نکات ضروری در مطالعه بالینی واکسن‌های انسانی

مجتبی نوفلی*[1]، سمیرا آقامیری[2]

۱-عضو هیات علمی (دانشیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات،آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

۲- محقق، دپارتمان بیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی (علوم تحقیقات)، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: مجتبی نوفلی noofeli1234@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵-۰۶-۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵-۰۸-۱۰

چکیده

طراحی مطالعه بالینی فرایندی چندبعدی و نظام‌مند است که نقش تعیین‌کننده‌ای در اعتبار علمی، قابلیت تفسیر و کاربردپذیری شواهد حاصل از مطالعه دارد. هدف از طراحی مناسب، ایجاد تعادل میان پاسخ‌گویی دقیق به سؤال پژوهش، کاهش سوگیری، کنترل عوامل مخدوش‌کننده، حفاظت از داوطلبان و استفاده بهینه از منابع است. این فرایند با تعریف مسئله پژوهش، تدوین سؤال و فرضیه مشخص و تعیین اهداف اولیه و ثانویه آغاز می‌شود. در مرحله بعد، انتخاب طرح مطالعه متناسب با هدف پژوهش، تعیین جمعیت هدف، معیارهای ورود و خروج، مداخله و گروه مقایسه، و تعریف دقیق پیامدهای اولیه و ثانویه ضروری است. در مطالعات مداخله‌ای، روش‌های تصادفی‌سازی، تخصیص درمان، کورسازی و کنترل سوگیری باید به‌طور شفاف از پیش تعیین شوند. محاسبه حجم نمونه بر اساس اندازه اثر مورد انتظار، سطح معنی‌داری، توان آماری و میزان ریزش احتمالی داوطلبان، از ارکان اساسی طراحی آماری مطالعه محسوب می‌شود. همچنین، تدوین برنامه تحلیل آماری پیش از شروع مطالعه، مدیریت و پایش داده‌ها، تعریف راهبردهای مقابله با داده‌های گمشده و تعیین معیارهای توقف یا اصلاح مطالعه اهمیت ویژه‌ای دارد. رعایت اصول اخلاق پژوهش، اخذ رضایت آگاهانه، حفاظت از محرمانگی اطلاعات، ثبت کارآزمایی و پایبندی به الزامات قانونی و استانداردهای بین‌المللی نیز باید از مراحل اولیه طراحی مورد توجه قرار گیرد. یک پروتکل جامع، زیربنای اجرای استاندارد، شفافیت، بازتولیدپذیری و گزارش‌دهی معتبر نتایج مطالعه بالینی است. این مقاله به تشریح انواع آزمایش‌های واکسن و فرآیندهای انجام یک آزمایش از جمله روش های بالینی خوب (GCP[1])، طراحی آزمایش، مستندسازی، الزامات نظارتی و ملاحظات ایمنی می‌پردازد.

واژگان کلیدی

مطالعه بالینی؛ تصادفی‌سازی؛ واکسن های انسانی؛ حجم نمونه؛ پیامدهای بالینی

1. Good Clinical Practice.

بیان مساله و اهمیت موضوع

مطالعات بالینی، آزمایش‌های تحقیقاتی کاملاً کنترل‌شده و بسیار منظمی هستند که برای ارزیابی میزان اثربخشی یک دارو/ واکسن تحقیقاتی در درمان یا پیشگیری از یک بیماری در افراد، قبل از عرضه عمومی آن انجام می‌شوند. این امر، آزمایش‌های بالینی را به سنگ بنای فرآیند توسعه داروهای جدید برای رفع نیازهای پزشکی برآورده نشده و بهبود مراقبت از بیمار تبدیل می‌کند.

هنگامی که واکسنی روی انسان آزمایش می‌شود، ممکن است محافظت‌کننده نباشد یا ممکن است باعث ایجاد عوارض جانبی[۲] (AE) غیرقابل قبولی شود. از این رو هر واکسن قبل و بعد از صدور مجوز تولید، چندین مرحله از آزمایش‌های بالینی را در انسان طی می‌کند تا مشکلات احتمالی مشخص و سپس برطرف گردند. جدول شماره ۱ مراحل توسعه یک واکسن را شرح می‌دهد. هدف اصلی مطالعات فاز اول، بی‌ضرری و یافتن دز مناسب است. معمولاً "اولین آزمایش واکسن بر روی انسان"[۳]، نیاز به نظارت دقیق با شروع از دزهای پایین دارد. آزمایش‌های فاز دوم با هدف تعیین تأثیر واکسن بر بدن با ارزیابی نشانگرهای ایمنی محافظت کننده انجام می‌شود. همچنین فاز دوم، برای تشخیص هرگونه پاسخ علیه خود واکسن (آنتی‌بادی علیه ناقل واکسن) طراحی شده است (۱ و ۷).

