



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Особенности экспертизы
доклинических и клинических
исследований иммунобиологических
лекарственных препаратов*

В.П. Бондарев



ЭВОЛЮЦИЯ СИСТЕМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ИЛП В РФ

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Год	НПА	Определение
1992	Постановление Госкомсанэпиднадзора «О регистрации зарубежных медицинских иммунобиологических препаратов»	медицинские иммунобиологические препараты - препараты, предназначенные для специфической профилактики, диагностики и лечения инфекционных, паразитарных болезней и аллергических состояний: вакцины, иммуноглобулины, интерфероны, цитокины, сыворотки, бактериофаги, эубиотики, аллергены, диагностические препараты, питательные среды, иммуномодуляторы бактериального происхождения
1998	Федеральный закон N 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»	медицинские иммунобиологические препараты - вакцины, анатоксины, иммуноглобулины и прочие лекарственные средства, предназначенные для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням
1998	Федеральный закон N 86-ФЗ «О лекарственных средствах»	иммунобиологические лекарственные средства - лекарственные средства, предназначенные для иммунологической профилактики и иммунологической терапии
2010	Федеральный закон N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств»	иммунобиологические лекарственные препараты - лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний



Методические документы

- *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). – Часть 2-я. – М., 2012. – 536 с.*
- *Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). – Часть 2-я. – М., 2012. – 212 с.*



Функции ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при организации доклинических и клинических испытаний

- 1. Экспертная оценка результатов доклинических испытаний*
- 2. Экспертная оценка протоколов клинических испытаний и выдача разрешений на их проведение*
- 3. Экспертная оценка отчетов о результатах проведенных клинических испытаний (риск – польза)*
- 4. Экспертиза качества серий вакцин*
- 5. Заключение о возможности регистрации препаратов для использования в медицинской практике РФ*



Основные показатели оценки ИЛП при проведении доклинических испытаний

- 1. Физико-химические свойства*
- 2. Специфическая активность*
- 3. Токсичность*
 - 3.1. Острая*
 - 3.2. Хроническая*
 - 3.3. Местное раздражающее действие*
 - 3.4. Патологоанатомические исследования*
 - 3.5. Пирогенность*
- 4. Специфическая безопасность живых вакцин*
- 5. Иммунологическая безопасность*



Замечания ФГБУ «НЦЭСМП» к формированию регистрационного досье

- недостаточное обоснование программы доклинических испытаний, оформление отчетов не всегда позволяет установить их достоверность*
- в доклинических исследованиях изучается препарат с иным составом, чем препарат, представляемый на клинические испытания, либо информация о составе не приводится*
- отсутствие подробного описания методов изучения, первичных результатов, их статистической обработки и анализа*



Показатели, определяемые в ходе клинических испытаний ИЛП

7

- 1. Безопасность*
- 2. Количественная оценка и характер местных и общих реакций и возможного побочного действия*
- 3. Иммунологическая эффективность*
- 4. Профилактическая эффективность*
- 5. Лечебная эффективность*



Клинические исследования проводятся в следующих случаях:

- 1. Регистрация вновь разработанных отечественных препаратов*
- 2. Регистрация зарубежных препаратов*
- 3. Изменение возрастных дозировок препаратов*
- 4. Изменение схем иммунизации*
- 5. Изменение технологии изготовления*



Содержание протоколов клинических исследований ИЛП

1. Введение (обоснование испытания)
2. Цели и задачи
3. Характеристика испытываемого препарата и препарата сравнения (плацебо) (дозировка, схемы введения)
4. Характеристика контингентов, включенных в испытания
 - 4.1. Критерии включения в испытания
 - 4.2. Критерии исключения из испытаний
 - 4.3. Метод формирования основных и контрольных групп
 - 4.4. Информированное согласие и страховка
5. Методика оценки безопасности, реактогенности
6. Методика оценки иммуногенности
7. Методика оценки профилактической эффективности
8. Методика определения лечебной эффективности
9. Сроки проведения исследований
10. Центры исследования, ответственные за проведение испытаний



Основные этапы клинических исследований вакцин¹⁰

Этапы	Цели испытания	Основные задачи	Метод
I	Переход к последующим фазам исследования	Безопасность; Переносимость; Иммуногенность.	«Открытые» испытания
II	Регистрационные испытания	Определение оптимальных возрастных дозировок и схем иммунизации по показателям: реактогенности; безопасности; иммуногенности.	Контролируемые испытания
III	Регистрационные испытания	Определение иммунологической и/или профилактической эффективности; побочного действия; реактогенности.	Контролируемые испытания
IV	Пострегистрационные испытания	Эпидемиологическая эффективность (влияние на заболеваемость). Побочное действие (активный и пассивный сбор информации). Экономическая эффективность вакцинации. Сравнение эффективности однонаправленных препаратов. Расширение и/или уточнение показаний к применению.	«Открытые» и/или контролируемые испытания



