راهنمای

ساخت واکسن COVID-19

از تحقیق و توسعه تا ورود به بازار؛ الزامات رگولاتوری

کمیته ملی واکسن COVID-19

مهر ماه ۱۳۹۹

به نام خدا

پیش گفتار

با توجه به سابقه طولانی و توانمندی های کشور در تولید واکسن و اهمیت تامین واکسن کرونا در شرایط موجود، کمیته ملی واکسن COVID-19 در تاریخ ۱۲ شهریورماه ۱۳۹۹ در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل شد. کمیته ملی واکسن COVID-19 یک کمیته بین بخشی متشکل از اشخاص حقیقی و نمایندگان معاونت های مرتبط شامل معاونت بهداشت، معاونت تحقیقات و فناوری و سازمان غذا و داروست که با اهداف زیر فرایند تولید ملی واکسن COVID-19 را پایش و پیگیری می کند:

- ایجاد هماهنگی و هم افزایی بین بخشی در سطح وزارت متبوع
- اطمینان از اعمال استاندارد های بین المللی در فرایند تولید واکسن و تامین واکسن اثربخش و ایمن برای آحاد مردم
- حذف همپوشانی ها و پرهیز از طولانی شدن فرایند های بررسی، ارزیابی و صدور مجوزهای لازم

در راستای تحقق اهداف فوق باید تاکید نمود که فرایند های صدور مجوزهای لازم برای ساخت و تولید واکسن COVID-19 همچنان در ساختار های تعریف شده در معاونت های مذکور انجام می شود و کمیته ملی واکسن COVID-19 تنها نقش هدایت کننده، هماهنگ کننده و تسریع کننده را در اجرای این مهم به عهده دارد.

هدف از تدوین این راهنما ارائه نقشه راه تولید کنندگان واکسن از مرحله تحقیق و توسعه تا مرحله ورود به بازار با توجه به الزامات نظارتی و فرایندهای تعریف شده در ساختار های مرتبط در سازمان غذا و دارو، معاونت تحقیقات و فناوری و معاونت بهداشت وزارت متبوع می باشد. بنابراین، کلیه ضوابط، راهنماها و دستورالعمل های مرتبط با فرایند تحقیق و توسعه واکسن که در این راهنما به آنها اشاره شده است همچنان معتبر و از طریق مراجعه به وب سایت های اختصاصی معاونت های مرتبط قابل دستیابی است.

لازم به ذکر است که فرایند های نظارتی ارائه شده در این راهنما در مورد سایر واکسن ها و فراورده های داروئی نوآورانه و جدیدی که دانش فنی آن ها برای اولین بار در جهان توسط پژوهشگران و نخبگان ایرانی تولید میشوند نیز صادق است. ضمن اینکه در مورد ارزیابی های واکسن COVID-19، ملاحظات پیش بینی شده در خصوص فرایند های نظارتی و ارزیابی های پیش بالینی و کارآزمائی های بالینی این واکسن که در راهنمای حاضر تشریح شده است نیز باید مورد توجه قرار گیرد.

مخاطبین این راهنما بطور مشخص موسسات، شرکت ها و شخصیت های حقوقی با فعالیت و قابلیت های تثبیت شده در تولید واکسن می باشند اگرچه از نظر محتوا قابل استفاده توسط شرکت های دانش بنیان و پژوهشگران مرتبط در سطح کشور نیز می باشد.

امیداست در شرایط بحرانی همه گیری بیماری کرونا و تنگنا های اقتصادی ایجاد شده بعلت تحریم های ظالمانه امریکای جنایتکار کمیته ملی واکسن COVID-19 با ایفای نقش موثر در ایجاد هماهنگی بین بخشی منشاء آثار مثبت برای مردم عزیز و نظام سلامت کشور باشد.

در تدوین این راهنما همکاران زیادی بعنوان متخصصین موضوعی و/یا به نمایندگی از مجموعه های مرتبط در وزارت متبوع و دانشگاه های علوم پزشکی مشارکت نموده اند که بدینوسیله از همکاری های ارزشمند ایشان صمیمانه قدردانی می شود. فهرست اسامی این همکاران در ادامه آمده است:

دکتر محمد مهدی گویا	رئیس مرکز مدیریت بیماریهای واگیر، معاونت بهداشت و رئیس کمیته ملی واکسن COVID-19
دکتر کتایون سیف فراهی	کارشناس بیماری ها، مرکز مدیریت بیماریهای واگیر، معاونت بهداشت
دکتر احسان شمسی گوشکی	دبیر کمیته ملی اخلاق در پژوهش، معاونت تحقیقات و فناوری
دکتر سیاوش احمدی نوربخش	مشاور دبیرخانه کمیته ملی اخلاق در پژوهش، معاونت تحقیقات و فناوری
دکتر سید حامد حسینی	مدیر مرکز کارآزمائی های بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر کاظم حیدری	عضو هیات علمی، مرکز کارآزمائی های بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سید محمود مسیحا هاشمی	مدیرکل آزمایشگاههای کنترل غذا و دارو، اداره کل نظارت بر دارو و مواد تحت کنترل
دکتر سعید رضا پاکزاد	رئیس آزمایشگاه فراورده های بیولوژیک، اداره کل آزمایشگاههای کنترل غذا و دارو
دکتر سید علیرضا حسینی	رئیس اداره مطالعات بالینی و مراقبت های داروئی، اداره کل نظارت بر دارو و مواد تحت کنترل
دکتر سعیده فخرزاده	رئیس اداره فراورده های بیولوژیک، اداره کل نظارت بر دارو و مواد تحت کنترل
دکتر شادان داربوی	کارشناس مسوول مطالعات بالینی، اداره کل نظارت بر دارو و مواد تحت کنترل

از پژوهشگران، شرکت های داروئی، موسسات، سازمان ها، نهادها و سایر مخاطبین این راهنما درخواست می شود نقطه نظرات، سوالات و خطاهای احتمالی در متن این سند را طریق شماره تلفن های (۷۲۱-۲) ۶۶۴۶۶۰۵۷ (اداره فراورده های بیولوژیک) و ۶۶۴۱۷۲۵۲ (اداره مطالعات بالینی و مراقبت های داروئی) و یا از طریق پست الکترونیکی ctc@fda.gov.ir به اداره کل دارو و مواد تحت کنترل، سازمان غذا و دارو منعکس نمایند.

فهرست

۱ پیش گفتار ۲
۲ مقدمه ۵
۳ هدف ۵
۴ دامنه کاربرد ۵
۵ فرایند و الزامات نظارتی تولید کنندگان واکسنCOVID-19 ..... ۵
۶ الزامات کیفی تولید واکسن COVID-19 ..... ۹
۷ ارزیابی های پیش بالینی واکسن COVID-19 ..... ۱۰
۸ ارزیابی های بالینی واکسن COVID-19 ..... ۱۳
۹ نقشه راه شرکت های سازنده واکسنCOVID-19 ..... ۱۹
۱۰ پیوست ها ۲۰
۱۱ منابع ۲۸

۱- مقدمه

همزمان با همه گیری بیماری کرونا تلاشهای متعددی در راستای دسترسی به راههای پیشگیری و درمان این بیماری در کشورهای مختلف انجام شده و همچنان ادامه دارد. درکشور ما نیز از همان روزهای نخست تشخیص اولین موارد ابتلا به این بیماری فعالیت های پژوهشی درزمینه فراهم سازی امکان دسترسی بیماران به گزینه های احتمالی درمان بیماری COVID-19 آغاز شده است که در این بین تولید واکسن COVID-19 از جدی ترین و با اهمیت ترین اقدامات در حال اجرا می باشد.

در این ارتباط تاکنون تعدادی از شرکت ها و موسسات پژوهشی دارای سابقه تولید واکسن شروع به فعالیت های مرتبط با تحقیق و توسعه واکسن COVID-19 نموده و پیشرفت های قابل توجهی نیز در این زمینه داشته اند.

بنابراین با توجه به ضرورت آمادگی مقابله با گسترش بیماری کرونا و نقش کلیدی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در حمایت از نوآوری وتلاش متخصصین وپژوهشگران حوزه تولید واکسن، تسریع در فرایندهای بررسی، ارزیابی و صدور مجوزهای لازم برای فعالیت های انجام شده در زمینه تولید واکسن COVID-19 در کشور حائز اهمیت ویژه می باشد.

به همین منظور کمیته ملی واکسن COVID-19 با هدف هماهنگی بین بخش های مرتبط زیر مجموعه وزارت بهداشت و اطمینان از رعایت اعمال استاندارد های بین المللی در فرایند تولید واکسن مذکور در سطح این وزارتخانه تشکیل شده است. لزوم تبعیت سازندگان واکسن COVID-19 از دستورالعمل واحد جهت تسهیل و تسریع فرایند تحقیق وتوسعه واکسن های تولید شده و اخذ مجوز استفاده از این واکسن ها در مطالعات بالینی برروی آزمودنی های انسانی ضرورت تدوین راهنمای حاضر را مورد تاکید قرار می دهد.

۲- هدف

هدف از تدوین راهنمای حاضر شفاف سازی فرایند تحقیق و توسعه واکسن COVID-19 و اخذ مجوز ورود به بازار با توجه به الزامات نظارتی و فرایندهای تعریف شده در ساختار های مرتبط در سازمان غذا و دارو، معاونت تحقیقات و فناوری و معاونت بهداشت وزارت متبوع به منظور بهره برداری تولید کنندگان واکسن و سایر ذینفعان می باشد.

۳- دامنه کاربرد

دامنه کاربرد این راهنما علاوه بر شمول فرایند های نظارتی های برنامه تحقیق و توسعه ساخت واکسن COVID-19، در مورد سایر واکسن ها و فراورده های داروئی نوآورانه و جدیدی که دانش فنی آن ها **برای اولین بار در جهان** توسط پژوهشگران و نخبگان ایرانی تولید میشوند نیز صادق است. در عین حال، مخاطبین این راهنما بطور مشخص موسسات، شرکت ها و شخصیت های حقوقی با فعالیت و قابلیت های تثبیت شده در تولید واکسن می باشند اگرچه از نظر محتوا قابل استفاده توسط شرکت های دانش بنیان و پژوهشگران مرتبط در سطح کشور نیز می باشد.

۴- فرایند و الزامات نظارتی تولید کنندگان واکسن COVID-19 ازمرحله تحقیق و توسعه تا مرحله ورود به بازار

فرایند و الزامات نظارتی در خصوص واکسن COVID-19 که بایستی از سوی شرکت تولیدکننده و در مراحل مختلف تحقیق و توسعه تا مرحله ورود فراورده به بازار انجام شود، شامل مراحل زیر است:

۱- شرکت در فراخوان ثبت و تولید ملی واکسن COVID-19 سازمان غذا و دارو و ارائه مستندات لازم به اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل

۱-۱ بر اساس ضوابط جاری در خواست اولیه از سوی شرکت هایی پذیرفته می شود که از سازمان غذا و دارو مجوز فعالیت دریافت نموده باشند.

۱-۲ شرکت متقاضی می بایست از امکانات مالی و یا اسپانسر (پشتیبان مالی) مناسب برای انجام مراحل تحقیقاتی و تولید صنعتی برخوردار باشد

۱-۳ شرکت متقاضی می بایست تیم کارشناسی خود را برای اجرای فرایند های تحقیقاتی و تولید و کنترل COVID-19 (به انضمام فهرست اسامی با ذکر تحصیلات و سوابق کار) به اداره کل دارو معرفی نماید.

۱-۴ مسئول فنی واجد شرایط (با اخذ پروانه مطابق ضوابط) باید توسط شرکت به اداره کل دارو معرفی شود.

۲- ارائه تمامی مستندات مربوط به فعالیت های صورت گرفته در زمینه تحقیق و توسعه واکسن COVID- 19 توسط شرکت بانضمام فرم تکمیل شده اطلاعات اولیه (پیوست های ۱ و ۲)

۳- بررسی مستندات ارائه شده در اولین فرصت توسط اداره بیولوژیک

۴- تشکیل جلسه کارشناسی مشترک بین ادارات ذیربط سازمان غذا و دارو و شرکت متقاضی با موضوع بررسی مستندات ارائه شده توسط شرکت در زمینه اثر بخشی واکسن و آشنایی با فرایند تولید و کنترل (Pre IND Meeting).

لازم به ذکر است اداره کل دارو حسب لزوم از صاحب نظران ذیربط دیگر جهت حضور در این جلسه دعوت بعمل خواهد آورد.

۵- معرفی شرایط تولید و کنترل واکسن مطابق اصول GMP توسط متقاضی بصورت مستقل و یا در قالب تولید قرار دادی با ارائه تفاهم نامه مرتبط

۶- ارائه حداقل مستندات تولید و کنترل اولیه مطابق الگوی مستندات ارائه شده توسط شرکت به منظور انجام بررسی کارشناسی

۶-۱ نتایج آنالیزهای کیفی و پایداری در این مرحله در حداقل حجم پایلوت قابل ارزیابی خواهد بود و نتایج مربوط به نمونه های آزمایشگاهی تنها برای اثبات ادعا و پیش بینی نتایج مورد استناد می باشد.

۶-۲ با توجه به لزوم تکمیل پرونده نهایی واکسن در قالب استاندارد CTD، توصیه می شود مستندات و مدارک ارسالی از ابتدا در قالب الگوی CTD ارائه شود. بدیهی است پرونده واکسن به موازات طی نمودن مراحل تولید، کنترل و بررسی کارشناسی توسط شرکت تکمیل می گردد.

۷- ارائه نمونه واکسن تولید شده در شرایط GMP و حداقل حجم پایلوت توسط شرکت به منظور بررسی توسط اداره کل آزمایشگاه های مرجع کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی

۸- ارائه مستندات غیر بالینی مطابق راهنمای مربوطه توسط شرکت به منظور انجام ارزیابی مستندات و بررسی کارشناسی داده های غیربالینی که با مشارکت کمیته ملی اخلاق در پژوهش و کارشناسان مرتبط انجام خواهد شد

۹- گزارش نتایج بررسی های کارشناسی مستندات کیفی و غیر بالینی توسط اداره بیولوژیک به اداره مطالعات بالینی و مراقبت های داروئی

۱۰- ارائه پروتکل مطالعه بالینی به همراه ضمائم و سایر مستندات لازم توسط شرکت (پیوست شماره ۴) پس از تایید مستندات کیفی و پیش بالینی ارائه شده در مراحل قبلی و اطمینان از قابل قبول بودن پروفایل ایمنی واکسن برای ورود به فاز مطالعات بالینی

۱۰-۱ در حالت کلی انجام کارآزمایی های بالینی فاز ۱، فاز ۲ و فاز ۳ برای واکسن COVID- 19 الزامیست. ضمن این که نتایج، داده ها و کیفیت انجام مطالعات پیش بالینی نقش مهمی در طراحی کارآزمائی های بالینی خواهد داشت.

۱۱- بررسی کارشناسی مستندات مطالعه بالینی و صدور مجوز انجام مطالعه (CTA) توسط اداره کل دارو (پس از تایید مستندات پیش بالینی و تصویب پروتکل مطالعه)

۱۱-۱ مطالعات بالینی بایستی بر مبنای راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران (IR GCP) اداره کل دارو، با رعایت دستورالعمل های کشوری اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی و در نظر گرفتن ملاحظات اعلام شده در بخش ۶ این راهنما انجام شوند.

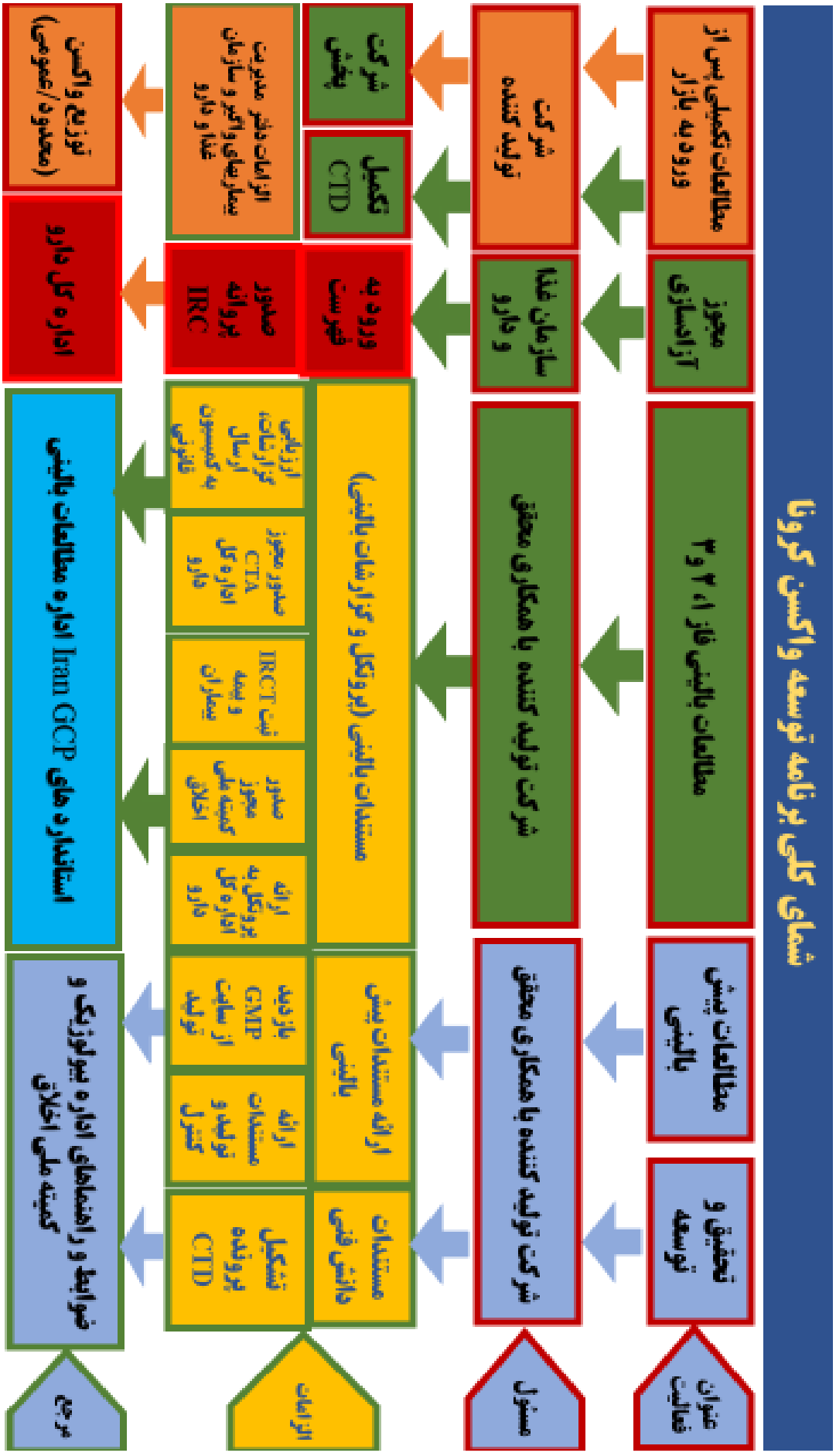
۱۲- ارائه گزارشات پیشرفت (درصورت درخواست اداره کل دارو)، گزارش میانی و گزارش پایانی مطالعه بالینی توسط شرکت به اداره کل دارو و بررسی و اعلام نظر توسط کمیته ملی واکسن COVID- 19

۱۳- ارجاع پرونده به کارگروه بررسی و تدوین فهرست داروئی جهت بررسی ورود واکسن COVID- 19 به فهرست رسمی دارو های ایران (در صورت تایید مطالعات بالینی و ارزیابی های اقتصاد دارو)

۱۴- ارائه پرونده نهایی واکسن در قالب CTD توسط شرکت به اداره کل دارو

۱۵- طرح موضوع صدور پروانه ثبت فراورده در کمیسیون قانونی تشخیص پس از تکمیل مراحل فوق و اعلام رای کمیسیون به شرکت

شمای کلی برنامه ساخت واکسن COVID-19



فرایند و الزامات نظارتی تولید کنندگان واکسنCOVID-19



۵- الزامات کیفی تولید واکسن COVID-19

در حال حاضر در دنیا بیش از دویست پروژه تولید واکسن کرونا بر پایه پلت فرم های مختلف از جمله واکسن های ویروس ضعیف شده (Attenuated vaccines)، ویروس غیر فعال (Inactivated vaccines)، وکتور ویروسی (Vector-based vacines)، ریبونوکلئیک اسید (DNA & RNA vaccines)، پروتئین نوترکیب (Recombinant vaccines)، واکسن ساب یونیت/زیر واحد (Subunit vaccines) و ذرات شبه ویروسی (Virus Like Particles) در دست اجراست.

با توجه به تنوع روش های تولید تعیین پارامتر ها و الزامات کیفی یکسان برای همه انواع واکسن امکان پذیر نیست. سازمان جهانی بهداشت مراجع قابل استفاده ای در ارزیابی کیفی واکسن های کرونا با پایه های متفاوت را معرفی نموده است:
https://www.who.int/publications/m/item/relevant-who-tech-docs-for-covid-19-vaccines-and-other-biologicals

بر همین اساس در ادامه الزامات عمومی در ارزیابی کیفی واکسن ها با استناد به الگوی CTD و ملاحظات کلی در ارزیابی سایت تولید واکسن با درنظر گرفتن الزامات GMP برگرفته از مرجع PIC/S و نیز رعایت سطح ایمنی لازم برای کار با ویروس توضیح داده شده است و انتظار می رود سازنده با توجه به نوع فراورده تولیدی مستندات و اطلاعات مرتبط را ارائه و ملاحظات مربوطه را مد نظر قرار دهد.

۵،۱- مستندات تولید واکسن

برای ارسال مستندات اطلاعات کیفی، تولید کننده می بایست از الگوی CTD استفاد نموده (https://www.ich.org/page/ctd) و در طی مراحل ثبت آن را تکمیل نماید. با توجه به ماهیت تغییر پذیر فراورده های بیولوژیک، داده های حاصل از ارزیابی های تحقیق و توسعه در حجم آزمایشگاهی تنها پشتوانه ای برای اثبات ادعای شرکت محسوب می شوند و قابل استناد برای کیفیت محصول در حجم صنعتی نمی باشند. با توجه به اهمیت یکنواختی تولید در فراورده های بیولوژیک مطالعات و آنالیز های مرتبط با فراورده باید حداقل بر روی سه سری ساخت از بالک های متفاوت و متوالی انجام گیرد.

بسته به نوع واکسن، ارسال اطلاعات در مورد منبع و روش تهیه بذر یا ژن مورد استفاده در تولید شامل تاریخچه تهیه و اطلاعات Characterization برای بررسی لازم است. نتایج آزمون هایی مانند تعیین سکانس، بررسی های عدم آلودگی، آزمون های شناسایی پروتئین و تعیین ساختار آن (ICH guideline Q6B) هم در مورد سلول و بذر اولیه و هم در مورد بانک های تهیه شده و سلول تولید شده در انتهای کشت باید ارائه شوند.

با توجه به جدید بودن ویروس COVID-19، موادی که سازنده به عنوان استاندارد در آزمون های شناسایی و تعیین قدرت اثر و یا سایر آزمون ها استفاده می کند باید معرفی شوند و اطلاعات جامع برای اثبات مناسب بودن این استاندارد ها ارائه گردد. (WHO TRS No. 932, Annex 2)

در شرح مراحل تولید لازم است مراحل بحرانی تولید مشخص و پارامتر های ارزیابی برای کنترل این مراحل ذکر شوند. برای مثال در واکسن تهیه شده به روش غیر فعال سازی مرحله بحرانی مرحله غیر فعال سازی ویروس است که قبل از ورود فراورده به فاز مطالعات بالینی می بایست اعتبار سنجی شود و در مورد مولکول های نوترکیب خلوص پروتئین و تهیه پروفایل ناخالصی ها حائز اهمیت بسیار است.

