

Результаты клинических исследований первой российской 4х-валентой вакцины против гриппа

Д. А. Лиознов (dlioznov@yandex.ru)

НИИ гриппа, Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Описаны направления усовершенствования вакцин. Представлены критерии ВОЗ и отечественные требования к качеству гриппозных вакцин. Подробно описан ход многоцентрового двойного-слепого рандомизированного исследования в параллельных группах первой российской четырехвалентной вакцины. Оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцинации проводилась с участием у 612 добровольцев в возрасте 18–60 лет в эпидемический сезон гриппа 2016–2017 гг. на базе трех клинических центров. В исследовании установлено, что первая российская четырехвалентная вакцина против гриппа имеет высокий профиль переносимости и безопасности и соответствует критериям иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин.

Ключевые слова: грипп, вакцина, четырехвалентная вакцина против гриппа

Results of Clinical Trials of the First Russian 4-valent Flu Vaccine

D. A. Lioznov (dlioznov@yandex.ru)

Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

Abstract

Ways for vaccines improvement are described. WHO criteria and domestic requirements for influenza vaccines quality are presented. The multicenter, double-blind, randomized trial in parallel groups of the first Russian quadrivalent vaccine is described in details. Multicenter study for assessment of vaccine safety, reactogenicity and immunogenicity was performed in 612 volunteers aged 18-60 years in the epidemic season 2016-2017. In the study conducted, it was demonstrated that the first Russian quadrivalent influenza vaccine has a high tolerability and safety profile and meets the criteria for the immunogenicity of inactivated influenza vaccines.

Key words: flu, vaccine, quadrivalent influenza vaccine

Широкая циркуляция вирусов гриппа обеспечивает устойчивые риски развития сезонных эпидемий и пандемий. Эпидемическое распространение гриппозной инфекции сопровождается ростом заболеваемости и смертности населения, в том числе от сопутствующей патологии, прежде всего легочных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Доказано, что вакцинопрофилактика гриппа безопасна, и клинически и экономически эффективна. Именно поэтому сегодня продолжается научный поиск для разработки новых, так называемых усовершенствованных вакцин [1].

Основными путями совершенствования вакцинных препаратов являются:

1. Включение в состав гриппозных вакцин новых адъювантов, что способствует:
 - повышению иммуногенности;
 - снижению антигенной нагрузки на организм;
 - реализации антиген-сберегающей стратегии.
 Разработка новых технологий получения антигенов. Прежде всего, переход от традиционной аллантоисной технологии к наработке вируса на клеточных линиях.
2. Разработка новых технологий производства вакцин:
 - без консервантов;
 - виросомальные вакцины;

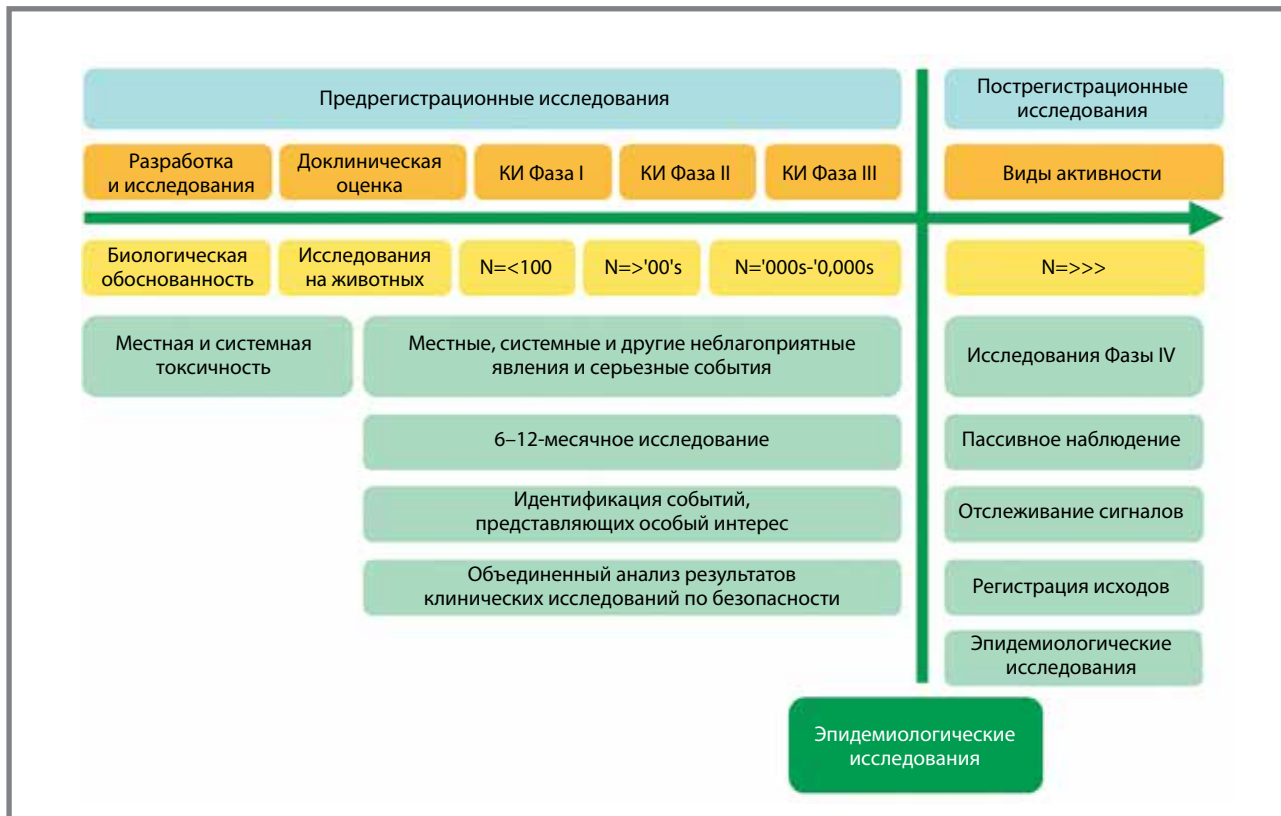
- векторные вакцины;
- ДНК-вакцины;
- 3. Новые пути введения (например, трансдермальные вакцины).

В 2017 г. эксперты ВОЗ сформировали концепцию создания новых улучшенных гриппозных вакцин и определили предпочтительные характеристики продукта [2]. Согласно этим рекомендациям вакцина будущего должна отвечать нескольким критериям, в том числе:

1. Быть безопасной и эффективной в отношении антигенно отклонившихся штаммов вируса гриппа в течение 3–5 лет [3].
2. Наиболее предпочтительным вариантом является создание универсальной гриппозной вакцины, защищающей как антигенного дрейфа, так и шифта вируса гриппа [4].
3. Новые гриппозные вакцины должны быть легко производимы в необходимых количествах и иметь приемлемую себестоимость.

ВОЗ разработаны нормы и стандарты к качеству и безопасности биологических лекарственных препаратов. Особые требования к безопасности вакцин определяются тем, что вакцины, в отличие от лекарственных препаратов,

Рисунок 1.
Контроль безопасности вакцин от лаборатории до регистрации
Control of vaccine safety from laboratory to registration



применяют у здоровых людей, в том числе детей раннего возраста [5]. Именно поэтому вакцинные препараты должны обеспечивать максимальную протективную защиту и при этом не ассоциироваться с риском какого-либо ущерба здоровью вакцинируемого.

Современное производство вакцин предусматривает применение и соблюдение ряда стандартов, в том числе ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» аналога стандарта «Надлежащая производственная практика» (Good Manufacturing Practice, (GMP)), принятого в странах Европейского союза. Кроме того, требования к качеству и контролю лекарственных препаратов, в частности гриппозных вакцин, изложены в Российской фармакопее, где перечислены все ключевые характеристики качества [6]. Как следствие соблюдения стандартов производства вакцинных препаратов государство и потребитель могут быть уверены, что:

1. Производство стабильно, качество продукции воспроизводимо от серии к серии и обеспечено нормативным документом и утвержденным технологическим регламентом на каждом из этапов производства;
2. Система документации позволяет контролировать все этапы производства и хранения продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке.

В соответствии с требованиями контроль безопасности и эффективности вакцин, как и любого лекарственного препарата, осуществляется начиная с этапа разработки, когда проводятся оценка физико-химических параметров, специфической активности, всесторонние доклинические исследования безопасности и эффективности на животных. Только после доклинического подтверждения эффективности и безопасности препарата выдается разрешение на первую фазу клинических исследований на здоровых добровольцах (рис. 1). После регистрации и выхода на рынок вакцины продолжается мониторинг эффективности и безопасности препарата с целью накопления данных и регулярной оценки соотношения «риск/польза» [7].