Методика контролируемых испытаний (II и III фаза)

- Случайность выборки при формировании опытной и контрольной группы*
- Шифровка препарата и плацебо*
- Шифровка сывороток*
- Постановка серологических реакций в аккредитованных лабораториях*
- Расшифровка материалов исследования после окончательного сбора и анализа всех данных*



Оценка безопасности

- 1. Данные клинико-лабораторных исследований**
- 2 Местные реакции**
- 3. Общие реакции**
- 4. Иммунобиологическая безопасность**
- 5. Побочные и/или нежелательные реакции**



Оценка иммуногенности вакцин

1. Нарастание титров антител
2. Процент серопротекции (ПС)

Число сывороток с защитными титрами и выше

$$\text{ПС} = \frac{\text{-----}}{\text{Общее число сывороток}} \times 100$$

3. Уровни (титры) специфических антител



Факторы, определяющие качество оценки иммунологической эффективности вакцин

- 1. Качество диагностических систем (чувствительность, специфичность, воспроизводимость)*
- 2. Сроки забора крови, обработка сывороток, условия транспортировки и хранения*
- 3. Шифровка сывороток*
- 4. Исследование сывороток в блоках (равное количество сывороток в блоке, взятых в разные сроки)*
- 5. Стандартность условий постановки серологических реакций.*
- 6. Квалификация персонала, проводящего исследования*



Показатели оценки профилактической эффективности вакцин

КОЭФФИЦИЕНТ ЭФФЕКТИВНОСТИ

$$КЭ = \frac{\text{Показатель заболеваемости среди получивших плацебо} \text{ минус } \text{Показатель заболеваемости среди привитых препаратом}}{\text{Показатель заболеваемости среди получивших плацебо}} \times 100$$

ИНДЕКС ЭФФЕКТИВНОСТИ (ИЭ)

$$ИЭ = \frac{\text{Показатель заболеваемости среди получивших плацебо}}{\text{Показатель заболеваемости среди привитых испытуемым препаратом}}$$



Факторы, определяющие качество оценки профилактической эффективности вакцин

- 1. Количественный и качественный состав основной и контрольной групп с учетом показателей заболеваемости в этих группах*
- 2. Единица выборки*
- 3. Шифровка испытуемого препарата и плацебо или препарата сравнения*
- 4. Качество и полнота регистрации случаев заболевания, для профилактики которого предназначен препарат*
- 5. Качество диагностики (клиническая и лабораторная)*



Оценка эпидемиологической эффективности массовой иммунизации (IV фаза)

- Сопоставление заболеваемости среди привитых и не привитых;*
- Сопоставление заболеваемости до и после проведения вакцинации;*
- Сопоставление заболеваемости на различных территориях;*
- Оценка возрастной структуры заболеваемости до иммунизации и в процессе ее проведения*



«Замечания ФГБУ «НЦЭСМП» к формированию регистрационного досье»

- В ряде случаев, в протоколах четко не определены цели проведения клинических испытаний, зачастую, они подменяются частными задачами исследований, что затрудняет экспертизу представленных материалов.*
- Не проводятся расчеты, обосновывающие численность добровольцев для получения статистически достоверных результатов для оценки тех или иных показателей изучаемых препаратов, при проведении различных фаз клинических испытаний.*
- При отборе добровольцев для участия в клиническом исследовании не соблюдаются принципы контролируемых исследований – отбор в основную и контрольную группы проводятся без учета возраста и пола. В ряде случаев не применяется процесс рандомизации, что не позволяет получить объективные научно-обоснованные результаты.*



«Замечания ФГБУ «НЦЭСМП» к формированию регистрационного досье»

- При изучении возрастных дозировок препарата, предназначенного для детей различных возрастов и взрослых, в отчетах не приводятся отдельные показатели реактогенности, иммуногенности и т.п. по конкретным возрастным группам. Приводятся только усредненные данные для групп привитых в целом, что не дает возможности провести адекватную оценку показателей безопасности и эффективности для различных возрастных групп.
- При проведении международных многоцентровых испытаний в ряде случаев не указывается какие отечественные клинические базы вовлечены в испытания и количество добровольцев от нашей страны, включенных в испытание.
- В ряде случаев, не указываются, какие тест-системы будут использоваться при проведении серологических, вирусологических, иммунологических исследований, сроки и условия хранения образцов, а также лаборатории для проведения данных исследований



Благодарю Вас за внимание!