اولین آزمایش روی انسان می‌تواند به گونه‌ای طراحی شود که ایمنی (بی ضرری) اولیه و دز را تعیین کند و در عین حال پاسخ‌های ایمنی را نیز تشخیص دهد، و از این رو می‌تواند به عنوان یک آزمایش ترکیبی فاز اول/دوم[۴] طبقه‌بندی شود. مراحل آزمایش را می‌توان به (a) و (b) تقسیم کرد. به عنوان مثال، آزمایش فاز 2a، یک آزمایش اثبات مفهوم[۵] در مرحله اولیه است که شاید چندین دز را بررسی کند، در حالی که فاز 2b آزمایش مرحله بعدی است که ممکن است بیشتر بر اثربخشی یک دز تعیین شده تمرکز کند (۱و ۷). آزمایش‌های فاز ۳، آزمایش‌های وسیعی هستند که هدفشان تأیید اثربخشی واکسن با این هدف که آیا واکسن از عفونت طبیعی جلوگیری می‌کند یا خیر؟ بسته به میزان بروز بیماری در جامعه، آزمایش‌های فاز ۳ می‌تواند پرهزینه و زمان‌بر باشد. آزمایش‌های چالشی (مدل‌های عفونت کنترل‌شده انسانی (CHIM)[۶] می‌توانند روشی مفید برای تشخیص سیگنال اثربخشی در مراحل اولیه توسعه واکسن باشند (۳). آزمایش‌های CHIM، اگر با دقت برای محافظت از ایمنی داوطلب طراحی شوند، ابزاری قدرتمند برای سرعت بخشیدن به توسعه واکسن هستند و نیاز به مطالعات میدانی پرهزینه و زمان‌بر فاز ۲ و ۳ را، به‌ویژه در مواردی که میزان عفونت اکتسابی طبیعی کم است، برطرف می‌کنند (۱۲).

اطمینان از طراحی صحیح آزمایش برای پاسخ به سوال یا هدف خاص ضروری است. نمونه‌هایی از طرح‌های مناسب آزمایش برای هر مرحله در جدول ۱ نشان داده شده است (۱). به جز برخی از مطالعات فاز ۴، تمام مطالعات بالینی واکسن، آزمایش‌های تجربی مداخله‌ای[۷] هستند که از یک محصول پزشکی تحقیقاتی[۸] (IMP) استفاده می‌کنند و نتیجه را ثبت می‌کنند. آزمایش‌های کنترل تصادفی دوسوکور[۹]، استاندارد طلایی برای آزمایش‌های اثربخشی فاز ۳ هستند. انواع این طرح می‌تواند شامل آزمایش‌های متقاطع[۱۰]، آزمایش‌های واکسیناسیون حلقه‌ای[۱۱] در طول همه‌گیری‌هایی مانند ابولا (۴) یا سایر طرح‌های کنترل تصادفی خوشه‌ای[۱۲]، برای ارزیابی ایمنی جمعی[۱۳] در جوامع باشند (۵).

دستاورد

یک آزمایش بالینی در واقع برای پاسخ به سوال یا سوالاتی انجام می‌شود که نتیجه آن ناشناخته است از این رو ممکن است سلامت داوطلبان در معرض خطر قرار گیرد. اصول بالینی خوب مجموعه‌ای از اصول علمی و اخلاقی مورد توافق بین‌المللی است که چارچوب انجام کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان را تعیین می‌کند. این اصول به گونه‌ای طراحی شده‌اند که تضمین بی‌ضرری و تندرستی داوطلبان در کارآزمائی و حفاظت از حقوق آنها را در نظر می‌گیرد. آزمایش‌های بالینی بخش ضروری و پذیرفته‌شده‌ای از توسعه دارو و واکسن هستند، اما باید به دقت فواید بالقوه کلی برای جامعه را در مقابل خطرات آن برای فرد سنجید. در گذشته، بعضی از تحقیقات بدون رضایت و گاهی اوقات تحت فشار انجام می‌شدند (به عنوان مثال، آزمایش‌های نورنبرگ[۱۴]؛ مطالعه سیفلیس در توسکیگی[۱۵]).

---

2. Adverse events.
3. First in human (FIH).
4. Combined phase I/II trial.
5. Proof of concept.
6. Controlled Human Infection Models.
7. Interventional experimental trials.
8. Investigational Medical Product.
9. Randomized double-blinded control trials.
10. Cross-over trials.
11. Ring vaccination trials.
12. Cluster randomized control designs.
13. Herd immunity.
14. Nuremburg trials.
15. Tuskegee syphilis study.

قانون نورنبرگ در سال ۱۹۴۷ به دلیل اقدامات غیراخلاقی انجام شده توسط متخصصان پزشکی تحت رژیم نازی در طول جنگ جهانی دوم وضع شد. این اولین قانون بین‌المللی طبابت بود که بر الزام رضایت آگاهانه تأکید می‌کرد. پس از آن، در سال ۱۹۶۴، انجمن جهانی پزشکی، مجموعه‌ای از اصول اخلاقی را پیرامون تحقیقات پزشکی تحت عنوان "بیانیه هلسینکی[16]" (انجمن جهانی پزشکی[17]، ۲۰۱۳) تدوین کرد. نسخه اصلاح‌شده این بیانیه، اصول اساسی راهنمایی بین‌المللی پیرامون رفتار صحیح کارآزمایی بالینی را تشکیل می‌دهد و اکثر کشورها از نظر قانونی ملزم به رعایت این اصول هستند.

مفاد اصلی این اعلامیه عبارتند از: به حداقل رساندن خطر

جدول شماره ۱- مسیر توسعه یک واکسن آزمایشی در مطالعات کارآزمایی بالینی و مراحل آن.

	فاز مطالعاتی				
	پیش بالینی	فاز ۱	فاز ۲	فاز ۳	فاز ۴*
زمان و هدف از انجام	مدل‌های حیوانی اطلاعاتی درباره دز، ایمنی و اثربخشی فراهم می‌کنند	مطالعات اولیه در انسان؛ ایمنی و تعیین دز؛ افزایش تدریجی و دقیق دز	دز و اثربخشی اولیه (پایلوت)؛ شاخص‌های ایمنی نهایی یا بیماری بالینی (مطالعات چالش)؛ تداوم پایش عوارض جانبی	کارآزمایی بالینی گسترده در مورد اثربخشی. عفونت طبیعی یا احتمالاً کارآزمایی CHIM. تأیید دز، ارزیابی مداوم AE. کارآزمایی‌های عدم پایین‌تر بودن از واکسن فعلی (در صورت وجود)	پس از صدور مجوز؛ برای شناسایی عوارض جانبی نادر یا بلندمدت؛ مقایسه عوارض جانبی واکسن‌های مختلفِ دارای مجوز؛ و بررسی اثربخشی در گروه‌های جمعیتی گوناگون
تعداد جمعیت لازم		۳۰ تا ۸۰ داوطلب سالم	۲۰ تا ۲۰۰ داوطلب سالم در معرض عامل بیماری زا	۱۰۰ تا چندین هزار داوطلب در معرض عامل بیماری زا	هزاران داوطلب
روش مطالعه		مجموعه موارد (Case series)؛ معمولاً بدون تصادفی‌سازی یا کورسازی	کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی کور یا مورد-شاهدی	کنترل شده تصادفی کور در مقیاس بزرگ، اغلب چند مرکزی	مطالعات مشاهده‌ای (پایش پس از عرضه به بازار) یا کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده

* پایش پس از عرضه به بازار[18]

*منبع:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236428/ (Stages of Vaccine Development).

16. The Declaration of Helsinki.
17. World Medical Association.
18. Post Marketing Surveillance (PMS).

جدول شماره ۲- نمونه‌ای از بخش‌های یک پروتکل کارآزمایی.

بخش‌های رایج پروتکل	توضیحات
اطلاعات کلی	شامل عنوان مطالعه، شماره‌های مجوز صادرشده از سوی نهادهای نظارتی و کمیته‌های اخلاق، حامی مالی مطالعه، کارکنان مطالعه و نقش‌های آنان، شماره پروتکل و تاریخ است.
اطلاعات پیش‌زمینه‌ای	شامل توجیه علمی انجام کارآزمایی است.
اهداف کارآزمایی	معمولاً به اهداف اولیه، ثانویه و سایر اهداف/اهداف اکتشافی تقسیم می‌شوند. هر هدف باید با یک نقطه پایانی همراه باشد و مشخص کند که این نقطه پایانی[19] چگونه و چه زمانی اندازه گیری خواهد شد. هدف اولیه باید منعکس کننده سوال پژوهش باشد. نقطه پایانی آن، همراه با معیارهای پیامد، برای نظارت نهادهای نظارتی ضروری است و نتیجه گیری کلی کارآزمائی را تعیین می کند.
طراحی کارآزمایی	مروری بر ویزیت‌های برنامه‌ریزی‌شده کارآزمایی (همراه با نمودار)، روش‌ها و اقداماتی که در هر ویزیت انجام خواهند شد، کورسازی داوطلبان و کارکنان، و معیارهای افزایش دز، در صورت کاربرد.
انتخاب داوطلبان	معیارهای ورود و خروج داوطلبان و معیارهای انصراف/خروج از مطالعه.
مداخلات کارآزمایی (واکسن، دارونما)	باید شامل اطلاعات مربوط به دز، آماده‌سازی، تولید مطابق استانداردهای GMP (روش‌های خوب تولید)، دریافت، نگهداری و امحا باشد.
ارزیابی بی ضرری	عوارض جانبی مورد انتظار و از پیش تعیین‌شده، قواعد توقف/تعلیق ایمنی، و نظارت کمیته پایش ایمنی داده‌ها.
ارزیابی اثربخشی	اغلب در اهداف اولیه و معیارهای پیامد تعریف می‌شود. ممکن است شامل ارزیابی‌های بالینی (برای مثال، ایجاد بیماری یا عفونت هدف) و/یا آزمایش‌های آزمایشگاهی باشد.
آمار	توجیه حجم نمونه و توان آماری. توضیح هرگونه تحلیل میان‌دوره‌ای برنامه‌ریزی‌شده. مشخص کردن برنامه از پیش تعیین‌شده برای وارد کردن یا خارج کردن داده‌های مربوط به داوطلبانی که از مطالعه خارج شده‌اند. برنامه تصادفی‌سازی
مدیریت داده‌ها	نحوه مدیریت داده‌ها، نگهداری سوابق و محرمانگی داوطلبان؛ برای مثال، مشخص کردن اینکه چه چیزی به‌عنوان منبع اصلی داده‌ها[20] در نظر گرفته می شود، مدت زمان نگهداری داده‌ها و نحوه ایمن نگه داشتن آن‌ها چگونه خواهد بود.
تأمین مالی و بیمه	ارائه شواهدی مبنی بر اینکه بودجه کافی برای انجام تمام اقدامات برنامه‌ریزی‌شده در پروتکل وجود دارد. بیمه جبران خسارت و بیمه داوطلبان در صورت نیاز پزشکی
سیاست انتشار	تشریح ضوابط مربوط به انتشار نتایج، از جمله اخذ رضایت از داوطلبان (در صورت لزوم)
پیوست ها	----

19. Endpoint.
20. Source data.

برای داوطلبان؛ حفاظت از داوطلبان؛ رضایت آگاهانه؛ پایبندی به پروتکل تحقیقاتی تأیید شده؛ و تضمین یکپارچگی داده‌ها (شورای سازمان‌های بین‌المللی علوم پزشکی [21][CIOMS]، ۲۰۱۶). برای اکثر کشورها، اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق محلی قبل از شروع آزمایش یک الزام قانونی است و معمولاً یکی از الزامات برای انتشار عمومی است. نقش کمیته اخلاق این است که اطمینان حاصل کند که پروتکل آزمایش به این اصول اخلاقی پذیرفته شده بین‌المللی پایبند است. علاوه بر این، اگر این مطالعات در حال آزمایش یک دارو یا واکسن جدید است که برای استفاده انسانی برنامه‌ریزی شده است، اکثر کشورها نیاز به تأیید قبلی پیش از شروع مطالعه، از مرجع نظارتی ملی داروئی خود دارند. همچنین ممکن است قبل از شروع کارآزمائی، تأییدیه‌های دیگری نیز لازم باشد، مانند تأییدیه برای جمع‌آوری و نگهداری بافت انسانی یا اطمینان از رعایت قانون حفاظت از داده‌ها. لازم به ذکر است که بررسی و رعایت تمامی الزامات قانونی محلی در طول مراحل برنامه‌ریزی آزمایش ضروری است.

اقدامات لازم برای انجام کارآزمایی بالینی:

نگارش پروتکل

کارآزمایی بالینی باید دارای پروتکلی منطبق با الزامات مندرج در روش‌های بالینی خوب باشد. این سند می‌بایست تمام جنبه‌های نحوه اجرای کارآزمایی را به تفصیل شرح دهد. یک پروتکل دقیق با جزئیات و اسناد مرتبط مانند دستورالعمل‌های استاندارد[22] جزو بخش‌های کلیدی برنامه‌ریزی کارآزمایی هستند.

ثبت‌نام داوطلبان[23]

ثبت‌نام داوطلبانی که آزادانه و با میل و رغبت، رضایت کامل و آگاهانه خود را برای شرکت در آزمایش ارائه داده‌اند، سنگ بنای روش‌های بالینی خوب است. برای اطمینان از صحت این فرآیند، باید چندین معیار رعایت شود:

– در ابتدا باید روند کارآزمایی به صورت شفاهی برای داوطلبان توضیح داده شده و فرصتی برای پاسخگویی به هرگونه سؤال مطرح شده داده شود. سپس به داوطلبان اطلاعات کتبی (برگه اطلاعات شرکت‌کننده[24]، PIS)، شامل تمام مراحل و خطرات آزمایش، ارایه شود. PIS تمام اطلاعات مربوط به کارآزمائی برنامه‌ریزی‌شده مورد نیاز برای داوطلب را فراهم می‌کند تا بتواند در مورد شرکت در مطالعه تصمیم آگاهانه‌ای بگیرد.

– باید به داوطلبان زمان کافی برای مطالعه اطلاعات و بررسی هرگونه پیامد مشارکت داده شود. این فرصت حداقل ۴۸ ساعت بین ارائه اطلاعات آزمایش به داوطلب و درخواست از او برای امضای رضایت‌نامه، فاصله زمانی تعیین می‌شود.

– هر گونه اطلاعات کتبی در مورد کارآزمایی که داوطلبان دریافت می‌کنند وکلیه مدارک پس از تکمیل توسط داوطلبان، باید توسط کمیته اخلاق بررسی و تأیید شده باشند تا اطمینان حاصل شود که اطلاعات دقیق، قابل فهم و غیر اجباری هستند.

– کارکنان کارآزمایی که فرآیند رضایت را انجام می‌دهند باید واجد شرایط بوده و در زمینه روش‌های بالینی خوب آموزش دیده باشند.

– رضایت باید بصورت کتبی اخذ شود. اگر داوطلب ظرفیت قانونی ندارد (مثلاً اگر صغیر است یا ظرفیت ذهنی ندارد)، قیم او می‌تواند از طرف او رضایت دهد، اما این رویه باید مطابق با قوانین ملی باشد. در صورتی که فرد بی‌سواد باشد، نیاز به امضای رضایت‌نامه با حضور یک شاهد را باید در نظر داشت.

– معمولاً یک نسخه به عنوان بخشی از مستندات مطالعه نگهداری و بایگانی می‌شود و نسخه دوم به داوطلب داده می‌شود.

– داوطلب در هر مرحله از مطالعه می‌تواند رضایت خود را پس بگیرد.

تهیه و تکمیل فرم رضایت‌نامه

این فرم باید به PIS ارجاع داده شود، زیرا مشخص می‌کند که داوطلب به چه مواردی رضایت می‌دهد. علاوه بر این، بهتر است به تمام روش‌های تحقیقاتی مربوطه که داوطلب به عنوان بخشی از آزمایش به آنها رضایت می‌دهد، ارجاع داده شود. فرم رضایت‌نامه همچنین ممکن است شامل جنبه‌های دیگری از آزمایش مانند رضایت برای ذخیره

21. Council for International Organizations of Medical Sciences
22. Standard operating procedures (SOPs).
23. Consent.
24. Participant Information Sheet.

داده‌ها و نمونه‌های تحقیقاتی باشد.

سایر مدارک

این مدارک شامل نامه‌ای به پزشک خانواده‌ی فرد شرکت‌کننده برای تأیید اطلاعات پزشکی (برای تأیید واجد شرایط بودن و ایمنی داوطلب) و اطلاع‌رسانی در مورد اقدامات پزشکی که داوطلب انجام داده است، فرم‌های گزارش موردی، قراردادها و SOPها است.

نقش‌ها و مسئولیت‌ها در کارآزمایی بالینی

– حامی مالی؛ هر کارآزمایی یک حامی مالی (مانند شرکت تولیدی یا یک مؤسسه تحقیقاتی مانند دانشگاه) دارد که مسئولیت کلی کارآزمایی را بر عهده می گیرد.

– محقق ارشد؛ مؤسسات غیرتجاری اغلب مسئولیت اجرای کارآزمایی را به یک محقق ارشد واگذار می‌کنند، اگرچه معمولاً مسئولیت تأمین مالی، گزارش بی‌ضرری و جنبه‌های قانونی کارآزمایی را بر عهده دارند. برای مؤسسات دانشگاهی، محقق ارشد معمولاً شخصی است که سوال تحقیق را مطرح کرده، کارآزمایی را طراحی کرده، بودجه کمک هزینه را تأمین کرده و سپس برای اجرای کارآزمایی خود، تأیید حامی مالی را دریافت کرده است. بسته به اندازه کارآزمایی، محقق ارشد می‌تواند مسئولیت را به کارکنان تحقیقاتی خاص واگذار کند. اگر آزمایش در چندین مکان در حال انجام باشد، محقق ارشد می‌تواند مسئولیت را به یک محقق اصلی واگذار کند ولی آزمایش را در محل خود رهبری خواهد کرد.

– تضمین کیفیت؛ جمع‌آوری داده‌های باکیفیت که به طور دقیق تأثیر واکسن را بر جمعیت مورد آزمایش منعکس کنند، از الزامات مهم GCP است. برای اطمینان از انطباق، آزمایش‌ها تحت نظارت منظم قرار دارند و ممکن است توسط مقامات نظارتی حسابرسی شوند. هرگونه نقض پروتکل باید ثبت و گزارش شود و فرآیندهایی برای جلوگیری از تکرار حادثه در نظر گرفته شود. اگر این نقض به عنوان نقض جدی پروتکل یا GCP ارزیابی شود، مرجع نظارتی گزارش فوری را الزامی می‌کند و ممکن است توصیه به توقف آزمایش کند. بسته به مرجع نظارتی، نقض جدی ممکن است به عنوان چیزی تعریف شود که سلامت داوطلبان یا تمامیت علمی آزمایش را در معرض خطر قابل توجهی قرار می‌دهد (MHRA، ۲۰۰۴).

– کمیته نظارت بر ایمنی داده‌ها [۲۵]؛ آزمایش‌هایی که بر روی واکسن انجام می گیرند، اغلب دارای یک کمیته نظارت بر داده‌ها از منظر بی‌ضرری (DSMB) ، متشکل از متخصصان مستقل از کارآزمائی هستند. این کمیته وظیفه دارد کیفیت، انطباق و بی‌ضرری مطالعه را در زمان واقعی اجرا تضمین کند. کمیته‌های DSMB معمولاً در فواصل زمانی از پیش تعیین‌شده و منظم برای بررسی داده‌های بی‌ضرری تشکیل جلسه می‌دهند و علاوه بر این، ممکن است برای هرگونه نگرانی بالینی بین جلسات برای مشاوره فراخوانده شوند. بسته به نقش از پیش تعیین‌شده‌شان، ممکن است در مورد توقف آزمایش، ارائه مشاوره به مقامات نظارتی، افزودن ارزیابی‌های ایمنی اضافی یا تأیید افزایش دز واکسن برنامه‌ریزی‌شده بعدی در یک آزمایش، مشاوره ارائه دهند.

– کمیته راهبری کارآزمایی [۲۶]؛ برخی از کارآزمایی‌ها همچنین دارای یک کمیته راهبری کارآزمایی (TSC) هستند که از اعضای تیم تحقیقاتی و مشاوران خارجی تشکیل شده است. این کمیته وظیفه نظارت بر پیشرفت کلی کارآزمایی را بر عهده دارد و به این ترتیب به تضمین یکپارچگی داده‌ها کمک می‌کند. ایجاد یک TSC می‌تواند به ویژه در صورتی مفید باشد که کارآزمایی واکسن از طراحی پیچیده‌ای برخوردار باشد که نیاز به دریافت اطلاعات از جنبه‌های خاص مختلف داشته باشد، یا اگر در چندین مکان، به ویژه اگر بین‌المللی باشد، انجام شود.

غربالگری

غربالگری داوطلبان برای یک کارآزمایی بالینی معمولاً شامل سابقه پزشکی، معاینه فیزیکی و تحقیقاتی مانند آزمایش خون یا ادرار یا بررسی‌های رادیولوژیکی است.

پوشش پزشکی و بیمه

در طول دوره آزمایش، برای به حداقل رساندن خطر برای داوطلبان، باید پوشش پزشکی مناسب در نظر گرفته شود به خصوص اگر داده‌های ایمنی بسیار محدودی در مورد واکسن آزمایشی وجود داشته باشد یا احتمال بروز عوارض جانبی سیستمیک جدی یا آنافیلاکسی (مثلاً به دلیل تزریق داخل وریدی) وجود داشته باشد. ویزیت‌های پیگیری می‌تواند شامل تماس تلفنی، مراجعه به منزل یا قرار ملاقات در کلینیک باشد.

25. Data Safety Monitoring Committee.
26. Trial Steering Committee.
27. Solicited and unsolicited adverse events.

ثبت عوارض جانبی (مورد انتظار و ناخواسته[۲۷])

هرگونه علامت، نشانه یا بیماری نامطلوب که پس از تجویز واکسن آزمایشی رخ می‌دهد به عنوان عارضه جانبی قلمداد می‌گردد. در هر آزمایشی که بی‌ضرری واکسن مورد ارزیابی قرار می‌گیرد، عوارض جانبی باید جمع‌آوری، ثبت و تا زمان رفع یا تثبیت پیگیری شوند.

این مهم باید در پروتکل مربوطه قید شود. برخی از این عوارض از پیش قابل پیش‌بینی و مورد انتظاراند و برخی ناخواسته و ممکن است نامطلوب [۲۸]باشند. این امر به ویژه در آزمایش‌های فاز اول صادق است، جایی که عوارض جانبی مربوط به واکسن تا حد زیادی ناشناخته هستند و از این رو، محقق ارشد ممکن است برای جمع‌آوری هر عارضه جانبی برنامه‌ریزی کند. در مراحل بعدی کارآزمایی، ممکن است فقط هرگونه عارضه جانبی ناخواسته‌ای با آستانه شدت خاص، جمع‌آوری و ثبت شود.

عوارض جانبی می‌توانند (در فرم‌های گزارش موردی) توسط کارکنان مطالعه به عنوان بخشی از ارزیابی بستری یا در ویزیت‌های سرپایی، مصاحبه‌های تلفنی یا در دفترچه‌های یادداشت روزانه ثبت شوند.

برای هر عارضه جانبی نامطلوب باید سه ارزیابی اصلی انجام شود: علت، شدت و جدیت.

علت (ارتباط)[۲۹]

محقق ارشد، وظیفه دارد تعیین کند که آیا عوارض جانبی نامطلوب به واکسن آزمایشی، مرتبط هستند یا خیر. در حالت ایده‌آل، یک پزشک مستقل دوم نیز باید این ارزیابی را انجام دهد. معیارهای تعیین ارتباط باید در پروتکل تعیین شوند و باید بر اساس معیارهای زیر باشند:

- عوارض جانبی شناخته شده یا مورد انتظار
- دوره زمانی بروز پس از واکسیناسیون
- عوارض جانبی که به وضوح ناشی از علت دیگری نیستند.

بر اساس این معیارها، ارتباط تعیین می‌شود که باید به صورت؛ بدون ارتباط - بعید - احتمالاً و یا قطعا [۳۰] ثبت شود.

شدت

هر عارضه جانبی نامطلوب (AE) بر اساس شدت درجه‌بندی می‌شود. معیارهای درجه‌بندی می‌تواند بسته به ماهیت عارضه

جدول شماره ۲- معیارهای درجه‌بندی شدت عوارض جانبی موضعی و سیستمیک (AEs)اقتباس و تعدیل‌شده از معیارهای مورد استفاده در مطالعه بالینی «آزمون مواجهه با BCG آئروسل در بزرگسالان سالم بریتانیا.Satti, I., Marshall, J. et al، Clinicaltrials.gov، شماره NCT02709278.

درجه	شدت عارضه
۰	بدون عارضه
۱	ناراحتی گذرا یا خفیف؛ نیاز به درمان پزشکی ندارد و با فعالیت روزمره تداخل ایجاد نمی‌کند.
۲	ناراحتی متوسط که با فعالیت روزمره تداخل دارد؛ به‌جز مسکن ساده، نیاز به درمان دیگری ندارد.
۳	ناراحتی قابل توجه؛ مانع فعالیت روزمره می‌شود یا نیاز به درمان دارد؛ احتمال بستری شدن وجود دارد.
۴	تهدید کننده حیات

28. Adverse events (AE).
29. Causality (relatedness).
30. No relationship, unlikely, possibly, probably, or definitely.

جانبی نامطلوب و هنجارهای عملکرد بالینی در منطقه محلی متفاوت باشد. با این حال، برای اطمینان از سازگاری بین آزمایش‌ها، استفاده از معیارهای درجه‌بندی شده پذیرفته شده بین‌المللی، با استفاده از یک نشانگر شدت که تا حد امکان عینی باشد، روش خوبی است (جدول شماره۲) (سیبیل و همکاران، ۲۰۱۰). معیارهای درجه‌بندی برای عوارض جانبی نامطلوب آزمایشگاهی را می‌توان از مقیاس درجه‌بندی سمیت اداره غذا و داروی هر کشور که برای محدوده‌های آزمایشگاهی محلی تنظیم شده است، اقتباس کرد (اداره غذا و داروی ایالات متحده، ۲۰۰۷). معیارهای درجه‌بندی برای مشاهدات و سایر اندازه‌گیری‌های AE برنامه‌ریزی شده نیز باید در پروتکل نوشته شود.

جدیت

تشخیص هرگونه عارضه جانبی ناشی از واکسن که می‌تواند به داوطلبان آسیب جدی وارد کند، از اهمیت بالائی برخوردار است.

بنابراین، هرگونه عارضه جانبی جدی [۳۱] (SAE)، باید در بازه زمانی معین، مطابق با دستورالعمل و پروتکل، به نهادهای نظارتی مربوطه که بر آزمایش نظارت دارند، گزارش شود. به عنوان بخشی از این فرآیند، SAE از نظر ارتباط با واکسن ارزیابی می‌شود (به بالا مراجعه کنید). SAE در صورتی که "غیرمنتظره" نیز باشد، به ویژه نگران‌کننده است، به این معنی که با اطلاعات ایمنی مرجع برای آن واکسن یا طبق تعریف از پیش تعیین‌شده در پروتکل مطابقت ندارد. در این حالت، آن عارضه جانبی به عنوان یک واکنش جانبی جدی غیرمنتظره مشکوک [۳۲] (SUSAR) طبقه‌بندی می‌شود و بازه زمانی گزارش‌دهی فوری است. در این حالت، کارآزمائی ممکن است متوقف شود تا امکان بررسی مناسب فراهم شود.

گزارش‌دهی

پروتکل باید طرح گزارش‌دهی عوارض جانبی را مشخص کند. جدا از گزارش‌دهی فوری، گزارش‌دهی دوره‌ای نیز مرسوم است مثل گزارش به‌روزرسانی سالانه یا دوره‌ای بی‌ضرری و گزارش‌های پیشرفت سالانه. تولیدکننده واکسن همچنین ممکن است گزارش‌هایی از هرگونه عوارض جانبی مورد علاقه را درخواست کند. علاوه بر این، حامی مالی و سایر ذینفعان علاقه‌مند، ممکن است بازه‌های زمانی برای گزارش‌ها تعیین کنند که شامل داده‌های اثربخشی موقت و به‌روزرسانی‌های افراد جدیدی باشد که وارد مطالعه شده اند.

پرداخت هزینه [۳۳]

پرداخت هزینه شرکت در آزمایش یک ملاحظه اخلاقی مهم است. هرگونه هزینه‌ای که داوطلب برای شرکت در مطالعه متحمل شده است، به عنوان مثال، کرایه ماشین برای مراجعه به کلینیک، نیز باید پوشش داده شود. برای برخی از کارآزمایی‌ها، ممکن است ارائه یک وعده غذایی رایگان در زمان حضور در کلینیک یا یک کارت هدیه کافی باشد.

انتشار نتایج

برای انتشار، اکثر مجلات نیاز به مدرکی دارند که نشان دهد که از کمیته اخلاق مربوطه و مرجع نظارتی واکسن، قبل از شروع کارآزمایی مجوزهای لازم دریافت شده است. کمیته بین‌المللی سردبیران مجلات پزشک [۳۴] (ICMJE) همچنین تصریح می‌کند که کارآزمایی باید قبل از ثبت، در یک پایگاه داده قابل دسترس عمومی ثبت شده باشد تا از تکرار تحقیقات کارآزمایی مشابه و انتشار گزینشی نتایج جلوگیری شود (کمیته بین‌المللی سردبیران مجلات پزشکی، ۲۰۲۱).

محرمانگی و کنترل داده‌ها

اطلاعات شخصی داوطلبان باید محافظت شود. محرمانه بودن بخش اساسی این فرآیند است و اطلاعات کارآزمائی معمولاً با اختصاص شماره داوطلبی به یک شرکت‌کننده به جای اطلاعات قابل شناسایی مانند نام یا تاریخ تولد، هویت آنها پنهان نگه داشته می‌شود این اطلاعات باید به طور ایمن ذخیره شده و برای تعداد محدودی از کارکنان قابل دسترسی باشد.

توصیه ترویجی

توسعه و ارزیابی واکسن‌ها یکی از مهم‌ترین ارکان نظام سلامت و آمادگی در برابر بیماری‌های عفونی نوظهور و همه‌گیری‌هاست. دستیابی به واکسن‌های ایمن و مؤثر، علاوه بر دانش و فناوری، به انجام مطالعات بالینی دقیق،

31. Severe Adverse Event.
32. Suspected Unexpected Serious Adverse Reactio.
33. Reimbursement.
34. International committee of medical journal editors.

نظام‌مند و مبتنی بر اصول اخلاقی و علمی نیاز دارد. بنابراین، تقویت زیرساخت‌ها و ظرفیت‌های انجام کارآزمایی‌های بالینی استاندارد باید به عنوان یکی از اولویت‌های مهم پژوهشی و سلامت کشور مورد توجه قرار گیرد. بنابراین می‌بایست پیش از آغاز هر مطالعه بالینی، سؤال پژوهش، اهداف، جمعیت هدف، معیارهای ورود و خروج، مداخله، گروه مقایسه و پیامدهای مورد انتظار به‌صورت شفاف در پروتکل مطالعه تعریف شوند. انتخاب طرح مناسب، تصادفی‌سازی، کورسازی، محاسبه صحیح حجم نمونه و تدوین برنامه تحلیل آماری از پیش تعیین‌شده، نقش مهمی در کاهش سوگیری و افزایش اعتبار نتایج دارد. همچنین اجرای مطالعه باید مطابق اصول عملکرد بالینی خوب (GCP) و با نظارت مستمر بر کیفیت و یکپارچگی داده‌ها انجام شود.

در نهایت، پیشنهاد می‌شود مراکز پژوهشی و دانشگاه‌ها با سرمایه‌گذاری در آموزش پژوهشگران و کارکنان، توسعه SOPهای استاندارد، تقویت کمیته‌های اخلاق و سامانه‌های مدیریت داده و ثبت به‌موقع کارآزمایی‌ها، ظرفیت ملی انجام مطالعات بالینی باکیفیت را ارتقا دهند. شفافیت در ثبت و انتشار نتایج، رعایت استانداردهای گزارش‌دهی و حفاظت از محرمانگی داده‌ها نیز باید به عنوان بخش جدایی‌ناپذیر چرخه پژوهش در نظر گرفته شود. چنین رویکردی ضمن افزایش اعتماد عمومی، موجب تولید شواهد معتبر برای تصمیم‌گیری‌های سلامت و تسریع توسعه واکسن‌های ایمن و مؤثر خواهد شد.

فهرست منابع

1- Buttner, P., & Muller, R. (2011). Experimental designs. Epidemiology (pp. 215-257). Oxford University Press. CONSORT Transparent Reporting of Trials. (2021). http://www.consort-statement.org/. Council for International Organizations of Medical Sciences. (2016). International ethical guide-lines for health-related research involving humans. https://cioms.ch/wp-content/uploads/ 2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf.

2- Folegatti, P. M., Bittaye, M., Flaxman, A., Lopez, F. R., Bellamy, D., Kupke, A., Mair, C., Makinson, R., Sheridan, J., Rohde, C., Halwe, S., Jeong, Y., Park, Y. S., Kim, J. O., Song, M., Boyd, A., Tran, N., Silman, D., Poulton, I., ... Gilbert, S. (2020). Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomized, uncontrolled, phase 1 trial. The Lancet Infectious Diseases, 20(7), 816826. Available from https://doi.org/10.1016/S1473-3099 (20)30160-2.

3- Gordon, S. B., Rylance, J., Luck, A., Jambo, K. C., Ferreira, D. M., Manda-Taylor, L., Bejon, P., Ngwira, B., Littler, K., Seager, Z., Gibani, M., Gmeiner, M., Roestenberg, M., & Mlombe, Y. (2017). A framework for Controlled Human Infection Model (CHIM) studies in Malawi: Report of a wellcome trust workshop on CHIM in low income countries held in Blantyre, Malawi. Wellcome Open Research, 2, 70. Available from https://doi.org/10.12688/ wellcomeopenres.12256.1.

4- Henao-Restrepo, A. M. (2015). The ring vaccination trial: a novel cluster randomized controlled trial design to evaluate vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special reference to Ebola. Ebola c¸a suffit ring vaccination trial consortium. BMJ: British Medical Journal, 351.

5- Loeb, M., Russell, M. L., Moss, L., Fonseca, K., Fox, J., Earn, D. J. D., Aoki, F., Horsman, G., Van Caeseele, P., Chokani, K., Vooght, M., Babiuk, L., Webby, R., & Walter, S. D. (2010). Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: A randomized trial. JAMA - Journal of the American Medical Association, 303(10), 943950. Available from https://doi.org/10.1001/jama.2010.250.

6- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. (2004). The medicines for human use. https://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/contents/made.

7- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. (2012). Good clinical practice for clinical trials. Available from https://www.gov.uk/guidance/good-clinical-practice-for-clinical-trials.

8- Sibille, M., Patat, A., Caplain, H., & Donazzolo, Y. (2010). A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man stud-

ies: Some points to consider from the French Club Phase I* working group. British Journal of Clinical Pharmacology, 70(5), 736-748. Available from https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03741.x.

9- The International Committee of Medical Journal Editors. (2021). Clinical trials. Available from http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html.

10- US Food & Drug Administration. (2007). Guidance for industry: Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. Available from https://www.fda.gov/media/73679/download.

11- US National Library of Medicine. (2020). Clinicaltrials.gov. Available from https://clinicaltrials. gov/.

12- World Health Organization. (2016). Human challenge trials for vaccine development: Regulatory considerations. Available from https://www.who.int/biologicals/expert_commit_tee/Human_challenge_Trials_IK_final.pdf.

13- World Health Organization. (2021). International clinical trials registry platform. Available from https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform.

14- World Medical Association. (2013). World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA - Journal of the American Medical Association, 310(20), 2191-2194. Available from https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053.