Контроль качества вакцин проводится на каждом этапе производства, начиная от входного контроля исходных материалов и до доставки покупателю/дистрибьютору. В РФ система надзора за качеством вакцинных препаратов включает 5 уровней контроля:

1. Испытания новых вакцин разработчиком и национальным органом контроля.
2. Контроль вакцин на производстве.
3. Сертификация серий вакцин.
4. Инспектирование предприятий.
5. Госконтроль соответствия качества вакцин на местах их применения, включая соблюдение правил хранения, транспортировки и использования вакцин.

Следует отметить, что вакцины от гриппа являются самыми безопасными с учетом длительного и массового опыта их применения. Согласно данным ВОЗ, переносимость гриппозных вакцин в целом хорошая (табл. 1) [8]. В то же время ежегодное изменение состава антигенов гриппозной вакцины обуславливает риск возникновения непредвиденных неблагоприятных реакций.

Действительно, для гриппозных вакцин характерно ежегодное изменение штаммового состава, обусловленное сменой циркулирующих типов и подтипов вируса гриппа. Несмотря на достижения глобальной системы надзора за гриппом, не всегда удается точно прогнозировать циркуляцию доминантных возбудителей на отдельных территориях и включать их в рекомендованный штаммовый состав противогриппозных вакцин на грядущий эпидемический сезон. Кроме того, следует учитывать какие вакцины от гриппа применяются для вакцинации населения. Так, например, для Северного полушария на эпидемический сезон 2017–2018 гг. ВОЗ рекомендовала включить в состав трехвалентных вакцин следующие антигены: A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-подобный, A/Hong Kong/4801/2014(H3N2)-подобный, B/Brisbane/60/2008-подобный (Викторианская линия). В свою очередь, для квадριвалентных вакцин дополнительно – B/Phuket/3073/2013-подобный (Ямагатская линия) [9]. Однако в Российской Федерации не зарегистрированы квадριвалентные вакцины, что не позволило создать вакцинальный иммунитет к вирусу гриппа типа В Ямагатской линии. В тоже время, среди антигенно охарактеризованных вирусов гриппа типа В, выделенных от больных, более чем 95% относились к линии Ямагата [10].

Прошедший эпидемический сезон 2017–2018 гг. подтвердил актуальность применения четырехвалентных вакцин в профилактике гриппа. В России до настоящего времени четырехвалентные вакцины от гриппа не зарегистрированы и не производились [11]. Создание отечественного четырехвалентного вакцинного препарата позволит

повысить эффективность вакцинации и существенно увеличить экономический эффект профилактики гриппа.

Первая российская четырехвалентная вакцина прошла клинические испытания в многоцентровом двойном-слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах. Оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцинации проводилась с участием у 612 добровольцев в возрасте 18– 60 лет в эпидемический сезон гриппа 2016–2017 гг. на базе трех клинических центров:

- ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России;
- ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России;
- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России.

Протокол клинического исследования был одобрен Этическим комитетом Минздрава России и локальными этическими комитетами клинических центров.

Исследуемая вакцина и вакцины сравнения включали очищенные антигены (гемагглютинин и нейраминидазу) вирусов гриппа подтипов А и типов В, выращенных в куриных эмбрионах, и рекомендованные ВОЗ для эпидемического сезона 2016–2017 гг. Исследуемая российская гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адьювантная вакцина содержала: антиген вируса гриппа типа А (H1N1) 5 мкг, антиген вируса гриппа типа А (H3N2) 5 мкг, антиген вируса гриппа типа В (Ямагатская линия) 5 мкг, антиген вируса гриппа типа В (Викторианская линия) 5 мкг и 500 мкг Полиоксидония® (QIV PO). Для вакцин сравнения выбрали препараты идентичные по антигенам вируса гриппа типа А и различающиеся по штаммам вируса типа В:

- 1) Гриппол® плюс (TIV Ya), содержащий штамм В (Ямагатская линия); и
- 2) Гриппол® плюс (TIV Vic), содержащий штамма В (Викторианская линия).

Таблица 1.
Частота развития легких и тяжелых реакций на вакцинацию против гриппа
The incidence of light and severe reactions to influenza vaccination

Выраженность побочных эффектов Severity of side effects	Описание Description	Частота Frequency
Легкие Light	Реакции в месте инъекции Reactions at the injection site	10–64 out of 100
	Лихорадка у детей в возрасте 1–5 лет Fever in children aged 1–5 years	12 out of 100
	Лихорадка у детей в возрасте 6–15 лет Fever in children aged 6–15 years	5 out of 100
Тяжелые Serious	Анафилаксия Синдром Гийена–Барре Anaphylaxis Guillain–Barre Syndrome	0,7 на миллион per million 1–2 на миллион per million

Методом блочной рандомизации добровольцев рандомизировали в 3 группы (в соотношении 1:1:1):

1. Группа А – 205 человека: вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная Гриппол® Квадривалент, суспензия для внутримышечного и подкожного введения.
2. Группа Б – 205 человека: Гриппол® плюс, вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная, содержащая антигены вируса гриппа типа В (линия Ямагата), суспензия для внутримышечного и подкожного введения.
3. Группа В – 202 человека: Гриппол® плюс, вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная, содержащая антигены вируса гриппа типа В (линии Виктория), суспензия для внутримышечного и подкожного введения.

Всем добровольцам вводили одну дозу вакцины однократно внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу) в объеме 0,5 мл.

Безопасность вакцинации оценивали на основании клинико-лабораторного наблюдения, выраженности и продолжительности местных и общих реакций на введение вакцин, наличия нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов. Оценку местных и общих реакций, а также нежелательных явлений проводили в течение 6 месяцев с момента вакцинации.

Для оценки иммунологической эффективности вакцинации учитывали следующие параметры (табл. 2):

- титр сывороточных антител к антигенам: вируса гриппа типа А(H1N1), вируса гриппа типа А(H3N2), вируса гриппа типа В (Ямагатская и Викторианская линии) до вакцинации и через 21 день после вакцинации;
- уровень сероконверсии (доля лиц с четырехкратным и выше приростом титров антител после вакцинации);

- кратность нарастания антител к гемагглютинуину после вакцинации по сравнению с исходными значениями.

Титр антител определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) до вакцинации и через три недели после вакцинации (день 22 ± 1).

Из 612 вакцинированных 609 (99,5%) человек завершили исследование в соответствии с протоколом (204 (99,5%) в группе А, 204 (99,5%) в группе Б и 201 (99,5%) в группе В). Ни один из испытуемых не выбыл из исследования вследствие нарушения протокола или развития нежелательного явления.

Значимые демографические и антропометрические различия у участников исследования отсутствовали.

Как видно на рисунке 2, в группе добровольцев, привитых четырехвалентной вакциной, доля лиц с 4-х кратным приростом титра специфических антител после вакцинации была наибольшей по всем четырем антигенам (65,8% – H1N1, 69,3% – H3N2, вирус гриппа В: Викторианская линия – 67,8%, Ямагатская – 65,3%) по сравнению с группой Б (62,6% – H1N1, 60,6% – H3N2, Викторианская линия – 18,7%, Ямагатская линия – 59,6% для) и группой В (62,4% – H1N1, 62,9% – H3N2, Викторианская линия – 62,9% Ямагатская линия – 29,2%).

Для проверки гипотезы о том, что четырехвалентная вакцина не уступает по иммуногенности трехвалентным компараторам, использовали ковариационный анализ ANCOVA. Установлено, что иммуногенность тестируемой вакцины не уступает вакцинам сравнения в отношении значений среднего геометрического титров антител (СГТА) к трем совпадающим антигенам и превышает трехвалентные вакцины в отношении не включенного в них второго штамма гриппа В.

Кратность увеличения СГТА по антигенам варьировала в группе А от 4,77 до 5,47, в группе Б – от 4,04 до 5,22 и в группе В – от 4,60 до 5,17 (рис. 3). Таким образом, как исследуемая вакцина,

Таблица 2.

