

Разработка и регистрация биологических препаратов для профилактики в чрезвычайных условиях (на примере препаратов, применяемых для борьбы с COVID-19)

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Условия пандемии 2020 г. потребовали применения особых подходов к регистрации медицинских иммунобиологических препаратов для профилактики COVID-19, оценке их иммуногенности, профилактической и реальной эффективности, в том числе с учетом появления мутантных штаммов SARS-CoV-2.

Цель работы – обзор современных подходов к разработке и регистрации вакцин против COVID-19 в России с учетом мирового опыта и имеющейся отечественной законодательной базы, касающейся особенностей обращения лекарственных средств в условиях чрезвычайной ситуации.

С целью быстрого вывода препаратов для профилактики COVID-19 на рынок в условиях активного эпидемического процесса необходимо ускорение их регистрации, которое возможно за счет следующих факторов:

1) параллельного проведения клинических исследований (КИ) и доклинических исследований (ДКИ), модификации и совмещения различных фаз КИ (бесшовный и адаптивный дизайны);

2) сокращения сроков экспертизы или проведения экспертизы по мере поступления данных (процедура rolling review в ЕС);

3) регистрации «на условиях» (на основании сокращенного объема данных при условии, что впоследствии необходимые исследования будут завершены и регистрационное досье будет дополнено соответствующими данными).

При этом стоит отметить, что ведущие мировые регуляторы не допускают регистрации новой вакцины, даже по чрезвычайным обстоятельствам, без предоставления первичных данных III фазы, т.е. данных по протективности вакцины.

Механизм условной регистрации существует в рамках Евразийского экономического союза и может использоваться в том числе в отношении препаратов для применения при угрозе здоровью населения, признанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) или уполномоченным органом государства-члена [1]. В России, согласно Постановлению Правительства от 03.04.2020 № 441 (далее – Постановление), допускается временная регистрация медицинских иммунобиологических препаратов против COVID-19 уже после I–II фазы КИ иммуногенности и безопасности и проводится в срок до 20 рабочих дней. При этом возможно предоставление краткого отчета о КИ, если на доклиническом этапе показан благоприятный эффект препарата на нескольких видах животных, в том числе на одном крупном виде (приматах) [2]. Ввиду отсутствия установленных иммунных коррелятов защиты, особенно на животной модели, проведение исследований эффективности с контрольным заражением животных обязательно. Кроме того, в рамках ДКИ должны быть проведены исследования по подбору доз, предполагаемых к изучению с участием человека.

После получения временного регистрационного удостоверения на разработчика налагается обязанность проведения КИ по оценке протективной (профилактической) эффективности зарегистрированной вакцины (условие, устанавливаемое при первичной регистрации). Стандартно это рандомизированные двойные слепые исследования с предпочтительной рандомизацией 1:1; основная конечная точка – лабораторно подтвержденные симптоматические случаи COVID-19 [3]. В условиях распространения мутантных штаммов в качестве сопервичных конечных точек можно использовать эффективность в отношении предотвращения тяжелых случаев, госпитализаций и

смертей. Так как иммунологически «наивная» прослойка населения крайне мала, можно балансировать группы исследования по таким параметрам, как уровень специфических антител к SARS-CoV-2 до введения вакцины, лабораторно подтвержденный COVID-19 в анамнезе, предыдущая вакцинация зарегистрированной вакциной. При наличии вакцин с доказанной эффективностью их следует использовать в качестве контроля вместо плацебо.

Появление новых штаммов, которые могут избегать иммунного ответа, ставится вопрос о разработке вакцин против потенциально опасных вариантов. В США и ЕС модифицированные вакцины были зарегистрированы в 2022 г. и первоначально использовались только при ревакцинации. С 18 апреля 2023 г. в США как для первичной вакцинации, так и для ревакцинации применяются только модифицированные бивалентные вакцины, содержащие в своем составе в том числе вариант штамма «омикрон» BA.4 и BA.5.

Так, ВОЗ и ведущими регуляторами – Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) – реализован подход, согласно которому для антигенной модификации состава вакцин с установленной протективной эффективностью обычно не требуются ДКИ и КИ протективности, достаточно КИ сравнительной иммуногенности с немодифицированной вакциной. При утверждении обновленного состава заявитель предоставляет план по сбору пострегистрационных данных оценки эффективности и безопасности в реальных условиях применения (обсервационные наблюдения) [4, 5].

В России, согласно Постановлению, для смены штаммового состава заявитель предоставляет, помимо прочего, следующие документы:

- результаты ДКИ протективной эффективности и безопасности;
- результаты оценки реактогенности и иммуногенности (с участием не менее 50 здоровых добровольцев), которые могут быть получены без утверждения протокола для проведения КИ;
- гарантийное письмо о проведении КИ с целью демонстрации эффективности и безопасности против нового штамма, в период после утверждения изменения [2].

Заявителям стоит обращать внимание на соответствие вносимых изменений циркулирующим в популяции вариантам вируса; при этом официального органа, определяющего список актуальных для России штаммов SARS-CoV-2, не существует, в связи с чем на данном этапе предпочтительно руководствоваться информацией ВОЗ.

В январе 2023 г. FDA приняла решение о возможном упрощении обновления штаммового состава – его предлагается выбирать ежегодно для всех вакцин от COVID-19 с целью массовой ежегодной вакцинации перед сезоном простуд. В случае подтверждения своей эффективности данный подход может быть востребован и другими странами. Однократная вакцинация одновременно с гриппозной кампанией, будучи экономически эффективной, повысит комплаентность и соответственно охват населения иммунизацией.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 23.09.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026097>

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в

результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» (с изменениями на 30.12.2022). <https://docs.cntd.ru/document/564603485#64U0IK>

3. WHO. Considerations for evaluation of COVID-19 vaccines (Revised). Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines. 30 March 2022. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Considerations_Assessment_Covid-19_Vaccines_v30March2022.pdf

4. WHO. Considerations for evaluation of modified COVID-19 vaccines. Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines. Appendix to revised Considerations for evaluation of COVID-19 vaccines for prequalification or emergency use listing. 30 March 2022. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Appendix_Evaluation_Modified_Covid-19_Vx_v30Mar2022.pdf

5. WHO. Interim statement on decision-making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. 17 June 2022. <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines>