

Badania kliniczne faz wczesnych szczepionek – wyzwania w obliczu nowych zagrożeń

Szczepienia ochronne niezaprzeczalnie należą do jednych z najbardziej przełomowych odkryć nowoczesnej medycyny. Według WHO ratują życie od 2 do 3 mln osób rocznie. Odporność na choroby zakaźne nabywana jest po ich przebyciu, natomiast szczepienia uodparniają na choroby zakaźne i zapobiegają rozprzestrzenianiu się tych chorób, bez potrzeby kontaktu z groźnym patogenem. W wyniku szczepień szeroko rozpowszechnionych w populacji, tworzy się odporność zbiorowa, która dodatkowo chroni osoby, u których szczepienie jest przeciwwskazane.



BioResearch Group

Dzięki szczepieniom udało się wyciszyć zagrożenia wynikające z powszechnych w przeszłości chorób zakaźnych, jednak obecnie świat musi stanąć naprzeciw nowym wyzwaniom.

W obliczu wydarzeń z ostatnich miesięcy, globalne zagrożenie epidemiologiczne spowodowane rozprzestrzenianiem się koronawirusa SARS-CoV-19 wywołało zmiany w funkcjonowaniu całych społeczeństw. Jakkolwiek słuszna i uzasadniona izolacja w domach zapobiega dalszym zakażeniom, tak poprzez brak kontaktu z patogenem nie daje szans na naturalne nabycie odporności na nowego wirusa.



Jednocześnie biorąc pod uwagę nieprzewidywalność i brak wystarczających danych na temat nowego wirusa i choroby nim wywoływanej, „naturalne” nabywanie odporności nie wydaje się rozsądnym rozwiązaniem.

Szansą na opanowanie trudnej sytuacji i powrót do normalności jest wprowadzenie na rynek szczepionki przeciw COVID-19, która umożliwiłaby uodpornienie społeczeństwa na tę chorobę. Naukowcy na całym świecie opracowują różne koncepcje potencjalnej szczepionki i prowadzą intensywne badania przedkliniczne, a niektóre z nich już trafiły do pierwszej fazy badań z udziałem ludzi. Wykorzystywane są różne mechanizmy działania, w tym: technologie wektora adenowirusowego niezdolnego do replikacji, plazmidowego DNA, matrycowego RNA, jeszcze inne opierają się na atenuowanych lub inaktywowanych cząsteczkach wirusa. Każda z tych koncepcji ma swoje wady i zalety, a im większa różnorodność w prowadzonych badaniach, tym większe są szanse na otrzymanie skutecznego produktu.

Zalecenia WHO (TRS 1004, 2017, Annex 9 Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations) – kilka głównych założeń

Światowa Organizacja Zdrowia jako główny cel programu rozwoju klinicznego przed rejestracją określa zgromadzenie odpowiednich danych dowodzących zasadności wprowadzenia na rynek nowego produktu i jego właściwego użytkowania. Zasadniczym elementami badań klinicznych nad szczepionką są:

- Opis interakcji między szczepionką a odpowiedzią immunologiczną gospodarza;
- Określenie bezpiecznego i skutecznego schematu i harmonogramu dawkowania;
- Oszacowanie skuteczności szczepionki poprzez bezpośredni pomiar skuteczności i/lub przedstawienie dowodów skuteczności szczepionki opartych na odpowiedziach immunologicznych;
- Opisanie profilu bezpieczeństwa;
- Ocena jednoczesnego podawania z innymi szczepionkami, jeśli jest to istotne.

Wytyczne Europejskiej Agencji Leków (EMA/CHMP/VWP/164653/2005)

EMA definiuje badania faz wczesnych jako mające zapewnić dostarczenie wyczerpujących informacji na temat bezpieczeństwa i immunogenności antygenów w potencjalnej szczepionce względem wybranej populacji, w celu określenia schematu immunizacji oraz optymalnej dawki do późniejszych badań.

W badaniach szczepionek badania farmakodynamiczne skupiają się w głównej mierze na określeniu immunogenności. Badania farmakokinetyki nie są w tym przypadku wymagane, z wyłączeniem sytuacji, kiedy używane są nowe

substancje pomocnicze lub wspomagające o nieznanym profilu farmakokinetycznym lub nowe systemy dystrybucji.

Immunogenność oznacza zdolność do wywoływania mierzalnej odpowiedzi immunologicznej. W protokole badania należy określić płyny biologiczne, które mają być pobierane w celu określenia odpowiedzi immunologicznej oraz ściśle określone punkty czasowe tych pobrań z odpowiednim uzasadnieniem. Wymagana jest dokładna charakterystyka metodologii stosowanej w celu identyfikacji odpowiedzi immunologicznej na podaną szczepionkę. Metodologia ta powinna być spójna, zwalidowana i powtarzalna. Należy dostarczyć informacje o ilościowym oraz jakościowym rodzaju odpowiedzi immunologicznej (humoralna, komórkowa) względem przewidywalnych właściwości charakteryzujących dany antygen.

W dokumentacji badania należy rozważyć również potencjalny wpływ na odpowiedź immunologiczną szczepionki różnych czynników np. wiek, stan odżywienia, współistniejąca choroba, immunosupresja i wcześniejsze narażenie na czynnik zakaźny.

Przyspieszenie procedur – Komunikat z 4 maja 2020 EMA/231636/2020

W wyjątkowych okolicznościach, w jakich znaleźliśmy się w ostatnim czasie, Europejska Agencja Leków zapewnia priorytet dla badań nad nowymi terapiami leczenia oraz zapobiegania COVID-19 oraz przewiduje przyspieszoną procedurę opiniowania projektów protokołów badań klinicznych dla preparatów mających kluczowe znaczenie dla sytuacji epidemiologicznej. Umożliwia przyspieszenie każdego etapu w procesie dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu, przy jednoczesnym zapewnieniu rzetelnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa i jakości uzasadniających decyzje naukowe i regulacyjne.

Wymagania stawiane ośrodkom

Badania faz wczesnych szczepionek różnią się swoją specyfiką od badań nad tradycyjnymi lekami. W przypadku pierwszego podania u człowieka (badania First in Human – FIH), podobnie jak w badaniach nad lekami, przeważnie wymagana jest hospitalizacja, natomiast nie są wymagane tak częste pobory krwi do badań farmakokinetyki (nawet co kilka minut w badaniach nad nowymi lekami). Należy pamiętać, że pierwsze podania u ludzi niosą zawsze ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego, dlatego niezwykle ważne jest, aby takie podanie odbywało się na sali intensywnego nadzoru, a ośrodek zapewniał odpowiednie procedury oraz sprzęt stosowane w sytuacjach ratujących życie. Poza tym należy wziąć pod uwagę, że w wyniku podania nowej szczepionki o nieznanym jeszcze profilu bezpieczeństwa i skuteczności, może rozwinąć się pełnoobjawowa choroba, na którą szczepionka miałaby potencjalnie uodpornić. W związku z tym uzasadnione jest,





aby ośrodek współpracował z badaczami specjalizującymi się w chorobach zakaźnych oraz immunologii.

W późniejszej fazie rzadko wymagane jest, aby uczestnik – poza kilkugodzinną obserwacją po podaniu szczepionki – musiał pozostać w ośrodku na dłuższy pobyt. Kolejne wizyty kontrolne mogą odbywać się w warunkach ambulatoryjnych. W obliczu pandemii niezwykle istotne są procedury wewnętrzne zapewniające ochronę przed zakażeniem, zarówno personelu, jak i uczestników badania. Wizyty obejmują szereg procedur, takich jak: badanie fizykalne, pobór próbek krwi, pomiar parametrów życiowych i wszelkie inne badania przewidziane w protokole badania. Odpowiednio zwalidowany i systematycznie kontrolowany sprzęt niezbędny do wykonania wszystkich procedur jest podstawą prawidłowo przeprowadzonych pomiarów. Pobrane próbki krwi i moczu muszą być odpowiednio przechowywane, procesowane i zabezpieczone do momentu odbioru przez zakontraktowaną firmę transportującą do laboratorium lokalnego lub centralnego. Niewątpliwym atutem jest certyfikacja ośrodka pod względem zgodności procedur wewnętrznych z zasadami GCLP, co jest gwarancją właściwego postępowania z próbkami w badaniu.

Szczepionki jako produkt badany wymagają specjalnych warunków przechowywania w odpowiedniej temperaturze (często w granicach 2 do 8°C) i pod właściwym nadzorem. Niezwykle ważna jest gwarancja ciągłego monitoringu temperatury przechowywania i ściśle określone procedury postępowania w przypadku występowania nieprawidłowości. Procedury postępowania w ośrodku powinny zapewnić stałą kontrolę nad produktem na każdym etapie badania. W zależności od procesu technologicznego w procesie wytwarzania szczepionki może mieć ona różne postaci,

w tym takie, które wymagają przygotowania bezpośrednio przed podaniem uczestnikowi. W takim przypadku ośrodek musi zapewnić warunki sporządzania zgodne z wymogami GMP, aby zagwarantować odpowiednią jakość sporządzonego produktu.

Podsumowanie

Dzisiejsze testy kliniczne znacznie różnią się od tych stosowanych w przeszłości, zarówno stopniem zaawansowania procesów technologicznych przy samym opracowywaniu i produkcji szczepionki, jak i merytorycznym w przypadku opracowań założeń i procedur takiego badania. Mimo znacznego postępu w świecie nauki, pierwsze podania niezmiennie stanowią ryzyko dla uczestników szczególnie w przypadku nowego wirusa. Proces badań nad nową szczepionką jest długi i złożony. Ośrodki badań klinicznych na całym świecie muszą stanąć na wysokości zadania i być gotowe do przeprowadzenia faz klinicznych na najwyższym poziomie, zapewniającym rzetelność i dokładność prowadzonego badania i uzyskiwanych danych, które z kolei są podstawą do rejestracji produktu na rynku. Przede wszystkim natomiast najwyższym priorytetem pozostaje bezpieczeństwo uczestników badania oraz ochrona przed zakażeniem.



Elwira Szewczyk

Pharmacist/Study Coordinator Assistant
BioResearch Group Sp. z o. o.

Early Phases Clinical Site

Ośrodek Badań Klinicznych BioResearch Group Sp. z o.o.

Prowadzi badania kliniczne faz wczesnych, biorównoważności i biodostępności w profesjonalnie wyposażonym ośrodku.



Oferujemy:

- Doradztwo naukowe,
- Opracowanie założeń badania,
- Tworzenie dokumentacji badania,
 - Rekrutację pacjentów,
 - Współpracę z innymi podmiotami leczniczymi.

- Nowoczesna Klinika (1000 m²),
- Sala Intensywnego Nadzoru Medycznego,
- Własne laboratorium (GCP&GCLP),
 - Farmacja (GMP),
- Przychodnia przykliniczna.

Naszą misją jest szerzenie świadomości i wiedzy na temat badań klinicznych oraz pomoc pacjentom, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło spodziewanych rezultatów.

BRING MODERN MEDICINE TO EVERYDAY LIFE

Head Office

ul. Sokołowska 9/U-2
01-142 Warszawa

tel. +48 22 112 19 51, +48 664 165 140

info@bioresearch.pl
www.bioresearch.pl, www.udziałwbadaniu.pl

Clinical Site

ul. Mokra 7, Kajetany
05-830 Nadarzyn