



XVII Ежегодная Всероссийская конференция
«Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных
средств и медицинских изделий «ФармМедОбращение 2015»

□ Адъюванты вакцин: особенности доклинических и клинических исследований



В.П. Бондарев
Центр экспертизы и контроля МИБП
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Определения

АДЬЮВАНТ – субстанция или комбинация субстанций, предназначенные для внесения в вакцину с целью усиления иммунного ответа на вакцину и (или) увеличения продолжительности иммунитета.

ИММУНОСТИМУЛЯТОР – вещество, оказывающее регулирующее влияние на иммунную систему организма.

ВАКЦИНА С АДЬЮВАНТОМ – вакцина, содержащая один или более антигенов, адьювант(-ы) и вспомогательные вещества.

Методология

Основные механизмы проявления активности адъювантов

- **оптимизация презентации антигена, который определяет специфичность действия вакцины;**
- **- формирование депо антигена, увеличивающего срок его воздействия на систему иммунитета;**
- **- распределение антигена в организме (направленная доставка антигена к клеткам иммунной системы);**
- **- прямое стимулирующее/модулирующее действие на клетки иммунной системы, которые в конечном итоге ответственны за количественные и качественные аспекты иммунного ответа;**
- **- защита антигена от деградации и элиминации.**

Методология

Нормативно-методические документы

- **Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К,.**
- **Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая. М.: Гриф и К, 2013.**
- **Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: Гриф и К. 204. 344 с. (Глава 6. Адъюванты вакцин).**
- **Guideline for adjuvants // EMEA. London. 2005.**
- **Guideline on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO 2013.**

Методология

Классификация адъювантов

- Минеральные адъюванты – минеральные коллоиды, растворимые соединения и другие минералы
- Микробные адъюванты – вещества микробного происхождения, (корпускулярные и субъединичные структуры, белки, нуклеиновые кислоты, липиды, гликопептиды, липополисахариды)
- Синтетические вещества (полинуклеотиды, пептиды, гликопептиды, полиэлектролиты и др.)
- Сложные искусственные адъювантные системы (липосомы, виросомы, микрокапсулы и др.)
- Растительные адъюванты
- Цитокины и пептиды со свойствами цитокинов
- Инертные средства доставки (частицы золота и др)

Методология

Программа исследования вакцин с адъювантом

I. Доклиническая оценка адъювантов

II. Доклиническая оценка вакцины с адъювантом

III. Клиническая оценка вакцины с адъювантом



Методология

Доклиническое изучение безопасности адъюванта

- - изучение физико-химических показателей;
- - определение токсичности;
- - проведение исследований по фармакокинетике изучаемого соединения;
- - оценка иммуотропной активности адъювантов;
- - изучение иммунологической безопасности.

Методология

Доклиническое изучение токсичности адъюванта

- - определение токсичности при однократном введении (LD_{50} , острая токсичность);
- - определение токсичности при многократном введении (хроническая токсичность);
- - определение системной токсичности (влияние препарата на жизненно важные органы и системы);
- - изучение характера реакции в месте введения;
- -изучение пирогенности;
- - изучение генотоксичности;
- - изучение репродуктивной токсичности и эмбриотоксического действия (при необходимости);

Методология

Экспериментальные животные для доклинической оценки адъювантов и вакцин с адъювантами



- Изучение безопасности и иммунологических свойств адъюванта и вакцины с адъювантом, должно проводиться на релевантном виде животных, выбор которых должен быть обоснован
- -При проведении исследований по оценке эффективности и установлению механизма действия рекомендуется использовать вид животных, на которых ранее проводилось изучение иммунного ответа на вакцину без адъюванта
- Токсичность острую, хроническую и системную определяют не менее чем на двух видах животных (нелинейных или линейных) или двух линиях одного вида животных, в зависимости от
изучаемого адъюванта
- Обезьяны могут быть использованы только в тех случаях, когда отсутствуют другие виды релевантных животных.



Доклинические исследования вакцины с адъювантом

Оценка безопасности

- - определение токсичности при однократном введении (LD_{50} , острая токсичность);
- - определение токсичности при многократном введении (хроническая токсичность);
- - определение системной токсичности (влияние препарата на жизненно важные органы и системы);
- - оценка местнораздражающего действия;
- -изучение пирогенности;
- - изучение генотоксичности и канцерогенности;
- - изучение репродуктивной токсичности и эмбриотоксического действия (при необходимости);

Доклинические исследования вакцины с адъювантом

Оценка иммуногенных свойств

Минимальные требования к проведению исследований по изучению иммуногенных свойств вакцины с адъювантом на доклиническом этапе включают необходимость изучения следующих показателей:

- - соотношение доза–ответ путем исследования эффекта комбинации различных доз адъюванта с различными дозами антигена вакцины;
- - тип и интенсивность иммунного ответа (гуморальный или клеточный);
- - сравнительные исследования новой вакцины с адъювантом в сравнении с вакциной без адъюванта или вакциной с уже известным адъювантом.



Клинические исследования вакцины с адъювантом

Цель исследований

При проведении клинических исследований необходимо показать, что количества адъюванта, включаемого в вакцину, вызывает усиление иммунного ответа на антиген(ы) вакцины, а также повышает уровень безопасности применения препарата.

Включение адъюванта в состав комбинированной вакцины должно усилить иммунный ответ, хотя бы на один антиген, без развития отрицательного влияния на иммунный ответ на другие антигены вакцины.



Клинические исследования вакцины с адъювантом

Программа и объем исследований

Особенности различных программ исследований связаны со следующими положениями:

Новые вакцины

- - включение одного или нескольких новых или известного адъюванта в новую вакцину для повышения иммунного ответа на один или несколько антигенов, проявляющее в усилении эффективности вакцинации.

Внесение изменений в ранее зарегистрированные вакцины

Изменения вносятся:

- - при включении в препарат одного или нескольких новых или известных адъювантов
- - при повышении количества адъюванта
- - при снижении количества или удалении из препарата одного или нескольких адъювантов (без их замены);
- - при замене одного или нескольких адъювантов на новые или известные адъюванты.

Клинические исследования вакцины с адъювантом

Исследования влияния адъювантов на иммунный ответ

- ❑ Исследование по оценке влияния адъюванта на иммунный ответ должно включать изучение иммунного ответа при введении антигена без адъюванта, который должен содержаться в готовой вакцине, и антигена с адъювантом (или адъювантами).
- ❑ При разработке комбинированных вакцин следует провести сравнение иммунного ответа на комбинацию антигенов без адъюванта и комбинацию антигенов вместе с каждым из адъювантов.
- ❑ При оценке гуморального звена иммунитета необходимо не только определение уровня антител, но и характеристика антител (нейтрализующие, опсонизирующие или бактерицидные антитела)
- ❑ Оценка клеточного звена иммунитета проводится по определению антиген специфического Т-клеточного ответа, который включает характеристику Th1, Th2, Т-регуляторных клеток и определение уровня соответствующих цитокинов.

Клинические исследования вакцины с адъювантом

Исследования подбора дозы

- Основной целью при составлении комбинаций адъювант – антиген является использование как можно меньшего количества одного или обоих компонентов, чтобы достигнуть необходимого удовлетворительного иммунного ответа с минимальным уровнем нежелательных явлений
- представленное соотношение количества адъюванта и антигена, выбранное для исследования, должно быть оптимальным для развития иммунного ответа на антиген с минимальным риском развития нежелательных явлений
- Оптимальным является проведение исследований в популяции лиц, которым показана вакцинация данными антигенами (целевая популяция).

Клинические исследования вакцины с адъювантом

Варианты программы исследования

- Для новой вакцины применяются требования, изложенные в «Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines» (EMA/CHMP/VWP/164653/2005)
- *(Новые вакцины - вакцины, содержащие антигены, не описанные в Ph.Eur. или нормативных документах ВОЗ, вакцины, в которых использован новый конъюгат для известного антигена, или любая новая комбинация известных и/или новых вакцин).*

Клинические исследования вакцины с адъювантом

Варианты программы исследования

- Дизайн исследований при внесении изменений для повышения эффективности препарата.
- Если основной целью является повышение иммунного ответа на один или несколько антигенов, или прямое влияние иммунного ответа на предполагаемый конечный эффект, программа исследования должна быть разработана для доказательства превосходства измененного препарата над существующим зарегистрированным препаратом, которая может быть связана с изменением процесса производства
- Если предполагается использование адъюванта в большей дозе, чем в ранее зарегистрированном препарате, или изменение способа введения, необходимы дополнительные исследования по оценке безопасности.

Клинические исследования вакцины с адъювантом

Варианты программы исследования

- Дизайн исследований при внесении изменений для повышения безопасности препарата.
- Если основной целью разработки вакцины является повышение безопасности, в программу клинических испытаний необходимо включить исследования, которые должны доказать, что иммунный ответ на антиген(ы) модифицированной вакцины не меньшей эффективности, чем ответ на каждый антиген зарегистрированной вакцины.
- В любом случае отношение риск – польза при применении модифицированных препаратов, должно таким же благоприятным, как и для зарегистрированного препарата.
- Пострегистрационные наблюдения должны проводиться во всех случаях внесения изменений в состав зарегистрированной вакцины, содержащей адъювант.

Типичные ошибки при проведении доклинических и клинических исследований адъювантов и вакцин с адъювантами

- ❑ Внесение адъюванта в вакцину не обосновано
- ❑ Несоответствие пути введения адъюванта животным при доклинических исследованиях планируемому пути введения людям
- ❑ Проведение доклинических исследований на одном виде животных
- ❑ Не изучена возможность индукции реакций гиперчувствительности и анафилаксии на антиген при использовании адъюванта
- ❑ количество введений адъюванта или вакцины с адъювантом при исследовании токсичности на животных меньше, чем планируется при вакцинации человека
- ❑ в доклинических исследованиях изучается препарат с иным составом, чем препарат, представляемый на клинические испытания,

РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ ДОЛЖНО СОДЕРЖАТЬ ИНФОРМАЦИЮ, ДОКАЗЫВАЮЩУЮ, ЧТО ПРИМЕНЕНИЕ АДЪЮВАНТА В ВАКЦИНЕ НЕ ОКАЗЫВАЕТ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВЛИЯНИЯ НА КАЧЕСТВО, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНЫ

Благодарю за внимание!