علاوه بر آن، روش های کنترل مواد بینابینی و محصول نهائی و محدوده های مورد نظر سازنده (Specification) باید در زمان ارائه پرونده تعریف و پس از اتمام مطالعه بالینی نهایی شوند و روش آزمون های اساسی مانند تعیین تیتر و پوتنسی و یا تعیین فعالیت ویژه باید اعتبار سنجی شوند.

در صورت استفاده از ادجوانت جدید پرونده کاملی در خصوص روش تهیه و کنترل آن می بایست ارائه شود. ولی برای ادجوانت هایی که سابقه استفاده در تولید واکسن دارند ارائه اطلاعات آنالیز با ذکر منبع تهیه و مکانیسم فعالیت در بخش کیفی کفایت می نماید.

گزارش ارزیابی پایداری محصول مطابق رفرانس https://www.ich.org/page/quality-guidelines و https://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex_3_WHO_TRS_962-3.pdf برروی محصول تولید شده

در حجم صنعتی ملاک تعیین تاریخ انقضا قرار خواهد گرفت. تکمیل مطالعات به موازات انجام مطالعه بالینی و ورود به بازار با توجه به شرایط همه گیری کرونا مورد قبول می باشد.

۵,۲- ارزیابی سایت تولید واکسن

بدلیل اهیمت ایمنی در کار با ویروس و یا اجزا ویروس رعایت اصول GMP مطابق رفرانس مورد قبول PICs (https://picscheme.org/en/publications) و اصول ایمنی پرسنل و محیط BSL3 (https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety) همزمان باید مد نظر باشد. با توجه به توصیه سازمان جهانی بهداشت مبنی بر انجام کار در شرایط اختصاصی (https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/laboratory-biosafety-novel) وجود سیستم کیفیت کارا در مجموعه تولیدی با پرسنل مجرب و آموزش دیده لازم است.

فضای تولید باید ظرفیت فعالیت های مورد نظر متناسب با حجم تولید را دارا باشد. اعتبار سنجی سیستم های پشتیبانی (هواساز، آبساز، سیستم فاضلاب) و برقراری سیستم پایش محیطی مناسب با شرایط کار برای تولید محصول مورد استفاده در انسان الزامی است. بررسی نقشه قبل از اقدام برای ساخت سایت به رفع عدم انطباق های احتمالی در بدو شروع عملیات کمک شایانی می نماید.

عملیات پرکنی و بسته بندی فراورده حاوی پروتئین خالص شده و یا ویروس غیر فعال در خطوط مشترک منوط به رعایت اصول مندرج در ضابطه تولید دارو های شیمیایی و بیولوژیک در خطوط مشترک (ابلاغی ۹۹/۷/۱۵ سازمان غذا و دارو) بلامانع می باشد. شرکت باید پرسنل کافی و آموزش دیده برای انجام فعالیت های تولید و کنترل داشته و به آزمایشگاه مجهز و ابزار ها و دستگاه های کنترل لازم دسترسی داشته باشد. در صورت انجام آزمون هایی که نیاز به کار با ویروس وحشی را دارند رعایت شرایط ایمنی آزمایشگاهی الزامی است.

۶- ارزیابی های پیش بالینی واکسن COVID-19

هدف از انجام مطالعات پیش بالینی یک واکسن، ارزیابی خصوصیات و ویژگی های مربوط به ایمنی زایی و بررسی سمیت آن از طریق انجام آزمایشات in vitro و in vivo است. مطالعات پیش بالینی در مدل های حیوانی ضمن کمک به شناسایی خطرات مرتبط با واکسن با هدف انتخاب میزان دوز مصرفی و همچنین نحوه تجویز فراورده تحقیقاتی در مطالعات بالینی انجام می شود. میزان داده های غیر بالینی مورد نیاز قبل از استفاده واکسن برای اولین بار در انسان در قالب مطالعات بالینی انسانی بستگی به نوع و ویژگی های ساختاری واکسن و نیز داده های مربوط به واکسن های مشابه دارد.

داده های حاصل از مطالعات انجام شده در مدل های حیوانی با استفاده از برخی از واکسن های تولید شده علیه دیگر ویروس های خانواده کرونا ویروس شامل MERS-CoV و SARS-CoV، هر چند از نظر تئوری، موجب ایجاد نگرانی هائی درمورد بیماری تنفسی شدید Enhanced Respiratory Disease (ERD) و Antibody-Dependent Enhancement (ADE) مرتبط با واکسن COVID-19 شده است. در این مطالعات که متعاقب تزریق واکسن در مدلهای حیوانی انجام شده است (challenge studies)، شواهدی از واکنش های ریوی ایمونوپاتولوژیک دیده شده است که از نظر واکنش های ایمنی شبیه به بیماری تنفسی شدید ERD در نوزادان است. بنابر این یک واکسن تحقیقاتی بایستی در مطالعات پیش بالینی با توجه به این عوارض مورد ارزیابی قرار گیرد.

علاوه بر آن، در تمامی مطالعات پیش بالینی و بالینی، واکسن مورد مطالعه باید نماینده واکسنی باشد که در نهایت مورد استفاده مصرف کنندگان قرار خواهد گرفت. به تولید کنندگان توصیه می شود ضمن توجه به راهنمای مطالعات پیش بالینی اداره کل دارو، در خصوص نوع و وسعت انجام مطالعات حیوانی، موضوع را در جلسه بررسی برنامه توسعه واکسن در اداره کل دارو مطرح و مشاوره های لازم را قبل از شروع مطالعه از کارشناسان اداره بیولوژیک دریافت نمایند. همچنین راهنما و گایدلاین های بین المللی مرتبط با ارزیابی های پیش بالینی متناسب با استراتژی های مختلف واکسن از جمله WHO ,guidelines on nonclinical evaluation of vaccines و EMA , Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines) و FDA, Development and Licensure of Vaccines to prevent

COVID-19,Guidance for Industry باید مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد. فهرست جامع نری از این منابع بمنظور سهولت انجام کار در پیوست ۳ راهنما آمده است.

۶,۱- ارزیابی وضعیت پاسخ ایمنی واکسن در مدل های حیوانی

برای ارزیابی خصوصیات ایمونولوژیک واکسن تحقیقاتی COVID-19 بایستی مطالعات ایمونوژنیسیته فراورده در مدل های حیوانی مناسب (حساس به آنتی ژن واکسن COVID-19) و با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شود و جنبه های ایمونولوژیک که بناست اندازه گیری شوند باید متناسب با ساختار واکسن و مکانیسم عمل مورد نظر باشد.
بطور کلی این مطالعات باید شامل ارزیابی پاسخهای ایمنی هومورال، ایمنی سلولی و عملکردی به تناسب هر یک از آنتی ژنهای ویروس COVID- 19 باشند. بطور کلی سنجش های مورد استفاده برای ارزیابی ایمونوژنیسیته باید متناسب با هدف مورد نظر و مکانیسم واکسن و ادجوانت مورد مطالعه باشند. توصیه می شود انتخاب گونه مناسب حیوان آزمایشگاهی و کنترل های مناسب در طراحی مطالعات پیش بالینی با استفاده از منابع معتبر مد نظر قرار گیرد.

جهت بررسی مطالعات پیش بالینی، اطلاعات زیر بایستی در مستندات مربوطه در ماژول ۴ پرونده CTD ارائه شود:

۱- طراحی مطالعه

اطلاعات مربوط به واکسن و ادجوانت، دوز مورد استفاده، مطالعات انتخاب دوز، انتخاب گونه ها (دو گونه جونده و یک گونه میمون رزوس) و جنس حیوان مورد استفاده، راه و زمان تزریق واکسن و یادآور، به تفکیک هر مطالعه ارائه شود.

۲- آزمون های ایمنی هومورال

- بررسی تولید آنتی بادی اختصاصی IgG و IgA ضد آنتی ژن های S و RBD بعد از تزریق واکسن و دوز های یادآور و همچنین به جهت بررسی بلند مدت پاسخ آنتی بادی، بعد از دو تا سه ماه (در موش اینبرد، یک گونه جونده و میمون رزوس)
- بررسی IgG1 , IgG2a اختصاصی (موش اینبرد)

VSV-SARS-CoV-2 spike variant pseudovirus neutralisation assay و یا SARS-CoV-2 neutralisation assay (موش اینبرد، یک گونه جونده و میمون رزوس)

۳- آزمون های ایمنی سلولی

- نسبت لنفوسیت CD4/CD8 (موش اینبرد، یک گونه جونده و میمون رزوس)
- بررسی تکثیر اختصاصی لنفوسیت ها در حضور آنتی ژن ویروسی (موش اینبرد، یک گونه جونده و میمون رزوس)
- بررسی سلول های CD8+ T Cells از نظر فنوتیپ و عملکرد اختصاصی (موش اینبرد)
- بررسی پروفایل سایتوکاینی (TNF-α, IFN-γ,IL-6, IL-2, IL-12, IL-4) (موش اینبرد)

۶,۲- مطالعات سم شناختی (توکسیکولوژیک)

برای یک محصول کاملا جدید که بعنوان واکسن COVID-19 کاندید شده است و هیچگونه اطلاعات غیر بالینی و بالینی قبلی در مورد آن در دسترس نیست، انجام مطالعات حیوانی قبل از شروع فاز ۱ مطالعات بالینی یک الزام بشمار می رود. این مطالعات باید در حدی باشد که اثرات سمی احتمالی واکسن را شناسایی و مشخص کند تا محقق به این نتیجه برسد که واکسن برای ورود به تحقیقات بالینی به حد کافی ایمن است.
در صورت تشخیص ضرورت انجام مطالعات حیوانی تکمیلی توسط کمیته ارزیابی کننده، این مطالعات ممکن است قبل و یا همزمان با انجام مطالعات بالینی انجام شود. در انجام مطالعات حیوانی رعایت راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی در جمهوری اسلامی ایران و اصول GLP الزامی است و مستندات مربوطه باید همراه با اطلاعات مربوط به منبع تهیه حیوان، گونه حیوان مورد نظر، شرایط نگهداری و سلامت حیوان باید ارائه شود.

اگر ساختار واکسن ماهیت جدیدی داشته باشد و داده های توزیع بیولوژیکی موجود در فناوری پلتفرم جدید وجود نداشته باشد، انجام مطالعات توزیع زیستی در یک گونه حیوانی را باید در نظر داشت. این مطالعات در صورت وجود احتمال تغییر در عفونت و تروپیسم بافتی یا استفاده از روش جدید تجویز و فرمولاسیون باید انجام شوند.

پارامتر هایی که در طراحی مطالعات حیوانی سمیت باید مد نظر قرار گیرد به گونه، نژاد حیوان، دوز و برنامه درمان، راه مصرف واکسن و زمان های بررسی نقاط پایانی (بعنوان مثال زمان نمونه گیری برای شیمی بالینی، ارزیابی آنتی بادی و نکروپسی) بستگی دارد.

اثرات سمیت بالقوه محصول باید در ارتباط با ارگان هدف، دوز، راه یا راه های تماس با بدن، مدت و تواتر تماس و احتمال برگشت پذیری ارزیابی شود. سمیت فرمولاسیون واکسن باید در یک مطالعه مجزا و اختصاصی و یا در مطالعات بی ضرری که نقاط پایانی سمیت در آن مطالعه تعریف شده باشد بررسی شود. مطالعه سمیت باید تحمل موضعی (اثرات ماکروسکوپی و میکروسکوپی بر ناحیه تزریق) را نیز بررسی کند.

استراتژی های ارزیابی های غیر کلینیکی مرتبط با ایمنی و بی خطر بودن واکسن

Study type	Purpose	Comment
Single-dose toxicity	To determine the acute effects after vaccination by examining general parameters (mortality, clinical signs, body weight, food consumption)	These acute evaluations are often incorporated within repeat-dose toxicity studies, and separate single-dose toxicity studies do not need to be performed
Repeat-dose toxicity	To determine the effects of repeated administration of the vaccine in animals	This is typically the pivotal toxicology study that is performed prior to clinical trials
Local tolerance	To determine the potential irritation at the injection site	To reduce animal use, a local tolerance evaluation can be incorporated within the repeat-dose toxicity study
Safety pharmacology	To evaluate the potential for undesirable effects on the cardiovascular, respiratory, and central nervous systems	Separate safety pharmacology studies are generally not performed for vaccines [1], and endpoints are incorporated in the repeat-dose toxicity study instead
Developmental and reproductive toxicity studies	To examine potential effects on fertility, fetal development, and postnatal development of the offspring	Required for vaccines that will be indicated for women of childbearing potential [18]
Biodistribution studies	To examine tissue distribution following administration	Performed for nucleic acid and viral vector-based vaccines

۶,۳ بررسی سمیت در مطالعه پیش بالینی

در مطالعه غیر بالینی بررسی سمیت، حداقل دو گونه حیوان (یک جونده حساس و میمون رزوس) مورد استفاده قرار می گیرد ترجیحا گونه انتخاب شده باید به میکرو ارگانیسم بیماری زا یا سم بیماری زا حساس باشد. حداقل تعداد حیوان مورد بررسی باید متناسب با گونه جونده و غیر جونده و نوع بررسی توکسیکولوژیک باشد. دوز مورد استفاده در مطالعه سمیت در مدل حیوانی در صورت امکان بالاترین دوزی (به معنی واقعی) است که در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار می گیرد. در چنین مواقعی متناسب با حیوان مورد استفاده حجم کلی را می توان در بیش از یک محل تجویز نمود. تعداد دوز تجویزی به حیوانات تحت آزمون باید یک دوز بیشتر از تعداد دوز مورد نظر در انسان باشد.

برای شبیه سازی بهتر مصرف بالینی، دوز های واکسن باید در فواصل زمانی مشخص تجویز شود (نه اینکه بر پایه دوز روزانه باشد). فواصل زمانی مورد استفاده در مطالعه سمیت ممکن است کوتاه تر از مطالعه بالینی انسانی باشد. همچنین راه تجویز فراورده در مطالعات حیوانی می بایست مشابه راه تجویز در مطالعه بالینی باشد.

ارزیابی های معمول در مطالعات غیر بالینی شامل مشاهده روزانه و وزن هفتگی و مصرف غذا و آنالیز های بیوشیمیایی و فاکتورهای التهابی سرم است. در مطالعات سمیت بررسی هیستوپاتولوژی کامل اعضای لنفاوی و ارگان های حیاتی بدن مانند ریه، قلب، کلیه، کبد و مغز از نظر واکنش های ازدیاد حساسیت و ارتشاح سلولی و آسیب بافتی نیز باید مورد ارزیابی قرار گیرد. همچنین تاثیر آنتی ژن و یا ادجوانت واکسن در ناحیه اطراف بافت محل تزریق و در مواضعی که ناخواسته در معرض واکسن قرار می گیرند (مانند تماس چشمی با آئروسل هنگام تجویز) باید بررسی شود.

بررسی های تکمیلی سمیت حسب مورد و بویژه در مورد واکسن های داری ادجوانت باید انجام شود. در صورت استفاده از یک ادجوانت یا افزودنی جدید لازم است اثرات ایمونوژنیسیته و توکسیسیته آن ها در ترکیب با واکسن و به تنهایی ارزیابی گردد.

۶- ارزیابی های بالینی واکسن COVID-19

اولین قدم در ارزیابی های بالینی تدوین برنامه کارآزمائی های بالینی (clinical studies program, CSP) است که بایستی بعنوان بخشی از برنامه تحقیق و توسعه واکسن و همراه با مستندات اولیه تشکیل CTD واکسن به اداره کل دارو ارائه شود. این برنامه خلاصه ای از پیش بینی های انجام شده توسط سازنده است که مراحل مختلف انجام مطالعات بالینی واکسن را از فاز ۱ تا مرحله ورود به بازار و نیز پس از ورود واکسن به بازار در بر می گیرد. حداقل اطلاعات لازم در مستند برنامه مطالعات بالینی واکسن شامل عنوان مطالعه، اهداف و پیامدها، جمعیت مورد مطالعه، نام و مشخصات مجری اصلی، سایت انجام مطالعات و زمان بندی در نظر گرفته شده برای هریک از مراحل انجام کارآزمائی های بالینی باشد.

۶,۱- الزامات رگولاتوری انجام کارآزمائی های بالینی

تولید کنندگان واکسن های تحقیقاتی باید برنامه کارآزمائی های بالینی (CSP) فراورده مورد نظر را **قبل از شروع مطالعه** از نظر نوع طراحی با اداره کل دارو نهائی کنند. انجام مطالعات بالینی در کشور بر اساس استانداردهای Iran GCP و دستورالعمل ها و راهنمای مربوطه و همچنین دستور العمل ها و راهنما های کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی انجام می شود.

تولید کننده/اسپانسر باید نسبت به اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA) از اداره کل دارو اقدام و هر گونه تغییر در پروتکل مطالعه را قبل از اجرا به طور رسمی به اداره کل دارو منعکس نماید.

فرایند اخذ مجوز انجام مطالعات بالینی (CTA) به تفصیل در راهنمای اختصاصی مربوطه آمده است (https://www.fda.gov.ir/). در عین حال ضمن توصیه مجریان کارآزمائی (اسپانسر و تیم مطالعه) به مطالعه راهنمای مذکور موارد زیر مورد تاکید قرار می گیرند:

۱- پروتکل مطالعه بالینی باید توسط شرکت دارویی به همراه سایر مستندات لازم به اداره مطالعات بالینی ارائه شود (پیوست ۴)
۲- اداره مطالعات بالینی پس از ارزیابی های لازم و تائید پروتکل در کمیته اختصاصی پیش بینی شده بدین منظور متشکل از محققین مستقل و نماینده کمیته ملی اخلاق در کمیته مطالعات بالینی، پروتکل مورد تایید خود را برای دریافت تاییدیه اخلاقی به کمیته ملی اخلاق در پژوهش ارسال می کند.
۳- کمیته ملی اخلاق در پژوهش در صورت تایید پروتکل کد اخلاق را صادر می کند و هم زمان یک نفر ناظر اختصاصی برای نظارت بر روند مطالعه به کمیته مطالعات بالینی سازمان غذا و دارو معرفی می کند.
۴- سازمان غذا و دارو پس از ثبت مجوز اخلاق در سامانه ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی https://ethics.research.ac.ir و اطمینان از کامل بودن مستندات لازم نسبت به صدور CTA اقدام می کند.
۵- کلیه مراحل فوق برای هر یک از فاز های کارآزمائی بالینی به صورت جداگانه انجام می شود.

۶- در تمامی کارآزمائی های بالینی واکسن COVID-19 پیش بینی کمیته ایمنی و پایش داده ها (DSMB) الزامی است. کمیته DSMB به پیشنهاد اسپانسر تشکیل و همراه با ترکیب اعضا، شرح وظایف دقیق، تواتر برگزاری جلسات و نحوه اجرائی شدن تصمیمات اخذ شده بایستی به تفصیل در پروتکل مطالعه درج شود. حضور نماینده کمیته ملی اخلاق و نماینده اداره مطالعات بالینی و مراقبت های دارویی در جلسات کمیته DSMB ضروری است.

۷- اسپانسر مطالعه موظف است گزارشات میانی و نهائی مطالعه بالینی را بر اساس راهنماهای مربوطه که از طریق سایت سازمان غذا و دارو (https://www.fda.gov.ir/) قابل دسترسی است به اداره کل دارو ارسال نماید. زمان ارایه گزارش میانی باید در پروتکل مصوب به روشنی قید شده باشد. گزارش میانی باید داده های بالینی و نتایج آنالیز آماری ۵۰٪ از بیماران را پس از اتمام دوره پیگیری پوشش دهد. این گزارشات توسط اداره مطالعات بالینی با فرایندهای پیش بینی شده ارزیابی شده و جمع بندی نهائی جهت طی مراحل بعدی به کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک ارسال می شود.

۶,۲- طراحی کارآزمائی های بالینی واکسن COVID-19

طراحی مطالعات بالینی واکسن با توجه به کیفیت، نتایج و داده های بدست آمده از مطالعات پیش بالینی حیوانی ممکن است بشکل جداگانه و یا ادغام یافته (فاز ۱ و ۲ یا فاز ۲ و ۳) انجام شود. مطالعات بالینی واکسن بطور معمول بشکل پلاسبو-کنترل طراحی می شود. اگرچه با توجه به اینکه بر اساس پیش بینی های انجام شده در وزارت متبوع در خصوص تامین واکسن COVID-19 امکان دسترسی به واکسن از کشورهای دیگری وجود دارد، طراحی Adaptive در کارآزمائی بالینی واکسن COVID-19 نیز باید مد نظر قرار گیرد. در طراحی Adaptive امکان جایگزینی واکسن کووید تائید شده دیگر با بازوی پلاسبو وجود خواهد داشت که در اینصورت باید ملاحظات مرتبط با نحوه آنالیز آماری داده های جمع آوری مورد توجه واقع شود.

در هرحال آزمایشات انسانی مطالعات واکسن با کارآزمایی بالینی "فاز یک" آغاز می شود. در مطالعات واکسن کووید انتظار می رود که این مطالعات بر روی "چند ده" داوطلب سالم در یک بازه زمانی چند هفته ای انجام شود. در مطالعات فاز یک، هدف اصلی پژوهشگران اطمینان از ایمنی واکسن پژوهشی است. پس از اتمام موفقیت آمیز کارآزمائی بالینی "فاز یک" و تایید گزارشات مربوطه توسط اداره کل دارو، مطالعات "فاز دو" کارآزمائی بر روی "چند صد" بیمار انجام می گردد. هدف انجام مطالعات بالینی فاز ۲ یافتن دوز مناسب واکسن همراه با جمع اوری اطلاعات بیشتری در رابطه با ایمنی واکسن در کنار داده های ایمنی زایی/ اثربخشی و ایمونوژنیسیتی محصول می باشد. در مطالعات بالینی واکسن COVID-19 این مرحله شاید نیازمند زمانی در حدود شش تا هشت ماه باشد.

در ادامه و در صورت موفقیت آمیز بودن مطالعات بالینی فاز یک و دو و تایید گزارشات مربوطه توسط اداره کل دارو، کارآزمایی بالینی "فاز سه" بر روی جمعیت "چند هزار" نفری انجام خواهد شد. این مرحله که پس از اطمینان از ایمنی و انتخاب دوز بهینه و تعداد دفعات تجویز واکسن در مراحل قبل آغاز خواهد شد، حداقل شش تا دوازده ماه طول خواهد کشید. هدف اصلی در این بخش اطمینان از اثربخشی مورد انتظار بر اساس گایدلاین های بین المللی و کشوری است. در این مرحله و همراه با تائید گزارشات کارآزمائی بالینی فاز ۳ و طی سایر مراحل قانونی، واکسن تائید شده مجوز ورود به بازار داروئی و استفاده محدود یا گسترده آن در گروه های تعیین شده جمعیتی را بر اساس سیاست های کشوری کسب خواهد نمود. ملاحظات کلی و الگوی پروتکل کارآزمائی های بالینی فاز ۱، ۲ و ۳ در پیوست ۵ آمده است.

۶,۳- جمعیت مورد مطالعه، معیار های ورود و عدم ورود به کارآزمائی بالینی

هنگامی که داده های پیش بالینی قابل قبول در دسترس باشد فاز۱ مطالعات انسانی باید بر روی بزرگسالان سالم که ریسک ابتلا آنها به نوع شدید بیماری COVID-19 پایین است انجام شود. تا زمانیکه داده های کافی در خصوص عوارض بالقوه واکسن وجود ندارد، به منظور کاهش خطر احتمالی بیماری تنفسی شدید (ERD) مرتبط با واکسن، باید شرکت کنندگان در معرض خطر بالاتر ابتلا به نوع شدید بیماری COVID -19 از مطالعات بالینی اولیه کنار گذاشته شوند.

به موازات افزایش میزان آگاهی در خصوص پاتوژنز بیماری COVID -19 معیارهای عدم ورود به مطالعه نیز باید بر اساس آخرین اطلاعات موجود در خصوص عوامل خطر برای ابتلا به COVID -19 شدید تر (مثل چاقی، دیابت نوع ۲، بیماری های قلبی، مشکلات سیستم ایمنی و .....) انتخاب شوند.

- افراد رده سنی بالاتر (مثلا بالای ۵۵ سال) در صورتی می توانند وارد مطالعه شوند که مبتلا به سایر بیماری هایی که موجب افزایش ریسک ابتلا به COVID -19 شدید می شود نباشند. پیش از ورود افراد این رده سنی به مطالعه، بایستی اطلاعات اولیه مربوط به بررسی ایمنی واکسن در افراد جوان تر (۷ روز پس از اولین دوز واکسن) به خصوص در مورد واکسن هایی که هیچ تجربه بالینی قبلی در خصوص آنها وجود ندارد، دردست باشد.
- در صورت امکان، افراد در معرض خطر بالای ابتلا به COVID -19 (مانند کارکنان مراکز بهداشتی درمانی) باید از مراحل اولیه مطالعات بالینی کنار گذاشته شوند.

تولیدکنندگان/ اسپانسرهای مطالعات بالینی واکسن باید داده های اولیه بالینی مربوط به ایمنی و ایمنی زایی همه دوزها و هر یک از گروه های سنی (مثل رده سنی جوان تر در مقایسه بارده های سنی بالاتر) را به عنوان داده های پشتیبان برای انجام مطالعات بالینی با حضور شرکت کنندگان بیشتر (برای مثال صدها نفر) و شرکت کنندگان در معرض خطر بیشتر ابتلا به COVID -19 شدید جمع آوری و ارزیابی کنند.

- داده های اولیه ایمنی زایی حاصل از مراحل ابتدایی مطالعات بالینی باید شامل پاسخهای ایمنی عملکردی (به عنوان مثال، آنتی بادی خنثی کننده) در مقابل پاسخ کل آنتی بادی و تعادلTh1 / Th2 باشد.
- داده های اضافی به منظور آگاهی بیشتر در خصوص ریسک بالقوه بیماری تنفسی شدید مرتبط با واکسن (در صورت موجود بودن) می تواند شامل ارزیابی اولیه پیامدهای بیماری COVID-19 در مطالعات بالینی اولیه و نتایج مطالعات پیش بالینی باشد که در آنها مارکرهای محافظت (protection) و یا مارکرهای هیستوپاتولوژیک بیماری تنفسی شدید مرتبط با واکسن به دنبال مطالعات چالش با ویروس کرونا مورد ارزیابی واقع شده است.

فاز پایانی مطالعات بالینی به منظور اثبات اثر بخشی واکسن نیاز به حضور تعداد بالای شرکت کنندگان (هزاران نفر) از جمله افراد دچار بیماری های زمینه ای دارند تا بتوانند میزان محافظت واکسن در برابر نوع شدید بیماری COVID-19 را نشان دهند.

- شروع فاز سوم مطالعات بالینی مستلزم تعیین مشخصات ایمنی و ایمنی زایی واکسن (در مطالعات انجام شده با حضور چند صدنفر و با استفاده از همه دوزها و رده های سنی) و تایید ایمنی کلی، اثربخشی بالقوه و ریسک پایین بیماری تنفسی شدید مرتبط با واکسن می باشد.

اگرچه اثبات ایمنی و اثر بخشی واکسن در افراد بدون سابقه ابتلا به بیماری COVID-19 (naïve) اهمیت اساسی دارد اما ارزیابی ایمنی واکسن و پیامد های تزریق واکسن COVID-19 در افراد با سابقه عفونت قبلی که ممکن است بدون علامت باشند نیز اهمیت دارد زیرا در عمل بعید به نظر می رسد که پس از ورود واکسن COVID-19 تایید شده به بازار دارویی، مصرف کنندگان قبل از تزریق واکسن از نظر سابقه ابتلا تحت غربالگری قرار گیرند. بنابراین در مطالعات بالینی واکسن COVID-19 نیازی به غربالگری و یا عدم ورود بیماران دارای سوابق یا شواهد آزمایشگاهی مبنی بر ابتلای قبلی به COVID -19 وجود ندارد. با این حال، افراد مبتلا به COVID -19 حاد (یا هر بیماری عفونی شدید دیگر) نباید وارد مطالعات واکسن COVID -19 شوند.

در عین حال توصیه می شود که در تمامی مراحل مطالعات بالینی از جمعیت های متنوع استفاده شود. این موضوع به اطمینان از موثر بودن و ایمن بودن واکسن ها در جمعیت های مختلف کمک می کند.

- استفاده از جمعیت هایی که بیشترین تاثیر پذیری را از COVID -19 داشته اند به ویژه اقلیت های نژادی و قومی توصیه شده است.
- ارزیابی ایمنی و اثر بخشی واکسن در مراحل انتهایی مطالعات بالینی در بزرگسالان باید شامل تعداد کافی شرکت کنندگان مسن و افراد با بیماری های مختلف باشد.

- توصیه می شود تولید کنندگان واکسن در ابتدای برنامه توسعه، داده هایی که ممکن است به نفع حضور زنان باردار و زنان در سن باروری (که به صورت فعال از بارداری اجتناب نمی کنند) در مطالعات بالینی قبل از صدور پروانه واکسن باشند را مد نظر قرار دهند.
- با توجه به اینکه ممکن است اپیدمیولوژی و پاتوژنز بیماری COVID -19 در کودکان متفاوت از بزرگسالان باشد، اهمیت دارد تولید کنندگان واکسن در خصوص بررسی ایمنی و اثربخشی واکسن در کودکان با رعایت ملاحظات اخلاقی و پژوهشی این رده سنی در طراحی مطالعه و انتخاب پیامدهای مورد ارزیابی، برنامه ریزی کنند.

۶,۴- ملاحظات مربوط به اثربخشی واکسن COVID-19

تائید قطعی بیماری COVID-19 با استفاده از روش های آزمایشگاهی تائید شده برای ویروس SARS-CoV-2 یک پیامد اولیه قابل قبول برای مطالعات سنجش کارآیی واکسن COVID-19 می باشد.

- موارد حاد COVID-19 باید با آزمایشات ویروس شناسی (مانند RT-PCR) تائید شوند.
- ارزیابی و تایید عفونت SARS-CoV-2 شامل عفونت های بدون علامت ممکن است با استفاده از روشهای ویروس شناسی یا روش های سرولوژیک ارزیابی شوند مشروط بر اینکه کیت مورد استفاده در این روش ها فاقد آنتی بادی علیه آنتی ژن های SARS-CoV-2 موجود در واکسن باشند.

استاندارد سازی پیامدهای اثر بخشی در مطالعات بالینی ممکن است ارزیابی مقایسه ای واکسن ها را تسهیل کند مشروط بر این که چنین مقایسه هایی به واسطه تفاوت های موجود در طراحی مطالعات یا جمعیت های مورد مطالعه مخدوش نشود. به همین منظور، توصیه می شود که عفونت SARS-CoV-2 تائید شده با روش های ویروس شناسی به همراه یک یا چند مورد از علائم بالینی شامل تب یا لرز، سرفه یا کوتاهی نفس یا سختی در تنفس، خستگی یا درد بدن، سردرد، از دست دادن اخیر بویایی یا چشایی، گلو درد، احتقان یا آبریزش بینی، تهوع یا استفراغ و اسهال به عنوان پیامد اولیه یا ثانویه مطالعه در نظر گرفته شود.

از آنجا که ممکن است که واکسن COVID-19 در پیشگیری از فرم شدید (severe) بیماری COVID-19 نسبت به فرم خفیف آن موثر تر باشد، تولید کننده/اسپانسر باید توان مطالعات اثر بخشی را بر اساس ارزیابی فرضیه پیش بینی شده برای فرم شدید بیماری تعیین نماید. در هرصورت اگر فرم شدید بیماری COVID-19 به عنوان پیامد اولیه ارزیابی نشده باشد، این شاخص باید به عنوان پیامد ثانویه مطالعه ارزیابی شود.

همچنین توصیه می شود که فرم شدید بیماری COVID-19 به شکل عفونت SARS-CoV-2 تائید شده با روش ویروس شناسی به همراه یکی از علائم زیر تعریف شود:

- علائم حیاتی در حالت استراحت نشان دهنده بیماری شدید سیستمیک (سرعت تنفس ≤ ۳۰ در دقیقه، ضربان قلب ≤ ۱۲۵در دقیقه، $SpO2 \leq 93$ در هوای اتاق در سطح دریا یا $PaO2 / FiO2 < 300mm\ Hg$)
- نارسایی تنفسی (نیاز به اکسیژن جریان بالا، تهویه غیر تهاجمی، تهویه مکانیکی یا ECMO)
- شواهد شوک ($SBP < 90mm\ Hg$ ، $DBP < 60mm\ Hg$) یا نیاز به استفاده از داروهای گشادکننده های عروق
- اختلال حاد عملکرد کلیوی، کبدی یا عصبی
- بستری شدن بیمار در ICU
- مرگ

چنانچه عفونت SARS-CoV-2 (علامت دار یا بدون علامت) به عنوان پیامد اولیه ارزیابی نشده باشد باید به عنوان یک پیامد ثانویه ارزیابی شود. همچنین ممکن است معیارهای تشخیصی بالا در جمعیت های خاص مثل کودکان و مبتلایان به بیماری های تنفسی نیاز به تغییر داشته باشد.

در هر حال با در نظر گرفتن توصیه های فوق پیامد های مطالعه بایستی بر اساس نظر مجری مطالعه و همکاران ایشان تعیین و بطور شفاف در بخش پیامد های اثربخشی در پروتکل مطالعه بالینی اعلام شوند.

۶,۵- ملاحظات مربوط به ایمنی واکسن COVID-19

ارزیابی عمومی ایمنی واکسن COVID-19، نباید متفاوت با سایر واکسن های پیشگیری کننده از بیماری های عفونی باشد..
بطور کلی علائم زیر بعنوان رخدادهای ایمنی منتسب به واکسن شناخته می شوند:

- رخدادهای موضعی مانند درد، قرمزی، تورم و کهیر در موضع تزریق
- تاثیر بر علائم حیاتی مانند تب، برادیکاردی، افزایش یا کاهش فشارخون و وضعیت تنفس
- رخدادهای سیستمیک مانند تهوع و استفراغ، اسهال، سردرد، خستگی، میالژی
- نتایج غیرمعمول بر یافته های آزمایشگاهی و تاثیر بر پارامترهای سرم، هماتولوژی و ادرار

بنابر این توصیه می شود که در تعیین پیامد های ایمنی در کارآزمائی های بالینی واکسن COVID-19 مجموعه ای از رخدادهای فوق مورد استفاده قرار گیرد و از نظر تعاریف، میزان شدت و رتبه بندی (Grading) هریک از موارد انتخاب شده منابع معتبر باید مورد توجه مجریان کارآزمائی های بالینی واقع شود (بعنوان مثال رفرانس ۳۰).

بطور کلی ارزیابی پیامدهای ایمنی در کلیه مراحل مطالعات بالینی باید شامل موارد زیر باشد:

- ارزیابی رخدادهای نامطلوب موضعی و سیستمیک تعیین شده در پروتکل مطالعه حداقل به مدت ۷ روز پس از هر واکسیناسیون در تعداد کافی از شرکت کنندگان در مطالعه برای توصیف واکنش زایی (شامل حداقل زیر مجموعه ای از شرکت کنندگان در فاز ۳ مطالعات اثربخشی)
- ارزیابی سایر رخدادهای نامطلوب در همه شرکت کنندگان مطالعه حداقل به مدت ۲۱-۲۸ روز پس از هر واکسیناسیون
- ارزیابی رخدادهای نامطلوب شدید در همه شرکت کنندگان در کارآزمائی برای حداقل ۶ ماه پس از اتمام همه نوبت های واکسیناسیون در مطالعه
  ضمن این که پایش ایمنی به مدت طولانی تر ممکن است برای برخی از پلتفرم های تولید واکسن (به عنوان مثال، واکسن هائی که دارای ادجوانت های جدید هستند) موضوعیت داشته باشد.
- کلیه شرکت کنندگان در مطالعه که باردار هستند و تاریخ شروع بارداری آنها قبل از واکسیناسیون یا در طی ۳۰ روز پس از واکسیناسیون بوده است، باید از نظر پیامدهای بارداری شامل سقط جنین، مرده زایی و ناهنجاری های مادرزادی مورد پیگیری واقع شوند.
- مسوولیت ارزیابی کلیه رخدادهای ایمنی حین انجام کارآزمائی بالینی شامل رخدادهای نامطلوب (AEs)، رخداد های نامطلوب شدید (SAEs) ، رخدادهای نامطلوب غیرمنتظره مشکوک (SUSARs) و رخدادهای نامطلوب قابل پیش بینی (EADs) در هر مرحله به عهده کمیته DSMB آن مطالعه می باشد.
- داده های ایمنی در مطالعات بالینی واکسن COVID-19 باید بر اساس برنامه پیش بینی شده در پروتکل مصوب کارآزمائی توسط کمیته DSMB از نظر ناهم خوانی پیامدهای بیماری COVID-19 در گروه واکسن مورد مطالعه و گروه کنترل به خصوص از نظر ابتلاء به نوع شدید بیماری COVID-19 و شناسائی سیگنال ابتلا به بیماری تنفسی شدید (ERD) مرتبط با واکسن پایش شوند. در پروتکل مطالعات بالینی واکسن COVID-19 باید پیش بینی های لازم برای توقف مطالعه در صورت مشاهده سیگنال های احتمالی ERD مرتبط واکسن انجام شده باشد.
- اسپانسر/تولید کننده واکسن باید گزارشات ایمنی حین انجام مطالعات بالینی را بر اساس راهنمای مربوطه به اداره کل دارو و کمیته ملی اخلاق گزارش نماید (https://www.fda.gov.ir/).

۶,۶- ملاحظات و آنالیز آماری داده های کارآزمائی های بالینی واکسن COVID-19

- برای اطمینان از موثر بودن استفاده از واکسن COVID-19 در سطح وسیع، برآورد نقطه ای (point estimate) برای پیامد اولیه اثر بخشی یک کارآزمایی با گروه کنترل پلاسبو حداقل باید 50% و حد پائین فاصله اطمینان اطراف برآورد نقطه ای اندازه اثر (پس از تطبیق alpha) بیشتر از 30% باشد. در هر یک از آنالیز های میانی طراحی شده به منظور اندازه گیری زودتر اثر بخشی واکسن باید از معیارهای یکسان آماری سنجش موفقیت در اندازه گیری پیامد استفاده شود.

برای پیامد ثانویه اثربخشی حد پایین مساوی یا کمتر از 30% و بزرگتر 0% می تواند از نظر آماری قابل قبول باشد به شرطی که آزمون فرضیه پیامد اولیه تایید شده باشد.

- برای مقایسه non-inferiority واکسن مورد مطالعه با یک واکسن COVID-19 دیگر که قبلاً موثر بودن آن اثبات شده است، معیار قابل قبول بودن از نظر آماری باید به گونه ای باشد که حد پائین فاصله اطمینان point estimate پیامد اولیه (پس از تطبیق آلفا) بیشتر از 10%- باشد.
- برای هر واکسن مورد مطالعه باید روش های آماری مناسب به منظور کنترل خطای نوع ۱ در آزمون فرضیه چندین پیامد (multiple endpoints) و یا آنالیز های میانی اثر بخشی انتخاب شوند.
- مطالعات مراحل آخر باید شامل آنالیز میانی برای ارزیابی خطر بیماری تنفسی شدید (ERD) مرتبط واکسن و بررسی Futility باشد.
- حجم نمونه مطالعه و زمان بندی آنالیز میانی باید بر اساس معیارهای اثربخشی پیامد اولیه و ثانویه، برآورد واقع بینانه و مبتنی بر داده از اثربخشی واکسن و میزان بروز COVID-19 درجمعیت و محلی که مطالعه در آن انجام خواهد شد تعیین شود.
- در مواردی که آنالیز آماری هم ارزی (equivalency) پاسخ های ایمنی واکسن در انسان برای نشان دادن یکنواختی تولید (clinical lot-to-lot consistency trial) الزامیست، این بررسی می تواند همزمان در طراحی یک مطالعه ارزیابی اثر بخشی گنجانیده شود و نیاز به طراحی یک مطالعه جداگانه دیگر نیست.

۶,۷- مطالعات بالینی تکمیلی و ارزیابی های واکسن پس از ورود به بازار

الف) مطالعات بالینی تکمیلی

از آنجایی که جمعیت شرکت کننده در کارآزمائی های بالینی فاز ۱، ۲ و ۳ با ملاحظات فوق، اکثرا افراد بالغ و سالم و کمتر در معرض ابتلا به فرم های شدید بیماری کووید هستند، گرچه با پایان این کارآزمائی ها واکسن مورد نظر مجوز ورود به بازار را کسب و بطور عمومی در سطح جامعه توزیع خواهد شد، اما انجام مطالعات بالینی تکمیلی بصورت postmarket برای زیرگروه های مختلف جمعیتی متناسب با گروه مختلف سنی (گروه سنی اطفال، نوجوان، افراد سالمند)، وجود بیماری های خاص یا شرایط طبیعی ویژه (همانند بارداری، شیردهی و ...) ضروری است و باید توسط سازندگان واکسن مورد توجه قرار گیرد.

علاوه برآن، مطالعات بالینی تکمیلی ممکن است به منظور جمع آوری اطلاعات بیشتر در مورد اثر بخشی، فراهمی زیستی، ایمونوژنیستی و دیگر ویژگی های یک واکسن در جمعیت های خاص و گروه های مختلف جمعیتی انجام شوند. انجام مطالعات بالینی تکمیلی که در واقع مکمل کارآزمائی های بالینی premarket می باشد باید بر اساس فرایندهای موجود توسط اسپانسر درخواست و پس از اخذ مجوز CTA از اداره کل دارو به اجرا درآیند.

ب) پایش ایمنی فراورده پس از ورود به بازار و گزارشات PSUR/PBRER واکسن COVID-19

از زمان اجرای کارآزمائی بالبنی فاز ۱ و ایجاد اولین داده های ایمنی واکسن تحقیقاتی COVID-19، سازندگان واکسن باید نسبت به ایجاد بانک اطلاعاتی داده های ایمنی واکسن و بخش فارماکوویژیلانس در شرکت مطابق با استانداردهای کشوری و بین المللی اقدام و نسبت به تکمیل آن در تمامی مراحل انجام کارآزمائی های بالینی premarket و مطالعات بالینی postmarket اقدام نمایند

مطالعات پایش ایمنی واکسن ممکن است در قالب مطالعات بالینی مداخله ای یا غیر مداخله ای فاز IV، مطالعات مشاهده ای فعال یا غیرفعال، مطالعات کوهورت یا متا آنالیز و با هدف جمع آوری شواهد علمی بیشتر در خصوص یک یا چند عارضه مرتبط با ایمنی واکسن COVID-19 (مانند ERD) به اجرا در آیند.

علاوه بر آن، گزارشات دوره ای ایمنی (PSUR/PBRER) واکسن باید بر اساس دستورالعمل نحوه ارائه گزارشات دوره ای ایمنی داروها (https://www.fda.gov.ir/) از سوی صاحب پروانه محصول به اداره کل دارو ارسال شود.

نقشه راه تولید کنندگان واکسن از مرحله تحقیق و توسعه تا مرحله ورود به بازار
۱
طراحی برنامه تحقیق و توسعه، پیش
بینی مراحل تولید نیمه صنعتی،
صنعتی، ظرفیت تولید، ارزیابی های
اقتصادی و پیش بینی قیمت تمام شده
۲
درخواست تشکیل جلسه و ارائه
مستندات برنامه تحقیق و توسعه
و نهایی سازی برنامه و اخذ
تاییدیه اداره کل دارو
۳
انجام مطالعات پیش بالینی
invitro/invivo براساس دستورالعمل
های اداره بیولوژیک و کمیته اخلاق
و اخذ مجوزها و تاییدیه های لازم
۴
تشکیل پرونده CTD و تکمیل
مستندات لازم طی فرایند توسعه بر
اساس دستورالعمل های
اداره کل دارو
۵
درخواست بازدید از سایت و
فرایند تولید واکسن بمنظور اخذ
گواهینامه های GMP بر اساس
دستورالعمل های مربوطه
۶
ارسال نمونه های تولیدی و
درخواست ارزیابی توسط آزمایشگاه
کنترل دارو بر اساس دستورالعمل
های مربوطه
۷
ارائه برنامه و پروتکل فازهای ۱ و ۲ و ۳
مطالعات بالینی بطور جداگانه و
درخواست صدور مجوز CTA در هر مورد
بر اساس دستورالعمل های اداره کل دارو
۸
ارسال گزارشات فازهای ۱ و ۲ و ۳
مطالعات بالینی در هر مرحله بر
اساس برنامه تائید شده و
دستورالعمل های اداره کل دارو
۹
درخواست ورود فراورده به فهرست
داروئی کشور و طرح پرونده
در کمیسیون قانونی و
اخذ مجوز ورود فراورده به بازار
۱۰
تولید صنعتی، آزاد سازی و توزیع
واکسن طبق ضوابط اداره کل دارو،
الزامات مرکز مدیریت بیماری های
واگیر و سیاست های وزارت متبوع
۱۱
انجام مطالعات بالینی
تکمیلی در زیر گروه های
هدف پس از ورود واکسن
به بازار با نظر اداره کل دارو
۱۲
پایش محصول در سطح عرضه و ارزیابی
ایمنی واکسن بر اساس دستورالعمل های
CDC و ارسال گزارشات PSUR/PBRER بر
اساس دستورالعمل مربوطه به اداره کل دارو

۸- پیوست ها

پیوست ۱

فرم اطلاعات اولیه

فرم ارائه اطلاعات اولیه (در سربرگ شرکت تهیه و با مهر و امضا شرکت ارائه گردد)	
نام واکسن :	
اثر درمانی مد نظر:	
توضیح در مورد مواد موثره شامل اجزا و فرمول شیمیایی ماده موثره	
توضیح در مورد ترکیب مواد جانبی	
توضیح در مورد مکانیسم اثر	
توضیح در مورد عوارض جانبی و ایمنی واکسن	
شواهد و مستندات علمی ☐ دارد (مستندات پیوست شود) ☐ ندارد	
گزارش سوابق تحقیقات صورت گرفته در زمینه تولید (مستندات پیوست شود)	
آزمون های انجام شده توسط سازنده ☐ مطالعه in vitro (مستندات پیوست شود) ☐ مطالعات حیوانی(Invivo) (مستندات پیوست شود) ☐ کارآزمایی بالینی (مستندات پیوست شود)	

پیوست ۲

چک لیست اطلاعات کیفی واکسن تحقیقاتی قبل از شروع مطالعه بالینی فاز ۱

اطلاعات مربوط به داده های تولید و کنترل برای آغاز فاز ۱ مطالعات بالینی و خلاصه گزارش سم شناختی بر اساس مطالعات تکمیل شده حیوانی پیش از شروع مطالعه روی انسان در قالب زیر باید ارائه شود:

محتوا و قالب مستندات برای واکسن تحقیقاتی جدید
۱.صفحه کاور (شامل نام، نشانی، اطلاعات حامی مالی ، تاریخ درخواست، نام واکسن تحقیقاتی جدید، تعهدی مبنی بر عدم آغاز تحقیقات بالینی تا پیش از تأیید اولیه ، نام و سمت شخص مسؤول پایش انجام و پیشرفت مطالعه بالینی) **۲.فهرست** **۳.مقدمه و برنامه کلی تحقیق**: (شامل نام واکسن، دسته داروئی، ساختار شیمیایی (در صورت شناخته شده بودن)، فرمولاسیون شکل داروئی، راه تجویز، اهداف کلی و مدت برنامه ریزی شده برای کارآزمایی بالینی؛ در صورت موجود بودن، سوابق قبلی کاربرد دارو در انسان، اعلام کشورهایی که دارو قبلاً در آنها مصرف شده یا از بازار دارویی و یا در فاز تحقیقاتی جمع آوری شده است. خلاصه ای از اثرات فارماکولوژیک و سم شناسی دارو/واکسن در حیوانات و تا حد شناخته شده در انسان؛ خلاصه ای از فارماکوکینتیک و biological disposition در حیوانات و تا حد شناخته شده در انسان؛ خلاصه ای از ایمنی و اثربخشی در انسان با استناد به مطالعات بالینی قبلی؛ توصیف خطرات و عوارض جانبی احتمالی قابل پیش بینی بر اساس تجربه قبلی با دارو یا داروهای مرتبط) توصیف مختصر طرح تحقیقاتی شامل: ۱) دلیل انتخاب دارو/واکسن برای مطالعه، ۲) مورد مصرفی که قرار است بررسی شود، ۳) مسیر کلی مطالعات، ۴) انواع کارآزمایی های بالینی که قرار است انجام شود، ۵) تعداد بیمارانی که تخمین زده می شود وارد مطالعه شوند، ۶) هر نوع احتمال خطر جدی قابل پیش بینی بر پایه داده های سم شناسی حیوانی یا کارآزمایی های قبلی با این واکسن یا واکسنهای مشابه در انسان). **۴.اطلاعات شیمی، تولید و کنترل (CMC)** شامل اطلاعات مربوط به شناسایی و تعیین هویت، کیفیت، خلوص و قدرت فراورده تحقیقاتی. (میزان اطلاعاتی که لازم است ارائه شود بسته به فاز مطالعه بالینی، طول دوره مطالعه، و شکل دارو متفاوت خواهد بود.) ✓ *drug substance* i. توصیف واکسن و ساختار آن ii. خواص شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیک ماده موثره، منشأ، دسته درمانی iii. نام و نشانی تولید کننده iv. روش تولید ماده موثره شامل فهرست واکنشگرها، حلالها، کاتالیست ها و مراحل خالص سازی . فلودیاگرام کامل با ذکر جزییات. v. محدوده های قابل قبول و روشهای آنالیز برای تعیین هویت، قدرت، کیفیت و خلوص ماده موثره. کپی گواهی آنالیز همراه با داده های مرتبط (مانند طیف زیر قرمز، کروماتوگرام های HPLC برای اطمینان از سطح خلوص و میزان ناخالصی ها). معتبرسازی روش های آنالیز در مراحل اول نیاز نیست. ولی در برخی موارد برای اطمینان از ایمنی در فاز ۱ ممکن است معتبرسازی لازم باشد. vi. اطلاعات لازم برای اطمینان از پایدار بودن دارو/واکسن در طول مطالعات سم شناختی و بالینی (توصیف مختصری از مطالعه پایداری انجام شده و روش های آزمایش) ✓ *drug product* i. فهرست تمام اجزای به کار رفته چه مواردی که در فرآورده نهایی هستند و چه آنهایی که باقی نمی مانند. برای مواد کمکی جدید[1] اطلاعات بیشتری لازم است؛ گرید و کیفیت مواد کمکی (به عنوان مثال نوع فارماکوپه) ذکر شود.

[1] Novel excipient : ماده کمکی که برای اولین بار در یک محصول واکسنی یا در یک راه تجویز جدید استفاده می شود. ممکن است یک ماده شیمیایی جدید باشد یا یک ماده شناخته شده که قبلاً برای مصرف در انسان و یا در یک راه تجویز به خصوص به کار نرفته باشد.

ii. ترکیب کمی
iii. نام و نشانی تولید کننده
iv. روش تولید (شامل روش سترون سازی در صورت لزوم) و بسته بندی
v. شرح بسته بندی
vi. محدوده های قابل قبول و روشهای آنالیز برای اطمینان از هویت، قدرت، کیفیت و خلوص محصول. برگ آنالیز سری ساختی که در مطالعات بالینی بکار خواهد رفت.
vii. اطلاعات پایداری فرآورده حین فاز سم شناختی و مطالعات بالینی (یعنی از تاریخ ساخت تا تاریخ آخرین تجویز)
viii. توصیف مختصر مطالعه پایداری و روش های آزمایش. شرح ظرف پیشنهادی و شرایط نگهداری. توضیح راجع به چگونگی ارزیابی پایداری محصول در طول مطالعات بالینی

۵.اطلاعات فارماکولوژی و توکسیکولوژی

مطالعات حیوانی pivotal به منظور ارزیابی ایمنی واکسن به منظور انتخاب یک دوز آغازین ایمن در انسان، ردیابی اندام هایی که ممکن است هدف سمیت واکسن قرار گیرند، تخمین حاشیه ایمن میان دوز بالینی و دوز سمی واکسن بر اساس راهنمای های WHO و پیش گویی پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک انجام می شود.

- ✓ **فارماکولوژی و توزیع واکسن** خلاصه ای در حد ۵ صفحه کافی است : شامل :
  i. -توصیف اثرات فارماکولوژیک و مکانیسم اثر دارو/ واکسن در حیوانات
  ii. -اطلاعات جذب – توزیع متابولیسم و دفع واکسن
- ✓ **توکسیکولوژی :** خلاصه جامع شامل اثرات سم شناختی در حیوانات و در آزمایشات برون تن. بسته به ماهیت واکسن و فاز تحقیق، این خلاصه باید نتایج آزمایشات سمیت حاد، تحت حاد و مزمن، تأثیر واکسن بر روی تولید مثل و جنین در حال رشد، سمیت مرتبط با راه تجویز یا شرایط مصرف دارو (مثلاً راه استنشاقی، جلدی، داخل چشمی...) و هر مطالعه برون تن انجام شده برای ارزیابی سمیت دارو را دربر گیرد. لزومی به ارایه تک تک موارد نیست. ۱۲۰ روز پس از شروع مطالعات انسانی هر تغییری در خلاصه فوق ایجاد شده بود باید در قالب یک مستند به روز رسانی شده اطلاع داده شود. این مستند ۱۰-۱۵ صفحه ای شامل موارد زیر است:
  i. خلاصه ای از طراحی کارآزمایی ها و هر گونه انحراف از آن. تاریخ انجام کار آزمایی ها.
  ii. نمایش سیستماتیک یافته های مطالعات سم شناختی حیوانی و توکسیکوکینتیک. فرمت این بخش از اطلاعات از زاویه " مرور سیستمها " باشد. (یعنی: CNS، قلبی عروقی، ریوی، گوارشی، کلیوی،کبدی، ادراری تناسلی، هماتوپویتیک و ایمونولوژی، و پوستی.) اگر تأثیر واکسن روی سیستم خاصی از بدن بررسی نشده، این مورد باید مشخص و توضیح داده شود. یافته هایی که منطقاً نشانه احتمالی خطر برای انسان باشد باید مشخص و برجسته شود.
  iii. هویت و صلاحیت (qualification) های افرادی که داده های مطالعات حیوانی را ارزیابی و بر بی خطری شروع مطالعات انسانی صحه گذارده اند.
  iv. محل انجام مطالعات حیوانی و محل نگهداری مستندات این مطالعات برای بازرسی احتمالی
  v. اظهارنامه انجام مطالعات بر اساس GLP
- ✓ **توکسیکولوژی :جدول کلیه داده ها**
- ✓ **توکسیکولوژی : گواهی GLP**

پیوست ۳

راهنماهای مورد استفاده و پیشنهادی جهت مطالعات پیش بالینی متناسب با نوع واکسن به همراه لینک دانلود

Vaccine type	Regulatory agency	Guideline
All vaccines	World Health Organization (WHO) European Medicines Agency (EMA)	WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines
Prophylactic vaccines	Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan	Guideline for nonclinical studies of vaccines for preventing infectious diseases
DNA vaccines	State Food and Drug Administration, China Food and Drug Administration (USFDA), WHO	Technical guidelines for preclinical research on preventive vaccines Guidance for industry: considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines
Viral vector and cell-based vaccines	FDA EMA	Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products Points to consider on the manufacture and quality control of human somatic cell therapy medicinal products
Recombinant protein/peptide vaccines	FDA ICH	Points to consider in the production and testing of new drugs and biologicals produced by recombinant DNA technology Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Note: this guideline is more applicable for biological drugs, not vaccines
Adjuvants	EMA WHO	Guideline on adjuvants in vaccines for human use Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants
Combination vaccines	EMA	Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines
Vaccines for women of childbearing potential	FDA	Guidance for industry: considerations for developmental toxicity studies for preventative and therapeutic vaccines for infectious disease indications
Therapeutic cancer vaccines	FDA	Draft guidance for industry: clinical considerations for therapeutic cancer vaccines
Cell substrates for viral vaccines	FDA WHO ICH	Characterization and quali fi cation of cell substrates and other biological materials used in the roduction of viral vaccines for infectious disease indications Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin

پیوست ۴

مستندات لازم جهت صدور مجوز انجام کارآزمایی بالینی (CTA) مرتبط با واکسن COVID-19

مستندات زیر برای هریک از فازهای ۳-۱ مطالعه بالینی بایستی بطور جداگانه به اداره کل دارو ارائه شوند.

۱- نامه رسمی اسپانسر مطالعه درخصوص ثبت و ارائه پروتکل مطالعه به اداره کل دارو

۲- پروتکل نهائی مطالعه بالینی و خلاصه آن (synopsis) (مهر و امضا شده توسط مجری، محققان همکار، اسپانسر و شرکت پژوهشی طرف قرارداد) بشکل فیزیکی (پرینت شده) و الکترونیک در فرمت pdf و word

۳- فرم رضایت آگاهانه در فرمت word و pdf. این فرم در مراحل بعدی همراه پروتکل نهائی جهت اخذ تائید و اخذ اخلاق به کمیته ملی اخلاق ارسال می شود.

۴- ویرایش نهائی فرم CRF در فرمت word , pdf (در مطالعاتی که از فرم الکترونیکی CRF برای گردآوری داده ها استفاده می شود ملاحظات و الزامات مربوطه بایستی براساس راهنمای تهیه فرم الکترونیکی ثبت اطلاعات آزمودنی (eCRF) مورد توجه قرار گیرد.)

۵- رزومه (CV) محقق اصلی و تمامی محققان همکار مطالعه.

۶- گواهی معتبر شرکت محقق اصلی و همکاران در مرکز/تمامی مراکز انجام مطالعه در دوره های معتبر GCP مورد تایید اداره کل امور دارو و مواد تحت کنترل

۷- گواهی GMP خط تولید یا هر مستندی که نشان دهنده تولید واکسن مورد مطالعه در شرایط GMP باشد (مانند مجوز ریلیز بچ بالینی، مستند تولید قراردادی با شرکتی که امکان تولید واکسن در شرایط GMP را داشته باشد و .....)

۸- بروشور محقق بروزرسانی شده برای هر فاز مطالعه بالینی (شامل خلاصه گزارش مطالعات invitro، مطالعات حیوانی و مطالعات بالینی قبلی). این مستند بایستی در هر مرحله بروز رسانی شود.

۹- تصویر/عکس واضح از دارو/داروهای تحقیقاتی که در مطالعه استفاده می شود (گروه تست و کنترل جهت مشخص شدن نحوه کور سازی حسب مورد)

۱۰- مشخصات کامل و دقیق واکسن مورد مطالعه (شکل داروئی، دوز ، شماره سری ساخت، تاریخ انقضا و ..... حسب مورد)

۱۱- فرم تکمیل شده اظهار نامه تقابل منافع توسط محقق اصلی و تمامی همکاران وی در مطالعه

۱۲- بیمه نامه استاندارد آزمودنی های مطالعه صادره توسط یکی از شرکت های بیمه گزار معتبر در کشور

۱۳- تاییدیه کمیته ملی اخلاق ثبت شده در سامانه ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی https://ethics.research.ac.ir

۱۴- کد ثبت مطالعه بالینی در پایگاه ثبت کارآزمایی های بالینی ایران (https://www.irct.ir/)

۱۵- تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت داروئی)/ پشتیبان مالی طرح و محقق اصلی و/یا شخصیت حقوقی مربوطه.

۱۶- تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت داروئی)/ پشتیبان مالی طرح، مرکز تحقیقاتی و یا محقق ذینفع با شخصیت حقوقی/ سازمان پژوهشی (CRO) و یا ناظرین علمی و اجرایی مطالعه حسب مورد.

۱۷- تصویر قرارداد بین اسپانسر (شرکت داروئی)/ پشتیبان مالی طرح، مرکز تحقیقاتی و یا محقق ذینفع با شرکت ارائه دهنده خدمات فناوری اطلاعات (IT) حسب مورد

پیوست ۵
ملاحظات کلی و الگوی پروتکل مطالعات بالینی واکسن COVID-19

الف) پروتکل کارآزمائی بالینی فاز ۱ واکسن COVID-19

شرکت کنندگان:	• داوطلبین بالغ و سالم که در معرض کمترین خطرات تهدید کننده سلامتی در صورت ابتلا به بیماری کووید۱۹ هستند
حجم نمونه:	• گروه های چند ده نفری
معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه:	• بر اساس جمعیت مورد مطالعه و توضیحات ارائه شده در متن
گروه مقایسه:	• نیاز به وجود گروه پلاسبو در کنار گروه های دیگر تحقیقاتی وجود دارد.
دوز و دفعات واکسن:	• باید در مطالعات پیش بالینی بی خطری آن به اثبات رسیده باشد.
طول مدت پیگیری:	• حداقل یک ماه تا سه ماه
پیامد اولیه:	• مجموعه رخدادهای پیش بینی شده بعنوان پیامد های ایمنی (علائم موضعی، سیستمیک و پارامتر های آزمایشگاهی) در بازه های زمانی مختلف مثلا ۲۴، ۷۲ ساعت، ۷ روز، ۲۸ روز و ..... بر اساس نظر مجریان مطالعه و توضیحات متن • سایرگزارشات ایمنی پیش بینی نشده شامل رخدادهای نامطلوب (AEs)، رخداد های نامطلوب شدید (SAEs)، رخدادهای نامطلوب غیرمنتظره مشکوک (SUSARs) • سنجش تحمل پذیری / واکنش های موضعی تزریق
پیامد ثانویه:	• اندازه گیری سطح آنتی بادی اختصاصی واکسن، آنتی بادی خنثی کننده اختصاصی. • Geometric Mean Titer, Serovonversion rate برای هر یک آنتی بادی های اندازه گیری شده به ازای هر بار تلقیح واکسن • اندازه گیری پاسخ ایمنی سلولار در هر مرحله از تلقیح واکسن • سنجش دقیق ابتلا به بیماری کووید۱۹ در تمامی مراحل انجام مطالعه بالینی
سایر	• الزام به وجود کمیته مستقل Data and Safety Monitoring Board وجود دارد.

ب) پروتکل کارآزمائی بالینی فاز ۲ واکسن COVID-19

ملاحظاتی که در کارآزمائی بالینی فاز ۲ باید مورد توجه قرار گیرد بشرح زیر است:

شرکت کنندگان:	داوطلبین بالغ و سالم که در معرض کمترین خطرات تهدید کننده سلامتی در صورت ابتلا به بیماری کووید۱۹ هستند.
حجم نمونه:	گروههای چند صد نفری
معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه:	بر اساس جمعیت مورد مطالعه و توضیحات ارائه شده در متن
گروه مقایسه:	نیاز به وجود گروه پلاسبو در کنار گروه های دیگر تحقیقاتی (دوزهای مختلف واکسن) وجود دارد

دوز و دفعات واکسن:	**هدف مطالعه**
طول مدت پیگیری:	حداقل شش ماه تا هشت ماه
پیامد اولیه:	• مجموعه رخدادهای پیش بینی شده بعنوان پیامد های ایمنی (علائم موضعی، سیستمیک و پارامتر های آزمایشگاهی) بر اساس یافته های فاز ۱ و نظر مجریان مطالعه برای هر گروه تحقیقاتی (دوز واکسن) در بازه های زمانی مختلف مثلا ۲۴، ۷۲ ساعت، ۷ روز، ۲۸ روز و ...
	• سنجش تحمل پذیری / واکنش های موضعی تزریق برای هر گروه تحقیقاتی (دوز واکسن)
پیامدهای ثانویه:	• اندازه گیری سطح آنتی بادی اختصاصی واکسن، آنتی بادی خنثی کننده اختصاصی. Geometric Mean Titer, Serovonversion rate برای هر یک آنتی بادی های اندازه گیری شده به ازای هر بار تلقیح واکسن
	• اندازه گیری پاسخ ایمنی سلولار در هر مرحله از تلقیح واکسن
	• سنجش دقیق ابتلا به بیماری کووید۱۹ در تمامی مراحل انجام مطالعه بالینی
	• سایرگزارشات ایمنی پیش بینی نشده شامل رخدادهای نامطلوب (AEs)، رخداد های نامطلوب شدید (SAEs)، رخدادهای نامطلوب غیرمنتظره مشکوک (SUSARs)
سایر	• الزام به وجود کمیته مستقل Data and Safety Monitoring Board وجود دارد.

ج) پروتکل کارآزمائی بالینی فاز ۳ واکسن COVID-19

ملاحظاتی که در کارآزمائی بالینی فاز ۳ باید مورد توجه قرار گیرد بشرح زیر است:

شرکت کنندگان	• داوطلبین بالغ و سالم که در معرض کمترین خطرات تهدید کننده سلامتی در صورت ابتلا به بیماری کووید۱۹ هستند.
	• انجام مطالعه در گروههای خاص جمعیتی مانند کودکان و افراد مسن می تواند به عنوان زیرگروهی از مطالعه یا مطالعه ای مجزا پس از اطمینان از بی خطری واکسن در این گروه ها و تایید اخلاقی انجام این مطالعات در نظر گرفته شود.
حجم نمونه:	گروههای چند هزار نفری
معیارهای ورود، عدم ورود و خروج از مطالعه:	بر اساس جمعیت مورد مطالعه و توضیحات ارائه شده در متن
گروه مقایسه:	نیاز به وجود گروه پلاسبو در کنار گروه های دیگر تحقیقاتی وجود دارد
دوز و دفعات واکسن:	
طول مدت پیگیری:	حداقل شش ماه تا دوازده ماه
پیامد اولیه:	• درصد داوطلبین مبتلا شده به بیماری COVID19 در طول دوره پیگیری مطالعه بالینی تایید شده توسط تست ملکولی
	• درصد بروز SAEs

پیامد ثانویه:	• اندازه گیری سطح آنتی بادی اختصاصی واکسن، آنتی بادی خنثی کننده اختصاصی. • Geometric Mean Titer, Serovonversion rate برای هر یک آنتی بادی های اندازه گیری شده به ازای هر بار تلقیح واکسن • اندازه گیری پاسخ ایمنی سلولار در هر مرحله از تلقیح واکسن استفاده شود • درصد داوطلبین مبتلا شده به بیماری (مرگ، شدید، متوسط، خفیف) COVID19 در طول دوره پیگیری مطالعه بالینی تایید شده توسط تست ملکولی • مجموعه رخدادهای پیش بینی شده بعنوان پیامد های ایمنی (علائم موضعی، سیستمیک و پارامتر های آزمایشگاهی) بر اساس یافته های فاز ۱ و نظر مجریان مطالعه برای هر گروه تحقیقاتی (دوز واکسن) در بازه های زمانی مختلف مثلا ۲۴، ۷۲ ساعت، ۷ روز، ۲۸ روز و ... • سایرگزارشات ایمنی پیش بینی نشده شامل رخدادهای نامطلوب (AEs)، رخداد های نامطلوب شدید (SAEs)، رخدادهای نامطلوب غیرمنتظره مشکوک (SUSARs) • سنجش تحمل پذیری / واکنش های موضعی تزریق
سایر	• الزام به وجود کمیته مستقل Data and Safety Monitoring Board وجود دارد.

د) پروتکل کارآزمائی های بالینی تکمیلی واکسن COVID-19 پس از ورود محصول به بازار

بطور کلی ملاحظاتی که در مطالعات بالینی تکمیلی مورد توجه قرار می گیرد بشرح زیر است:

شرکت کنندگان	• گروههای مختلف داوطلبین
حجم نمونه:	• گروههای چند ده هزار نفری
گروه مقایسه:	• ضرورت وجود یا عدم وجود گروه مقایسه باید قبل از تدوین پروتکل و انجام مطالعه با اداره کل دارو هماهنگ شود.
دوز و دفعات واکسن:	• مانند کارآزمائی بالینی فاز ۳
طول مدت پیگیری:	• چندین سال
پیامد اولیه	• مانند کارآزمائی بالینی فاز ۳
پیامد ثانویه	• مانند کارآزمائی بالینی فاز ۳
سایر	• الزام به وجود کمیته مستقل Data and Safety Monitoring Board وجود دارد.

۹- منابع

۱. ضابطه بررسی کارشناسی فراورده های جدید دارویی و بیولوژیک در سازمان غذا و دارو www.fda.gov.ir
۲. شرایط و ضوابط ثبت و ورود دارو www.fda.gov.ir
۳. ضابطه ثبت فراورده های بیولوژیک www.fda.gov.ir
۴. راهنمای مطالعات غیر بالینی در فرآورده های بیولوژیک www.fda.gov.ir
۵. راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در امور علمی در جمهوری اسلامی ایران، معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی https://ethics.research.ac.ir/

6. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. In: WHO Expert Committeeon Biological Standardization: sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017:Annex 9 (WHO Technical Report Series, No 1004; http://www.who.int/biologicals/BS2287_Clinical_guidelines_final_LINE_NOs_20_July_2016.pdf?ua=1
7. Development and Licensure of Vaccines to prevent COVID-19,Guidance for Industry https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19

8. Strategies for the Nonclinical Safety Assessment of Vaccines https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5380-2_16

9. ISO 10993-11; Biological Evaluation of Medical Devices, Part 11; Tests for Systemic Toxicity https://www.iso.org/standard/68426.html

10. Relevant WHO documents for SARS-CoV-2 vaccines and other biologicals; available on: https://www.who.int/biologicals/vaccines/en/.

11. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines
12. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines
13. Guideline for nonclinical studies of vaccines for preventing infectious diseases
14. Technical guidelines for preclinical research on preventive vaccines
15. Guidance for industry: considerations for plasmid DNA vaccines for infectious disease indications
16. Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines
17. Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy
18. Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines
19. Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products
20. Points to consider on the manufacture and quality control of human somatic cell therapy medicinal products
21. Points to consider in the production and testing of new drugs and biologicals produced by recombinant DNA technology
22. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals.
23. Guideline on adjuvants in vaccines for human use
24. Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines
25. Guidance for industry: considerations for developmental toxicity studies for preventative and therapeutic vaccines for infectious disease indications
26. Draft guidance for industry: clinical considerations for therapeutic cancer vaccines
27. Characterization and quali fi cation of cell substrates and other biological materials used in the roduction of viral vaccines for infectious disease indications

28. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks
29. Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin
30. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials; Guidance for Industry www.fda.gov

۳۱. دستورالعمل کارآزمایی های بالینی در همه گیری COVID-19 (ویرایش دوم) www.fda.gov.ir
۳۲. راهنمای اخذ مجوز انجام مطالعه بالینی (CTA) www.fda.gov.ir
۳۳. راهنمای تدوین پروتکل مطالعات بالینی تحت نظارت اداره کل دارو و مواد تحت کنترل www.fda.gov.ir
۳۴. راهنمای کارآزمایی مطلوب در ایران (IR GCP) www.fda.gov.ir
۳۵. راهنمای نحوه گزارشات ایمنی (safety reports) در حین انجام مطالعه بالینی www.fda.gov.ir
۳۶. راهنمای محققین در تدوین گزارشات میانی و نهائی مطالعات بالینی www.fda.gov.ir
۳۷. دستورالعمل نحوه ارائه گزارشات دوره ای ایمنی داروها (PSUR/PBRER) www.fda.gov.ir
۳۸. دستورالعمل شماره ۷۰۰/۲۰۰۴/د مورخ ۹۹/۵/۲۶ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی
۳۹. دستورالعمل شمار۷۰۰/۵۰۸۲/د مورخ ۹۸/۱۲/۲۷ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی
۴۰. دستورالعمل شماره۷۰۰/۵۰۲۱/د مورخ ۹۸/۱۲/۲۴ معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی