливості їх доклінічних та КД; проведено аналіз сучасних наукових підходів, застосованих у КД вакцин.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведено комплексний аналіз даних 60 КД вакцин I-IV фази, проведених протягом останніх 10 років. Отримані результати цілком обґрунтовані та можуть бути використані в подальшому при розробці нових КД з вивчення вакцин.

Недоліки роботи. Серед недоліків можна відмітити неточні вислови, які не впливають на наукову та практичну цінність роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Матеріал кваліфікаційної роботи викладено послідовно і систематично, що вказує на вміння автора застосовувати вибірково аналіз наукових першоджерел і критично їх узагальнювати. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам, які висувають до магістерських робіт, і може бути представленою до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____

проф. Сергій ПОПОВ

«16» грудня 2022 р.

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №6

Засідання кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації

Національний фармацевтичний університет

м. Харків

«20» грудня 2022 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Наукові підходи до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин» / «Scientific approaches to design development of vaccine clinical trials»**

здобувача вищої освіти 2 курсу, спеціальності – 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми – Клінічні дослідження, заочної форми навчання, НФаУ 2023 року випуску

Очкур Олександр Васильович

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, к.мед.н., доцент Безугла Н.П.

Рецензент: лікар внутрішньої медицини Клініко-діагностичного центру НФаУ, д.мед.н., професор Попов С.Б.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

В.о. зав. кафедри, професор Т.С. Сахарова; професор В.А. Мороз; доцент С.К. Шебеко; доцент О.О. Андреева; доцент Н.П. Безугла; доцент В.В. Пропіснова; доцент С.В. Місюрнова; доцент І.А. Отрішко; доцент О.О. Тарасенко; асистент К.М. Ткаченко; асистент С.М. Зімін; асистент Т.С. Жулай; асистент Н.В. Давішня; асистент Т.Ю. Колодезна; асистент К.В. Ветрова; асистент Ю.В. Тимченко

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти

Очкур Олександр Васильович

прізвище, ім'я та по батькові

На тему: «Наукові підходи до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин» / «Scientific approaches to design development of vaccine clinical trials»

В.о. завідувача кафедри _____
(підпис)

Тетяна САХАРОВА

Секретар _____

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Олександр ОЧКУР до захисту кваліфікаційної роботи за галузю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Клінічні дослідження на тему: «Наукові підходи до розробки дизайну клінічних досліджень вакцин»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Олександр ОЧКУР успішно виконав поставлені завдання, засвоїв роботу з науковими першоджерелами.

Отримані результати досліджень за актуальністю, науковим та практичним значенням відповідають вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, тому представлена робота може бути рекомендована до публічного захисту у Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталія БЕЗУГЛА

«09» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Олександр ОЧКУР допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

В.о. завідувача кафедри
Клінічної фармакології та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«20» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор медичних наук, професор

_____ /Наталія БЕЗДІТКО/