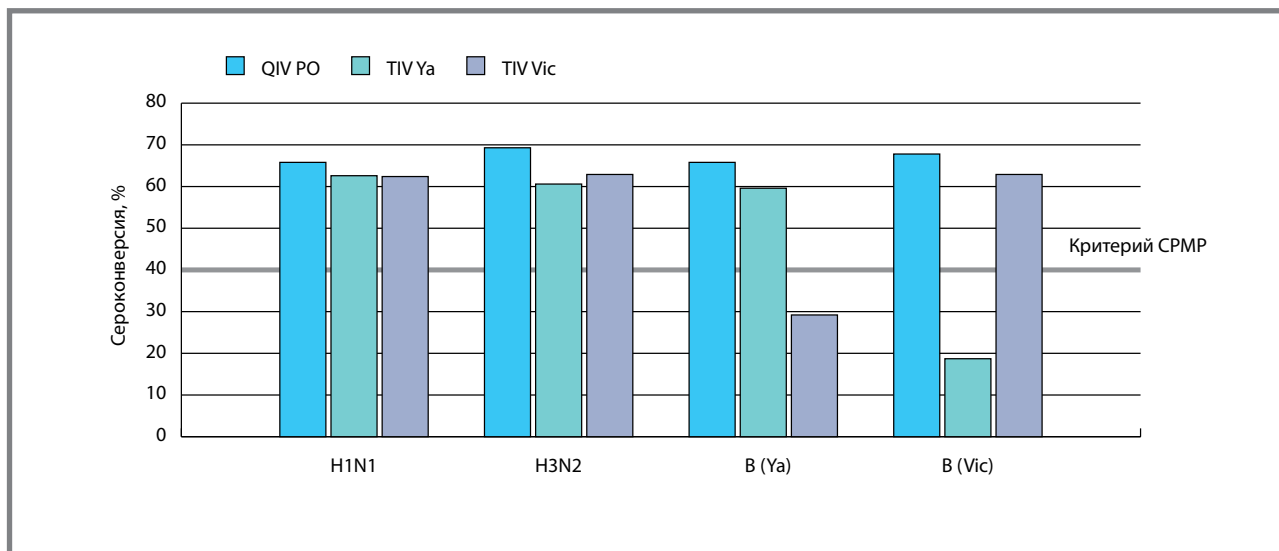
Критерии иммуногенности вакцин

Immunogenicity criteria for vaccines

(Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines CPMP/BWP/214/96)

Критерии иммуногенности Immunogenicity criteria	Возрастная группа 18–60 лет Age group 18–60 years old
Уровень сероконверсии (доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным) Level of seroconversion (the proportion of individuals whose antibody titer increased 4-fold in comparison with the original)	≥ 40%
Уровень серопротекции (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1/40 и выше) Seroprotection level (the proportion of individuals responding with antibody production in the titer of 1/40 and above)	≥ 70%
Фактор сероконверсии (кратность нарастания СГТ антител в сравнении с исходным) The factor of seroconversion (the multiplicity of the increase in the mean geometric antibody in comparison with the original one)	≥ 2,5

Рисунок 2.
Уровень сероконверсии в группах вакцинированных
The level of seroconversion in groups of vaccinated



так и вакцины сравнения соответствовали критерию СРМР по кратности прироста антител.

Не установлено значимых различий в частоте развития у привитых реакций на введение вакцины между основной группой и группами сравнения. Местные и общие реакции возникали в основном в течение первых 3 дней после вакцинации и были, как привило, слабовыраженными и не требовали медицинских вмешательств.

За весь период наблюдения минимум одна местная реакция возникла у 66 (32,2%) добровольцев в группе А, у 44 (21,5%) – в группе Б и у 61 (30,2%) – в группе В. Как видно из данных таблицы 3, во всех группах наиболее частыми местными реакциями, зарегистрированными в первые

пять дней после вакцинации, были покраснение, болезненность и припухлость в месте инъекции. Практически во всех случаях местные реакции были слабовыраженными и не требовали медицинских вмешательств.

Анализируя частоту и характер системных реакций, из рассмотрения исключили добровольцев, у которых в течение 5 дней после иммунизации развились интеркуррентные заболевания. За период наблюдения минимум одна системная реакция наблюдалась у 19 (10,3%) человек в группе А, у 41 (21,9%) – в группе Б и у 32 (17,1%) – в группе В. Данные таблицы 3 показывают, что наиболее частыми системными реакциями в первые 5 дней после вакцинации

Рисунок 3.
Кратность нарастания титров антител у вакцинированных
The multiplicity of antibody titers in vaccinated

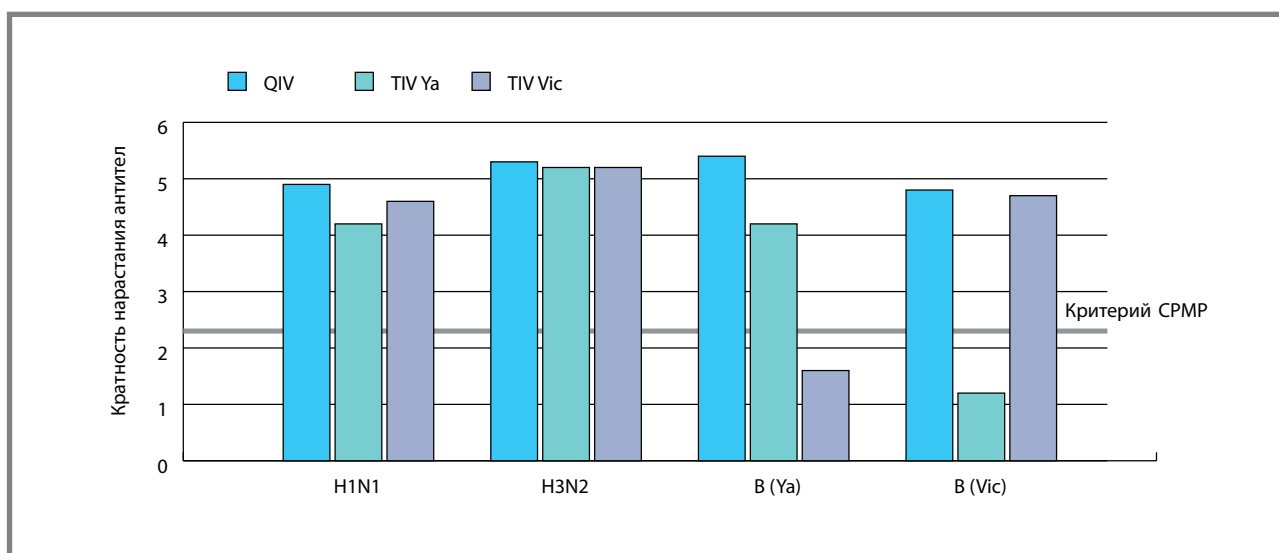


Таблица 3.

Результаты оценки реактогенности и безопасности по группам вакцинации
Results of reactogenicity and safety assessment by vaccination groups

Местные реакции Local reactions			
	Гриппол Квадривалент (А) Grippol Quadrivalent (A) n = 205 (%)	Гриппол плюс (Ямагата) (Б) Grippol plus (Yamagata) (B) n = 205 (%)	Гриппол плюс (Виктория) (В) Grippol plus (Victoria) (B) n = 202 (%)
Болезненность Painfulness	18.5	11.2	14.4
Покраснение (< 30 mm) Redness	20.0	14.6	18.8
Припухлость Intumescence	13.2	6.8	9.4
Зуд Pruritus	6.8	4.9	4.5
Системные реакции			
	Гриппол Квадривалент (А) Grippol Quadrivalent (A) n = 185 (%)	Гриппол плюс (Ямагата) (Б) Grippol plus (Yamagata) (B) n = 187 (%)	Гриппол плюс (Виктория) (В) Grippol Plus (Victoria) (B) n = 187 (%)
Температура Temperature > 37 °C	0	1.6	1,6
Недомогание Malaise	3.8	17.5%	5.3
Головная боль Headache	4.9	10.2	6.4
Миалгия Myalgia	0.5	2.7	3.7

во всех группах привитых были головная боль, недомогание, миалгии. Повышение температуры тела выше 37 °C в группе А не зарегистрировано, в группах Б и В температура тела не превышала 37,5 °C. Следует отметить, что практически во всех случаях системные реакции были слабой или средней степени тяжести, проходили самостоятельно и в подавляющем большинстве не превышали 2 дней.

В динамике наблюдения за привитыми добровольцами результаты физикального осмотра и лабораторные показатели оставались в пределах нормы. Серьезных нежелательных явлений, случаев смерти или прекращения участия в исследовании по причине развития нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, исследуемая вакцина имеет высокий профиль переносимости и безопасности. Она полностью соответствует критериям иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин. Следует подчеркнуть, что включение второго штамма вируса гриппа В не снижает выработку иммунного ответа на другие штаммы вакцины и обеспечивает более широкую защиту

от вирусов гриппа В, не влияет на безопасность вакцины.

Проведенное исследование включало взрослых больных от 18 до 60 лет. В настоящее время проходят клинические испытания российской гриппозной четырехвалентной вакцины с участием детей 6–17 лет. Ожидается, что она будет доступна для вакцинации детей и подростков в сезон гриппа 2019–2020 гг.

Заключение

- Россия обладает собственными ресурсами для производства высококачественных отечественных четырехвалентных вакцин против гриппа.
- Первая российская четырехвалентная вакцина против гриппа прошла доклинические и клинические исследования и имеет высокий профиль переносимости и безопасности.
- Четырехвалентная гриппозная вакцина соответствует критериям иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин.
- Четырехвалентная гриппозная вакцина на финальном этапе регистрации в РФ и будет доступна для населения в предстоящем сезоне.