Iranian Journal of Medical Microbiology | ISSN:2345-4342

Regulatory and Biosafety Challenges for Vaccines

Fatemeh Nafian[1*], Simin Nafian[2], Babak Kamali Doust Azad

1. *Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
2. *Department of Stem Cell and Regenerative Medicine, Institute of Medical Biotechnology, National Institute Genetic Engineering & Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran*
3. *Department of Nano-Bioelectronics, School of Electrical and Computer Engineering, Tehran, Iran*

10.30699/ijmm.14.1.17

ABSTRACT

The global regulatory plan for vaccines provides a unique opportunity to develop safe and effective ones with assured quality. Methods used by regulators address challenges of new products and technologies and also increase understanding of benefits and risks of existing products. First, the laboratory-based regulatory sciences evolve correlates of immunity and safety; or improve the product characterization and potency assays. Second, these sciences design clinical trial tools to analyze novel benefit-risk methodologies for vaccines, and standardize regulatory processes. The aim of the Global regulatory agenda is to transform current national efforts into a coordinated execution plan to support worldwide immunization goals. In the current article, it has been defined the role of regulatory science to improved access to effective vaccines, and identified gaps that could be addressed through that. Also, the challenges of implementing a regulatory agenda have been investigated, and proposed strategies to resolve these gaps. In this way, an appropriate agenda will enable regulators, academics and other stakeholders to work in a coordinated way to innovate in the regulatory processes in support of global immunization goals.

Keywords: Vaccine regulation, Vaccine qualification, Vaccine standardization, Clinical trials, Biosafety.

Received: 2019/05/20; **Accepted**: 2019/08/20; **Published Online:** 2020/03/14

Corresponding Information: **Fatemeh Nafian,** *Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.* Email: farshiddanesh@ricest.ac.ir

Copyright © 2020, This is an original open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usages with proper citation.

Use your device to scan and read the article online

Nafian F, Nafian S, Kamali Doust Azad B. Regulatory and Biosafety Challenges for Vaccines. Iran J Med Microbiol. 2020; 14 (1) :17-29

Download citation: BibTeX | RIS | EndNote | Medlars | ProCite | Reference Manager | RefWorks

Send citation to: Mendeley Zotero RefWorks

Introduction

A global regulation can provide unique opportunities to develop vaccine quality, biosafety and efficacy that have been investigated in a limited target population. It is a life-threatening step since the vaccine must protect healthy people and children against a specific disease that they may never get. The global regulatory agenda transforms a current national effort into an organized execution plan to support worldwide immunization goals. The US Food and Drug Administration (FDA) has established a program called Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) to improve post-market in situ monitoring based on data from the health and medical service centers **(1, 2)**. Another international program has been undertaken in Europe by VAESCO Consortium (Vaccine Adverse Events Monitoring and Communication) to address specific regulatory and compliance challenges in new products and technologies, as well as the benefit-risk assessments of existing vaccines **(3)**. New vaccines such as recombinant vaccines cannot be disinfected and purified by conventional methods and their validations are entirely dependent on the ability and

reproducibility of bioassays. The biological resources for vaccine production including eggs, mammalian cells or bovine fetal serum are susceptible for contamination. The important features of vaccines to trigger immune response can be enhanced by advancing the quality control of raw materials and diagnostic assays for infectious agents **(4)**.

Materials and Methods

Conventional production processes and their monitoring topics are well-known for viral fermentation and yeast recombinant DNA-based techniques are well-defined **(13)**. However, new vaccines have been produced by other systems including insect cells or live insects **(14)**, transgenic animals or plants, or new cell cultures **(15)**. These systems need specific regulations for the detection of tumorigenesis residual compounds or unfavorable infections **(16)**. Regulatory authorization is the starting point in the production cycle of approved vaccines. When the product is introduced to the market, tests and protocols may change. Any changes to the production process or administration protocol need to be reviewed and approved by the National Regulatory Authorities (NRA). Benefit-risks will be revised and adjusted by monitoring systems, depending on the amount of approved changes or difference between biosafety and efficacy pre- and post-marketing profiles. Laboratory-based sciences design standardized regulatory processes and clinical trials to analyze novel benefit-risk procedures for vaccines. Monitoring guidelines of new production technologies assess immune responses against edible vaccines, or potential growth of insect viruses in humans or animals, alternative antigen phenotypes in new cell cultures with the positive or negative immunogenic effect or residual DNA from host cells. Novel approaches have improved quality and biosafety controls rather than traditional methods. Mass spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR) and circular dichroism (CD) are useful to investigate the final structure of highly glycosylated protein vaccines and their stability, as well as undesirable substances such as bacterial polysaccharides **(19)**. High-throughput sequencing, “next generation sequencing (NGS)”, provides high accurate information about final vaccines, intermediates, substrates **(20, 21)**, or unknown infectious agents for example in a rotavirus vaccine (porcine circovirus) **(22-24)**. By whole genome sequencing, NGS will investigate the genetic stability of viral vaccines containing high mutation rates (such as RNA viruses) **(25)**. Antibody titration can be used to evaluate immunization efficacy and biosafety of new vaccines, adjuvants, or viral strains in seasonal vaccines such as influenza **(28, 27)**. However, it is not sufficient to evaluate intracellular pathogens vaccines with cellular immune responses such as HIV, Tuberculosis (TB), or malaria **(29)**.

Results

The global regulation agenda conducts clinical trials on a large number of healthy volunteers, especially infants and children, for more accurate standardization than other medical products. The regulatory process must be validated for specificity and sensitivity in an international agreement. Development of sensitive and specific assessments are very valuable to predict allergic reactions to vaccine formula or side effects in subpopulations, especially at-risk populations (such as infants). Vaccine biosafety can be improved by providing guidance for at-risk populations to quality control of essential substrates such as human or animal plasma, avoiding transport of infectious compounds; using carefully attenuated immunizations, evaluating toxicity of adjuvants, removing byproducts, and replacing live hosts with tissue cultures for specific vaccines. The number of phase 3 trials and approval time for a new life-saving vaccine should be increased in the absence of a specific biosafety hypothesis for at-risk populations **(30, 31)**. The amount of information required for production stages can be simulated by mathematical modeling and risk predicting **(32, 33)**. In high-risk areas for a disease, people are at greater risk for early vaccination especially for diseases that have no treatment. It seems that further data for the post-market stage give high quality reports quickly and accurately. Reporting systems also play an important role in detecting adverse reactions to vaccine in developing countries that may not have access to electronic medical data. Reports require clinical evaluations as a "case series" to identify irrational patterns **(35)**. However, perfect analysis of reported side effects remains a challenge despite advanced data mining **(34)**. Artificial intelligence can summarize a great deal of information using a variety of algorithmic and statistical methods to obtain similar reports and expert reviews **(36, 38, 39)**. Some successful websites provide public health information about infectious diseases by the least time and cost including "HealthMap" (http://www.healthmap.org/en/) and "Google flu trends" (https://www.google.org/flutrends/about/). Of course, there is a better search opportunity by the epidemics of mobile phone and the like devices. Multivariate criteria decision-making analysis (MCDA) can theoretically be useful to standardize the evaluation of vaccine's benefit-risks in the global guideline as a quantitative model **(40)**. This includes a risk matrix and an uncertainty matrix to visualize key effects for benefit-risk decision making. MCDA facilitates both monitoring and decision-making processes in more complex situations for example multiple contrast effects. By receiving new data, this model will be updated to show alterations in the benefit-risk balances.

Discussion

The appropriate agenda will enable regulators, scientists and stakeholders to work in a coordinated monitoring for global immunizations. Regulatory sciences play important roles in improving biosafety monitoring and investigating strategies to effectively deal with remaining challenges. Vaccine biosafety can be developed by reducing animal use; developing new vaccine evaluations; and verifying high-throughput assays. New approaches to the "success or failure" boundaries of existing experiments must be validated in research laboratories before being approved for regulatory guidelines. The use of samples with different formulation and production process can influence the results. Existing vaccines or even failed ones should be available for new evaluative tests. The creation of one or more international sampling sources provides a mandatory strategy to support global guidelines. WHO partners are expected to mediate the international community to facilitate sample storage and exchange **(48, 49)**. In the past, comprehensive vaccine safety assessments were carried out by major vaccine manufacturers in the United States and the European Union. Currently, the capacity of developing countries has been demonstrated to produce and evaluate its vaccine biosafety, which globally prevents concerns and assures successful vaccinations. However, low-income countries lack the technical resources for accurate biosafety regulation, where other medical problems are mistakenly attributed at the time of vaccination. Therefore, an international guidance by the WHO is essential for the regulation of adverse and rare vaccines reactions in these regions **(53)**.

Acknowledgment

We would like to thank Dr. Rasaie, who helped us to design this article.

Conflict of Interest

Authors declared no conflict of interests.

مقاله پژوهشی

مجله میکروب‌شناسی پزشکی ایران

سال ۱۴ ـ شماره ۱ ـ بهمن و اسفند ۱۳۹۸

Journal homepage: www.ijmm.ir

چالش‌های نظارتی و ایمنی‌زیستی واکسن‌ها

فاطمه نافیان*[۱]، سیمین نافیان[۲]، بابک کمالی دوست آزاد[۳]

۱. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران ایران
۲. گروه ژنتیک مولکولی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران
۳. گروه نانوبیوالکترونیک، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تهران، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخچهٔ مقاله

دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۳۰

پذیرش:۱۳۹۸/۰۵/۲۹

انتشار آنلاین: ۱۳۹۸/۱۲/۲۴

موضوع:

بیوتکنولوژی میکروبی

نویسندهٔ مسئول:

فاطمه نافیان، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران ایران

ایمیل: f.nafian@modares.ac.ir

چکیده

برنامه جهانی نظارت بر تولید و توسعه واکسن‌ها، امکان دسترسی به انواع ایمن و کارآمد آن را باکیفیت تضمین‌شده فراهم می‌آورد. در این برنامه، چالش‌های مرتبط با فناوری‌های سنجش محصولات جدید بررسی می‌شود و درک جامع‌تری نیز از سود و زیان محصولات حال حاضر به دست می‌آید. در نظارت آزمایشگاهی، روابط حاکم بر ایمنی و سلامت ارزیابی و خواص محصول و توانمندی سنجش آنها بهبود داده می‌شود. سپس روش‌های بالینی آنالیز سود-زیان واکسن‌ها و استانداردسازی فرایند نظارتی طراحی می‌شود. هدف از دستورالعمل جهانی نظارت، تبدیل تلاش‌های فعلی آژانس‌های نظارتی به یک طرح اجرایی هماهنگ در حمایت از اهداف ایمن‌سازی جهانی است. در این مقاله، نقش دانش نظارت برای دسترسی مناسب‌تر به واکسن موثر تفسیر و شکاف‌های موجود در آن شناسایی بیان‌شده است. همچنین، چالش‌های پیاده‌سازی یک دستورالعمل واحد، بررسی و استراتژی رفع این نقایص مطرح می‌شود. هدف از ایجاد این دستورالعمل جهانی نیز اجرای اقدامات متحولانه توسط ناظران، دانشگاهیان و سایر ذینفعان است تا در حمایت از اهداف جهانی ایمن‌سازی واکسن‌ها، فرایندهای نظارتی هماهنگ داشته باشند.

کلید واژه‌ها: نظارت بر واکسن، کیفیت واکسن، استانداردسازی واکسن، آزمایش‌های بالینی، ایمنی زیستی

کپی‌رایت © مجله میکروب شناسی پزشکی ایران: دسترسی آزاد؛ کپی برداری، توزیع و نشر برای استفاده غیرتجاری با ذکر منبع آزاد است.

مقدمه

نظارت باکیفیت بالا، بر اساس پژوهش‌های بنیادین حداقل در دو زمینه قابل بررسی است. ابتدا، نظارت آزمایشگاهی است که مثال بارز آن توسعه ایمنی با بهبود روش‌های سنجش توانایی و اثربخشی محصول است. درواقع علومی که در استانداردسازی ارزیابی‌ها برای اهداف نظارتی به‌کار گرفته می‌شوند. دوم، دانش توسعه ابزارهای بالینی برای آنالیز ریسک تصمیم‌گیری و طرح روش‌های جدید مراقبت دارویی است. به‌عبارت‌دیگر علومی که برای استانداردسازی فرایندهای نظارت بر عوارض جانبی و حوادث ناگوار بعد از ایمن‌سازی، طرح‌های ابتکاری می‌دهد. علم نظارت به‌طورکلی به‌دنبال توسعهٔ ابزارها، استانداردها، و روش‌های جدید برای ارزیابی ایمنی زیستی، اثربخشی، کیفیت و عملکرد محصولات است. زیرا در زمان تصویب واکسن، سلامت و اثربخشی بالینی بر پایه جمعیت نسبتا کوچکی گذاشته می‌شود که هدف واکسیناسیون هستند. درحالی‌که در هر برنامهٔ جامع واکسیناسیون، سطح وسیعی از تنوع ژنتیک جمعیت‌های انسانی وجود دارد که ممکن است در آنها عوارض جانبی دیده شود؛ مسئله‌ای که مشاهده آن در طول آزمایش‌های بالینی اولیه امکان‌پذیر نبوده است. ازاین‌روا برنامه PRISM (Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)، توسط FDA راه‌اندازی شد تا بر اساس داده‌های مرکز خدمات درمانی و پزشکی، با روش نظارت در زمان اجرا، تلاش پیشگامانه‌ای برای بهبود سنجش‌های ایمنی زیستی واکسن پس از ورود به بازار به وجود آید (۱, ۲). از دیگر تلاش‌های بین‌المللی، پروژه نظارت بر عوارض جانبی واکسن (VAESCO) در اروپا است که پتانسیلی برای بررسی جهانی سلامت واکسیناسیون محسوب می‌شود (۳). نظارت در زمان اجرا برای شناسایی سریع عوارض جانبی واکسن، نقش مهمی نه‌تنها در جلوگیری از وقوع اتفاق مشابه دارد، بلکه به بهبود اعتماد عمومی از سلامت آن نیز کمک خواهد کرد.

در این مطالعه، به بررسی چالش‌های پیشرو کنترل کیفیت واکسن خواهیم پرداخت؛ چالش‌هایی که به‌کارگیری روش‌های جدید آنالیز درزمینهٔ سنجش اثربخشی محصول نهایی، بخشی از آنها را برطرف نموده است. از آنجاکه واکسیناسیون برای افراد سالم و معمولا کودکان انجام می‌شود تا در برابر بیماری‌هایی محافظت شوند که شاید هرگز با آن روبرو نشوند، ارزیابی سود-زیان بالقوهٔ واکسن نیاز به بررسی‌های دقیق دارد. بنابراین استفاده از رویکرد نظارتی با سطح پایین، خطر بسیار زیادی دارد. ازاین‌رو، باوجود منفعت بیشتر سامانه‌های جدید تولید، نسبت به انواع سنتی، باید به درصد قابل قبولی از اعتمادسازی در آنها نیز دست یافت. دستورالعمل نظارت جهانی واکسن‌ها، به بررسی محصولات، فن‌آوری‌های تولید و روش‌های آنالیز جدید، و افزایش داده از سود-زیان بالقوه واکسن‌های موجود و آینده می‌پردازد. بعلاوه، علم نظارت به مقابله با چالش‌های توسعه علمی و تجاری واکسن کمک می‌کند.

۱. چالش‌های پیشرو در مسیر بررسی کیفیت واکسن‌ها

به دلایلی، بررسی کیفیت واکسن‌ها برای اطمینان از ایمنی و اثربخشی آنها چالش‌برانگیز است: اول آنکه محصولات به‌واسطه ماهیت زیستی خود از پیچیدگی و تنوع بالایی برخوردند. از طرفی منابع زیستی مورداستفاده در تولید واکسن‌ها (مانند تخم‌مرغ، سلول پستانداران، سرم جنین گاوی و غیره) نسبت به مسئله آلودگی آسیب‌پذیر هستند. بسیاری از واکسن‌ها (ازجمله واکسن‌های نوترکیب) را نیز نمی‌توان با روش‌های معمول برای ترکیبات شیمیایی، تصفیه و ضدعفونی کرد. درنهایت نیز ارزیابی کیفیت واکسن در موارد زیادی متکی بر قدرت و تکرارپذیری سنجش زیستی (مانند چالش آزمایش حیوانی تیتراسیون ویروس با کشت سلولی) است. این چالش‌ها با دستیابی به موارد زیر قابل حل خواهند بود: ۱. توسعهٔ روش‌های تحلیلی و نیز سنجش‌های تشخیصی مناسب و پیشرفته برای ترکیبات عفونی، ۲. شناخت ویژگی‌های مهم واکسن‌ها در ایجاد پاسخ ایمنی محافظ برای افزایش و توسعه روش‌های نوین کنترل کیفیت، و ۳. فرایندهای تولیدی قوی و همچنین کنترل دقیق مواد اولیه به‌عنوان بخشی از ارزیابی برای اطمینان از کیفیت (برای مثال به‌کارگیری اصول کیفیت در طراحی واکسن (۴). ازاین‌رو در مطالعه پیشرو به برخی از نمونه‌های پیشرفته که می‌تواند در درک دستورالعمل جامع نظارت مهم باشد، اشاره‌شده است.

۱-۲. توسعه روش‌های نوین برای ارزیابی واکسن‌های غیرفعال آنفلوانزا

ویروس آنفلوانزا ازنظر ژنتیکی و آنتی‌ژنیک با فرایند تدریجی antigenic drift، منجر به اپیدمی و با antigenic shift منجر به پاندمی ناگهانی و چشمگیر می‌شود. این بدان معنی است که در زمان نظارت بر بیماری، به‌روزرسانی مطابق با سویه‌های بالینی و تجدید سالیانه واکسن به‌جای سویه‌های واکسن‌های موجود، ضروری است. این در حالی است که تلاش‌ها برای ساده‌سازی فرایند تولید واکسن‌های به‌روز آنفلوانزا، مزیت‌های بسیاری در ایجاد سلامت عمومی دارد. از نمونه‌های مهم بهبود بررسی قدرت واکسن‌های آنفلوانزا، به‌کارگیری روش‌های جدید برای تولید واکسن H1N1 تک‌ظرفیتی پاندمیک در چین است. روش فعلی سنجش واکسن آنفلوانزای غیرفعال، روش Single Radial Diffusion (SRD) است که به‌طور موفق نزدیک به چهل سال است مواد بیولوژیکی و پروتئین HA واکسن را اندازه‌گیری می‌کند. این روش ایمنولوژیک به موادی ازجمله آنتی‌ژن و آنتی‌بادی‌های مربوط به سروتیپ ویروس مورداستفاده در واکسن نیاز دارد و درنتیجه به‌روزرسانی سالانهٔ آن یک فرایند زمان‌بر است.

تولید آنتی سرم مرجع پروتئین HA معمولا شامل هضم آنزیمی و خالص‌سازی آن از ویروس و سپس ایمن‌سازی گوسفند با آن می‌شود. سرم گوسفند حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی سویه‌های مورد استفاده است و به‌عنوان مرجع استانداردی برای تولیدکنندگان تست اثربخشی واکسن آنفلوانزا در نظر گرفته می‌شود. اگرچه این رویکرد برای توسعهٔ آنتی‌بادی‌های ضد HA معمولا موثر است، مواردی وجود داشته است که در آن ویژگی‌های خاصی از برخی سویه‌های ویروس آنفلوانزا، دست‌یابی به میزان کافی HA را دشوار کرده است. بنابراین، روش جایگزینی که متکی بر دسترسی و یا تخلیص HA برای ایمنی‌زایی نباشد، بایستی توسعه یابد. در این مسیر، با استفاده از فناوری‌های DNA نوترکیب و تولید پلاسمید رمزگذار آن، پروتئین HA را می‌توان با تزریق مستقیم پلاسمید به داخل بدن گوسفند، تولید نمود. سطح تولید آنتی‌بادی، با تزریق‌های متوالی وکتور ویروسی مهندسی‌شده با HA همان سویه واکسن افزایش می‌یابد. این آنتی‌بادی‌های ضد HA به‌طور مؤثر در سنجش اثربخشی و ارزیابی واکسن H1N1 و H5N1 تجاری استفاده و امکان جایگزینی آن به‌عنوان یک روش جدید ثابت‌شده است (۵). بدین ترتیب، دسترسی به واکسن آنفلوانزای فصلی، با توسعهٔ ارزیابی و اعتبارسازی موفق سنجش‌های جایگزین افزایش می‌یابد. البته هر

روش جدید نیاز به بهبود روش فعلی برای اندازه‌گیری آنتی‌ژن و نظارت بر پایداری واکسن دارد. روش‌های حال حاضر، شامل استفاده از موادی است که واکنش متقاطع با طیف وسیعی از گونه‌های مختلف دارند و از آنها در فصل‌های پی‌درپی استفاده می‌شود (لغو نیاز فعلی برای تولید صنعتی از مواد آنتی‌ژن) و یا استفاده از روش‌های فیزیکی و شیمیایی است که تنها برای اندازه‌گیری ترکیبات زیستی مربوط به پروتئین هستند (۶).

۲-۲.استانداردسازی کنترل کیفیت و ایمنی‌زایی واکسن جدید انتروویروس ۷۱

با شناسایی انتروویروس ۷۱ (EV71) در سال ۱۹۶۹ در ایالات متحده، این ویروس به‌عنوان مسئله مهمی در بهداشت عمومی منطقه آسیا و اقیانوس آرام و حتی فراتر از آن شناخته شد که با درگیر نمودن دست و پا و دهان (HFMD) با یا بدون عوارض عصبی و سیستمیک، در برخی شیوع‌ها، منجر به مرگ‌ومیر بالا می‌شد. به‌طوری‌که در سال ۲۰۰۹، منجر به ۱.۱۶ میلیون مورد بیماری و ۳۵۳ مرگ‌ومیر و در سال ۲۰۱۰، ۱.۷۷ میلیون مورد بیماری و ۹۰۵ مرگ‌ومیر شد. در سال ۲۰۰۸، تعداد موارد HFMD در چین تا ۰.۴۹ میلیون نفر گزارش شد، که از این میان، ۱۲۶ مورد مرگ بود و در سال ۲۰۱۱، ۱.۶۴ میلیون مورد بیماری و ۵۰۶ مرگ‌ومیر مشاهده شد (۷). ازاین‌رو بیش از ده تولیدکننده واکسن‌های EV71 در چین توسعه یافت. بااین‌حال، چالش‌های متعددی ازجمله انتخاب سویه‌های واکسن، سنجش ایمنی‌زایی و فقدان استانداردهای ملی و بین‌المللی و همچنین مدل‌های معتبر برای کنترل کیفیت منجر به پیشرفت آهسته در تولید این واکسن‌ها شده است. البته، برای غلبه بر برخی از این چالش‌ها، خصوصیات ژنتیکی و آنتی‌ژنیک سویه‌های نامزد تولید واکسن EV71، مورد مطالعه قرار گرفت (۸). سپس استانداردهای مرجع اولیه در سطح ملی برای آنتی‌ژن EV71 و آنتی‌بادی خنثی‌کنندهٔ آن، نوشته و روش ارزیابی مناسب برای سنجش اثربخشی آن توسط انستیتو ملی کنترل غذا و دارو در چین (NIFDC) ابداع شد (۹, ۱۰). علاوه بر این مطالعات، با بررسی سطح آنتی‌بادی مادری EV71 در نوزادان، مدت زمان ایدئال برای ایمن‌زایی اولیه در نوزادان در حدود دو تا پنج‌ماهگی تشخیص داده‌شده است (۱۱، ۱۲). درنتیجه امروزه، سه تولیدکنندهٔ واکسن‌های EV71 وارد فاز ۳ آزمایش‌های بالینی شده‌اند. بااین‌حال، چالش‌های باقی‌مانده، توسعهٔ مدل‌های حیوانی مناسب برای مکانیسم بیماری‌زایی و حفاظت است.

۲-۳.کاربرد فناوری‌های نوین در تولید واکسن

سیستم‌های رایج تولید واکسن شامل تخمیر و رشد ویروس‌ها در کشت سلولی، و نیز سیستم‌های بیان متکی بر DNA نوترکیب در مخمرها، به‌طورمثال، به خوبی شناخته شده‌اند و مسائل نظارتی مرتبط با آنها در مسیر کاملا مشخصی تنظیم شده است (۱۳). بااین‌حال، امکان تولید در سایر سیستم‌ها مانند بیان در سلول حشرات و یا حشرات زنده (۱۴)، حیوانات و گیاهان تراریخته، یا کشت‌های سلولی جدید، مانند سلول‌های تومور انسانی، وجود دارد (۱۵). البته تمامی این سیستم‌ها، مسائل نظارتی خاص خود را مانند پتانسیل تومورزایی اجزای باقی‌مانده و یا آلودگی‌های ناخواسته دارند، که باید مورد بررسی قرار گیرد (۱۶). زمینه‌های موثر برای بررسی دستورالعمل نظارت بر فن‌آوری نوین تولید واکسن عبارتند از: ارزیابی اینکه آیا ۱. واکسن‌های خوراکی تولیدشده از گیاهان تراریخته توانایی القای پاسخ ایمنی نامناسب را دارند؟ ۲. ویروس‌های حشرات توانایی بالقوه رشد در انسان و دام را دارند؟، ۳. کشت سلولی جدید، فنوتیپ آنتی‌ژنی را به شیوه‌ای تغییر می‌دهد که اثرات ایمنی‌زایی (مثبت و یا منفی) داشته باشد؟ (برای مثال تغییر در الگوهای گلیکوزیلاسیون در اثر تغییر میزبان پستاندار به حشرات) و ۴. مقدار DNA باقی‌مانده سلول میزبان خطری دارد؟ این نمونه‌ها نشان می‌دهد ادامهٔ تحقیقات نظارتی برای توسعهٔ روش‌های جدید و درک صحیح از میزان سود-زیان آن امری ضروری است.

۲-۴.توسعهٔ روش‌های جدید آنالیز

روش‌های جدید آنالیز به‌ویژه درزمینهٔ سنجش اثربخشی منجر به کنترل و ارزیابی بهتر کیفیت محصولات نهایی می‌شود. طیف‌سنجی جرمی، NMR و CD، برای مطالعهٔ ساختار و بررسی حضور مواد جانبی در محصول و پایداری پروتئین، مفید هستند و بدین ترتیب مکمل روش‌های بیولوژیک کلاسیک محسوب می‌شوند (۱۷-۱۹). بعلاوه، آنها برای مطالعه واکسن‌های پروتئینی بسیار گلیکوزیله و پلی ساکاریدهای کپسول باکتری مفید هستند. بااین‌حال، بررسی دقیق روش‌های جدید و اعتبارسنجی در مقابل روش‌های سنتی، قبل از تصویب برای اهداف نظارتی ضروری است. توالی‌یابی با توان بالا ("نسل جدید" توالی‌یابی) برای ارائهٔ اطلاعات دقیق از توالی‌های ژنتیکی پروتئین موجود در واکسن نهایی، حد واسط‌ها، یا مواد خام مورداستفاده در طول تولید، ابزار بسیار قدرتمندی هستند. با توجه به حساسیت بالاتر شناسایی آلودگی نسبت به روش‌های متعارف (۲۰, ۲۱)، توانایی آن در شناسایی عامل عفونی ناشناخته در یک واکسن اثبات‌شده است (به‌طور مثال در

واکسن روتاویروسی (porcine circovirus)) (۲۴-۲۲). ازآنجایی‌که این روش اطلاعات توالی ژنوم یک جمعیت را ارائه می‌دهد، می‌تواند برای بررسی ثبات ژنتیکی واکسن‌های ویروسی حاوی اسیدهای نوکلئیک با نرخ جهش بالا (مانند ویروس‌های RNA دار) به‌کار گرفته شود (۲۵).

۲. دستورالعمل جهانی نظارت بر ارزیابی غیر بالینی واکسن‌ها

۳-۱. ارزیابی ادجوانت (adjuvant) واکسن‌های جدید

واکسن‌ها، مشتقات آنتی‌ژنی خالص یا نوترکیب هستند که علیرغم ایمنی زیستی مناسب، اغلب ایمنی‌زایی ضعیفی دارند. استفاده از عوامل همراه مانند ادجوانت می‌تواند پاسخ ایمنی را بالا ببرد. اما با توجه به پتانسیل ادجوانت‌ها برای القای بیش از حد مولکول‌های التهابی و تب زا، نگرانی‌هایی در رابطه با ایمنی زیستی آنها وجود دارد. این در حالی است که به دلیل تفاوت‌های نژادی خاص میان جمعیت‌های مدل و انسانی، مطالعات بالینی دربارهٔ ادجوانت واکسن‌ها تمامی خطرات را برای عوارض جانبی شناسایی نخواهد کرد. بعلاوه، شناخت کافی از چگونگی فعالیت برخی ادجوانت‌ها در سیستم ایمنی و اثرات کمکی بر کیفیت پاسخ ایمنی واکسن‌ها وجود ندارد. بنابراین مطالعهٔ بیشتر درباره مکانیسم‌های فعالیت ادجوانتها (MOA) منجر به تسهیل در انتخاب بهترین نوع و روش تحویل مناسب آن می‌شود تا پاسخ‌های ایمنی اختصاصی برای هر پاتوژن خاص به وجود آید. روش دیگر غربالگری سنجش‌های سلول انسانی است که می‌تواند اثر ادجوانت را در داخل بدن پیش‌بینی نماید. به‌عنوان مثال، در یک مدل حیوانی، آگونیست‌های گیرنده T (TLR) تب را در خرگوش سفید نیوزیلندی، با پیک اولیه سطح PGE2 در پلاسما القا نمودند که منجر به افزایش سطوح سایتوکاین‌های پیش التهابی و پروستاگلاندین E2 (PGE2) مونوسیت‌های شده بود (۲۶).

۳-۲. شناسایی عوامل مهم در ایجاد پاسخ ایمنی مناسب

در برخی موارد، اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها برای بررسی اثربخشی واکسن کافی نیست. به‌ویژه در عوامل بیماری‌زایی مانند HIV، TB، یا مالاریا که پاسخ سلولی ایجاد خواهد شد. در این صورت، انجام مطالعات بالینی برای شناسایی مارکرهای حفاظتی برای اندازه‌گیری اثربخشی واکسن لازم است. به‌عنوان مثال، به‌دلیل درک محدود از پاسخ‌های ایمنی سلولی پیچیده در برابر پاتوژن‌های درون‌سلولی مانند سل، توسعه واکسن‌های آن پیشرفت چندانی نداشته است.

۳. دستورالعمل جهانی نظارت بر ارزیابی بالینی واکسن‌ها

۴-۱. استانداردسازی روش ارزیابی پاسخ‌های ایمنی واکسن‌ها

ارزیابی پاسخ‌های ایمنی در برابر واکسن‌های موجود آنفلوانزا بسیار پیچیده بوده و توافقی در مورد روش استاندارد تجزیه‌وتحلیل آن وجود ندارد. واکسیناسیون آنفولانزا با انواع مختلف غیر فعال یا زنده ضعیف شده از طریق روش‌های متنوع تجویز، منجر به مکانیسم‌های ایمنی‌زایی در سطوح متفاوت خواهد شد. بنابراین، تیتر آنتی‌بادی اختصاصی در برابر یک واکسن، مختص همان نوع، و نه دیگران، خواهد بود (۲۷). از طرفی اثربخشی کلاس‌های مختلف برای افزایش آنتی‌بادی‌های ضد آنفولانزا، نسبت به پاسخ ایمنی ناشی از عفونت طبیعی متفاوت است. پروژه‌های تحقیقاتی برای نظارت بر تجزیه‌وتحلیل سطح گسترده‌ای از آنتی‌بادی‌ها می‌تواند روند ارزیابی واکسن‌های جدید، ادجوانت، و یا حتی ماهیت سویه‌های ویروس را برای استفاده در واکسن فصلی آنفلوانزا تعیین کند (۲۸). اجرای آزمایش‌های بالینی مداوم ایمنی در برابر عفونت و یا بیماری، برای ارزیابی اثربخشی واکسن‌ها امری ضروری است (۲۹). البته فرایند نظارت نیازمند بررسی، ارزیابی، و همکاری برای رسیدن به توافق بین‌المللی بر روی صحت، وضوح و حساسیت این طرح‌ها است.

۴-۲. توسعه ایمنی زیستی در واکسن‌ها

در بررسی واکسن‌ها همواره برای ارتقای سلامت این محصولات تلاش شده است. با اجرای اقدامات مناسب، ازجمله موارد زیر، به این مهم پاسخ داده شده است:

- حذف عوامل جانبی واکنش‌پذیر واکسن (کاهش ناخالصی‌ها تا کمتر از سطحی که اثرات بالینی به‌وجود آورد).
- تهیهٔ راهنمایی برای جمعیت‌های در معرض خطر (توجه در استفاده از واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته برای افراد با سیستم ایمنی سرکوب شده).
- جایگزینی مواد اولیه (به‌عنوان مثال جایگزینی مغز موش با کشت سلولی بافت برای تولید واکسن‌های خاصی نظیر JE و هاری).
- کنترل دقیق مواد اولیه ضروری، مانند سلول و یا پلاسمای انسانی یا حیوانی برای اجتناب از انتقال ترکیبات عفونی از طریق واکسن.

این رویکردها و دیگر اقدامات نظارتی در به‌حداقل‌رسانی عوارض جانبی واکسیناسیون موفق خواهد بود. پیشرفت در

ارزیابی‌های حساس و اختصاصی برای پیش‌بینی واکنش‌های حساسیت‌زا در استفاده از فرمولاسیون واکسن و یا عوارض جانبی در زیرجمعیت‌ها بخصوص جمعیت‌های در معرض خطر (مانند نوزادان) بسیار سودمند است.

۴-۳. طراحی نوآورانهٔ فرایند ارزیابی بالینی واکسن‌ها

در سال‌های اخیر، برای توسعه واکسن‌های جدید طرح‌های مطالعاتی نوآورانه‌ای برای تأمین نیاز فوری به‌سرعت در حال ارائه هستند. بیماری‌هایی مانند مالاریا، سل، و HIV، به‌خصوص، به چالش کشیده شدند. هدف از طرح آزمون‌ها می‌تواند به حداقل رسانی کاندیداهای ناکارآمدی باشد که تا فاز ۲ یا ۳ پیشروی داشته‌اند. هدف حتی می‌تواند ترویج استفاده کارآمدتر از منابع و افزایش سرعت شناسایی واکسن نویدبخش اولیه و دست‌یابی به پاسخ سؤالات علمی باشد. بدین ترتیب واکسن‌های ناکارآمد حذف و مقدار منابع بیشتری به توسعه واکسن مؤثر اختصاص داده می‌شود.

۴-۴. توسعه مدل‌های ریاضی ایمنی زیستی در طول چرخه تولید واکسن

پس از ورود واکسن به بازار، رویکرد نظارتی به دنبال جمع‌آوری داده‌ها در هر مرحله از چرخه تولید محصول و بهبود مطالعات ایمنی زیستی است. آزمایش‌های بالینی واکسن‌ها به دلیل تعداد بسیار زیاد داوطلبان سالم، به‌ویژه نوزادان و کودکان، نیازمند استانداردسازی دقیق‌تری نسبت به سایر محصولات پزشکی است. وسعت مطالعات فاز ۳، در نبود یک فرضیه مشخص ایمنی زیستی، مدت زمان لازم برای تصویب واکسن جدید و نجات‌بخش را برای مردم در حال خطر افزایش می‌دهد (۳۱، ۳۰). درحالی‌که انواع پیشرفت‌های صورت گرفته به‌خصوص درزمینهٔ شبیه‌سازی، چارچوب مطلوبی را به لحاظ نظری برای تصمیم‌گیری مقدار اطلاعات مورد نیاز در هر مرحله از چرخه تولید پیشنهاد می‌کند (۳۳، ۳۲). در این میان، مدل‌سازی ریاضی از چگونگی ریسک‌پذیری در مصرف یک واکسن مورد نیاز است. در مناطق پرخطر برای ابتلا به یک بیماری، در سال‌های اولیه برنامهٔ ایمن‌سازی، افراد ریسک‌پذیری بیشتری نسبت به یک واکسن اثربخش دارند، به‌ویژه در مورد بیماری که درمانی رایج برای آن نباشد. در چنین شرایطی، با فرض آن‌که مطالعات با کیفیت بالا به‌سرعت و به‌دقت قابل انجام باشد، تعویق جمع‌آوری داده‌های بیشتر به مرحلهٔ بعد از ورود به بازار منطقی به نظر می‌رسد.

۴. دستورالعمل جهانی نظارت بر واکسن‌ها بعد از ورود به بازار

۵-۱. لزوم بهبود نظارت بر ایمنی زیستی واکسن پس از ورود به بازار

وجود سیستم‌هایی برای بررسی سریع و دقیق ایمنی زیستی واکسن‌ها بعد از ورود به بازار برای جلوگیری از بروز حوادث ناگوار و حتی نادر امری ضروری است. بااین‌حال، سیستم‌های گزارش همچنین نقش مهمی در تشخیص به‌موقع حوادث غیر مترقبه دارند، به‌ویژه در کشورهای درحال‌توسعه‌ای که ممکن است به دلیل جمعیت بالا، دسترسی به داده‌های الکترونیک پزشکی نداشته باشند. با وجود پیشرفت در استفاده از روش‌های داده‌کاوی، آنالیز دقیق گزارش عوارض جانبی واکسیناسیون به‌عنوان یک چالش، حل‌نشده باقی مانده است (۳۴)؛ زیرا گزارش‌ها، نیازمند ارزیابی کارشناسان بالینی در یک چارچوب "case series" برای شناسایی الگوهای غیرمعمول است (۳۵). ظهور روش‌های داده‌کاوی جدید و هوش مصنوعی توانایی خلاصه‌سازی اطلاعات زیادی را با استفاده از انواع روش‌های الگوریتمی (۳۶) و آماری (۳۷) دارد تا به دنبال آن دستیابی به گزارش‌های مشابه و بررسی تخصصی فراهم شود (۳۸، ۳۹). اخیرا با راه‌اندازی موفق دو سایت جهانی "Google flu trends" (https://www.google.org/flutrends/about) و "HealthMap" (http://www.healthmap.org/en/)، امکان دسترسی به اطلاعات بهداشت عمومی در شناسایی شیوع بیماری‌های عفونی با کم‌ترین اتلاف زمان و هزینه فراهم شده است. بااین‌حال، اکثر این موارد فاقد جزئیات لازم برای گزارش سلامت فردی افراد به سیستم‌های گزارش دهی هستند و حتی راه‌اندازی سیستم‌های گزارش دهی خودکار نیز، امکان دستیابی به این اطلاعات را در بسیاری از کشورهای کمتر توسعه‌یافته از طریق ایمیل و رسانه‌های جمعی نمی‌دهد. البته با گسترش تلفن‌های همراه و دستگاه‌های نظیر آن ممکن است فرصت جست‌وجوی بهتری وجود داشته باشد. بدین ترتیب، متخصصان بهداشت می‌توانند به‌راحتی با ارسال هشدار عوارض جانبی به مرکز نظارت خبر دهند.

۵. تحقیقات Cross-cutting برای بهبود یک برنامهٔ جهانی نظارت

۶-۱. روش‌های آنالیز سود-زیان بالقوه واکسن‌ها

رویکرد نظارتی به دنبال ایجاد تعادل میان اثرات مطلوب دارو در برابر اثرات نامطلوب آن است. سنجش سود-زیان بالقوهٔ دارو،

فرآیند پیچیده‌ای است زیرا ممکن است اطلاعات جمع‌آوری‌شده از یک نقطه کامل نباشند. به‌طوری‌که تا به امروز، روش استانداردی برای بررسی اثرات سود-زیان واکسن برای کمک به تصمیم‌گیری‌های نظارتی وجود ندارد. در اجرای این امر آنالیزهای تصمیم‌گیری چند متغیره (MCDA) به‌صورت تئوری، می‌تواند مفید باشد (۴۰). به‌طورکلی آزمون MCDA، به‌عنوان مدلی کاملا کمّی برای بررسی اثرات مطلوب و نامطلوب، روابط بالینی و فاکتورهای نامشخص درگیر در مقیاس رایج، به رسمیت شناخته‌شده است. بسته به پیچیدگی داده‌های سود-زیان مورد ارزیابی، ممکن است دو روش مورد استفاده قرار گیرند. روش اول کیفی است، که از یک ماتریس ریسک و عدم قطعیت تشکیل می‌شود. این ماتریس امکان تجسم‌سازی از اثرات کلیدی را برای تصمیم‌گیری تعادل فراهم می‌نماید. در موقعیت‌های پیچیده‌تر (به‌عنوان مثال، اثرات متضاد متعدد)، MCDA علاوه بر تسهیل در فرایند تصمیم‌گیری، روند نظارت بر تعادل سود و زیان یک محصول دارویی را پس از تایید پشتیبانی می‌کند؛ به‌طوری‌که در زمان دریافت داده‌های جدید، با به‌روزرسانی این مدل مطابق اطلاعات جدید قادر به نمایش تغییرات در تعادل سود-زیان خواهد بود.

۶-۲.به‌روز رسانی آنالیز سود-زیان بالقوه در طول چرخه تولید محصول

اعطای مجوز نظارت بر یک محصول، نقطه آغاز چرخه تولید یک واکسن دارای مجوز است، که معمولا چندین دهه طول می‌کشد. در این مدت، تغییرات زیادی در فرآیند تولید ایجاد می‌شود که این تغییرات باید توسط مقامات ملی (NRA) بررسی و تایید شده باشند. زیرا که با افزایش آزمون‌ها پس از ورود محصول به بازار، در اطلاعات مربوط به آن برای تجویزشوندگان و بیماران تغییر ایجاد می‌شود. بسته به تعداد و بزرگی تغییرات تاییدی در فرآیند تولید یا تفاوت در پروفایل‌های ایمنی زیستی و اثربخشی پس از ورود به بازار در مقایسه با موارد قبلی، نسبت سود-زیان توسط سیستم‌های نظارت مورد تجدیدنظر و تعدیل قرار داده می‌شود. با توجه به پیچیدگی واکسن و فرآیندهای تولید آن، گاهی شاهد انحراف از دستورات و مشخصات جایز خواهیم بود که این امر نیازمند ارزیابی جداگانه است. در این ارزیابی‌ها باید به‌دقت میان عرضه و عوارض یا مضرات بالقوهٔ آن در بهداشت عمومی تعادل برقرار شود.

مضرات کشف نشده در زمان اخذ مجوز، برای واکسن (و دیگر مواد زیستی) فاکتور مهمی محسوب می‌شود. به‌طور مثال، در دههٔ ۱۹۹۰ فعالیت ترانس کریپتاز معکوس در واکسن سرخک دارای مجوز پیدا شد (۴۱). تلاش مشترک صنعت و سازمان‌های نظارتی، هماهنگ با WHO، نشان داد که منشأ آن فعالیت رتروویروس اندوژن مرغی است که بخش جدایی‌ناپذیر از ژنوم سلول‌های جنین جوجه استفاده‌شده برای تولید ویروس سرخک است. این ذرات ویروسی اندوژن برای انسان غیرعفونی نشان داده شد و خطر مشخصی برای دریافت‌کنندگان واکسن نداشت، بنابراین تولید واکسن سرخک با تخم‌مرغ در بازار باقی ماند (۴۲). اخیرا، توالی‌یابی در واکسن روتاویروس زنده مجوزدار، DNA ژنومی circoviruses خوک را نشان داد (۲۳). بررسی‌های بعدی مشخص کرد، تریپسین خوک مورد استفاده در فرایند تولید منبع این آلودگی بوده است (۲۴). این داده‌های آزمایشگاهی با ابزارهای جدید ارزیابی، کمّی سنجی و تفسیر مضرات مرتبط با این نوع آلودگی‌ها، فرصت مناسبی برای تبدیل داده‌های علمی به تصمیم‌گیری‌های قانونی محسوب می‌شود (۴۳).

۶-۳.ارزش نظارت در حمایت از دسترسی جهانی به واکسن ایمن و موثر

۶-۴.تحقیقات بر روی فرآیند نظارت

بسیاری از نظارت‌ها از طریق قانون، مجوز دسترسی شخص ثالث را به اطلاعات و نمونه‌های مربوط به محصولات خاص محدود کرده‌اند. دسترسی به داده‌ها یا نمونه‌های خام برای دانشگاهیان برای طراحی و آزمایش روش‌های جدید، و یا تایید روش‌های موجود، در وهلهٔ اول، نیازمند ایجاد توافق‌نامه با تولیدکنندگان است. درگذشته، تولیدکنندگان، ناظران و دانشگاهیان نتایج حاصل از هر مطالعهٔ تحقیقاتی را به شکلی منتشر می‌کردند که تولیدکننده دیگری قادر به شناسایی آن نبود. اما امروزه استفاده از نمونه‌های ارائه‌شده برای اهداف تحقیقاتی نیز باید توسط تولیدکنندگان موافقت شود. البته نگرانی‌هایی نیز از انتشار اطلاعات محرمانه به گروه‌های ملی مشاور فنی ایمن‌سازی (NITAGs) برای ارزیابی مجدد سود-زیان بالقوهٔ واکسن وجود دارد. درحالی‌که نیاز به تسریع در مسیر اخذ مجوز واکسن‌های جدید برای استفاده در برنامه‌های ایمن‌سازی ملی وجود دارد، اما وظایف و مسئولیت‌های نظارت‌کنندگان و گروه‌های مشاوره در ایمن‌سازی متفاوت است و باید به‌وضوح مشخص شود (۴۶-۴۴).

۷. استراتژی‌های پیشنهادی مشترک و اقدامات حمایتی از دستورالعمل نظارت جهانی

۷-۱.منابع نمونه‌برداری

قبل از تصویب تنظیمات نظارت، ابتدا باید در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی آنالیزها و روش‌های جدید آماده‌سازی اعتبارسازی شوند.

به‌کارگیری انواع نمونه با تفاوت در فرمولاسیون و فرایند تولید می‌تواند بر نتایج آزمون تأثیرگذار باشد. همچنین دسترسی به طیف وسیعی از واکسن‌ها که در تست‌های موجود موفق یا ناموفق بوده‌اند برای ارزیابی روش‌های تست جدید ضروری است. به‌عنوان مثال، مقدار زیادی از واکسن خوراکی پولیوویروس ضعیف شده که در آزمون ویرولانس عصبی میمون موفق بوده‌اند، برای اجرا و ارزیابی آزمون‌های بین‌المللی آنالیز جهش با PCR و شکست آنزیم محدودکننده (MAPREC) و نیز آزمایش در موش تراریخت، مورد نیازند (۴۷). علاوه بر این، تفاوت در نتایج آزمایش میان نظارت‌ها، از طریق به اشتراک‌گذاری نمونه‌ها، آنالیزها و یا استانداردها به حداقل خود می‌رسد. این قبیل نمونه‌ها برای ارزیابی روش‌های جدید مفید هستند، به‌ویژه اگر در مرز میان "موفقیت" یا"شکست" آزمایش‌های موجود باشند. ایجاد یک یا چند منبع بین‌المللی نمونه‌برداری نهایتا یک استراتژی الزامی را برای حمایت از دستورالعمل جهانی نظارت به‌وجود می‌آورد. پیش‌بینی شده است که مراکز همکار WHO برای تسهیل ذخیره‌سازی نمونه و مبادلات در جامعه بین‌المللی دخالت نماید (۴۸, ۴۹).

۷-۲. آماده‌سازی مرجع بین‌المللی، منطقه‌ای، ملی

محصولات زیستی ازجمله واکسن‌ها، از نظر فعالیت زیستی قابل اندازه‌گیری‌اند. ایمنی‌زایی یک واکسن، به‌عنوان مقدار ماده مورد نیاز برای ایجاد پاسخ ایمنی قابل قبول در میزبان تعریف می‌شود. در این میان سنجش کمّی ایمنی‌زایی در مدل‌های حیوانی قابل انجام است. در حال حاضر، روش‌های آزمایشگاهی (مانند ELISA) برای این اندازه‌گیری به‌کار گرفته می‌شوند. زیرا نتایج حاصل از چنین روش‌هایی به شکل گرم یا واحدهای SI قابل گزارش است. ملاحظات مشابهی برای اندازه‌گیری پاسخ‌های آنتی‌بادی در آزمایش‌های بالینی و یا مطالعات سرم نیز صورت می‌گیرد. مسئلهٔ مهم توانایی مقایسه نتایج مطالعات در مکان و زمان مختلف است. با گنجاندن یک منبع مرجع که توسط WHO ساخته‌شده، امکان مقایسه نتایج به‌دست‌آمده از آزمایش‌های مربوطه با نتایج مرجع فراهم می‌شود (۵۰). این فرآیند شامل آماده‌سازی مواد در یک شکل پایدار، مانند لیوفیلیز در تعداد زیادی سرنگ با مقدار مواد برابر است. این مواد سپس توسط تعدادی آزمایشگاه مورد تایید تست می‌شوند. هم‌زمان موارد دیگر ارزیابی و آنالیز نتایج میان آنها، تفاوت‌ها را مشخص می‌نماید (۵۱). بنابراین هدف از استاندارد اولیه WHO، یکسان‌سازی مواد مرجع به‌صورت منطقه‌ای یا ملی برای استفاده روش‌های رایج است. در برخی کشورها، آزمایشگاه ملی کنترل استاندارد مطابق استاندارد اولیه کالیبر می‌شود. بااین‌حال، آماده‌سازی استانداردهای ملی پرهزینه است و تخصص انجام این کار در بسیاری از کشورها فراهم نشده است. به‌طوری‌که تهیهٔ مواد مرجع به‌صورت منطقه‌ای ترجیح داده می‌شود. فعالیت‌های منطقه‌ای اروپا برای کنترل کیفیت داروها (EDQM) (۵۲) و دفتر منطقه‌ای جنوب شرق آسیا نمونه‌های مناسبی از آزمایشگاه‌های همکار WHO هستند.

نظارت فعال بر ایمنی زیستی واکسن جدید در کشورهای کم‌درآمد و درحال‌توسعه

بسیاری از کشورها ظرفیت و تجربهٔ محدودی در اجرای مطالعات اپیدمیولوژی ایمنی واکسن دارند. درگذشته، دسترسی به سیستم جامع ارزیابی ایمنی واکسن در ایالات متحده و اتحادیه اروپا در خدمت نیاز جهانی بود به دلیل اینکه اکثر واکسن‌ها قبل از استفاده در جاهای دیگر، توسط آنها تولید و معرفی شده بودند. در حال حاضر، واکسن‌های جدید معرفی‌شده (مانند منتژیت A و مالاریا) و یا انواعی که به‌زودی معرفی خواهند شد، به‌طور انحصاری در کشورهای درحال‌توسعه، هم‌زمان با انتشار آنها در اروپا و ایالات متحده وارد می‌شوند. همچنین، بسیاری از واکسن‌ها در سطح جهانی، در خارج از اتحادیهٔ اروپا یا ایالات متحدهٔ آمریکا تولید می‌شوند. بنابراین، ظرفیت‌های کشورهای درحال‌توسعه برای ارزیابی ایمنی زیستی واکسن بهتر شده است که برای اطمینان و جلوگیری از نگرانی‌ها در عرصهٔ جهانی و برنامه‌های موفق واکسیناسیون مفید است. بااین‌حال، اکثر کشورهای کم‌درآمد و درحال‌توسعه هنوز منابع یا ظرفیت فنی برای اجرای مطالعات اپیدمیولوژی به‌موقع و دقیق از ایمنی زیستی واکسن را ندارند و در آنها مشکلات پزشکی جدی با منشأ ناشناخته در زمان واکسیناسیون، به اشتباه به واکسن نسبت داده می‌شود. متاسفانه این امر منجر به حذف برنامه‌هایی می‌شود که برای بهداشت عمومی بسیار مفید هستند. درنتیجه این موضوع نیازمند در نظرگیری رویکرد مشترک بین‌المللی، به رهبری WHO، برای بررسی اپیدمیولوژی ایرادات جدی و نادر ایمنی زیستی واکسن در جمعیت‌های ژنتیکی این مناطق است (۵۳).

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه سعی بر بیان آن بود که برای ساخت دستورالعمل نظارت جهانی بر ایمنی واکسن‌ها از طیف گسترده نظارت و نتایج به‌دست‌آمده استفاده شده است. ازاین‌رو نمونه‌هایی برای بیان میزان ارزش و تاثیر تحقیقات کاربردی نظارت بر ایمنی، اثربخشی، کیفیت و عملکرد واکسن نشان داده شد. نظارت مشخصا برای توسعهٔ مناسب و

قدرتمند روش‌های ارزیابی کیفیت واکسن ضروری است. مواردی همچون بهبود روش‌های اندازه‌گیری قدرت واکسن با اجتناب یا کاهش استفاده از حیوانات، توسعهٔ روش‌های مناسب شناسایی و ارزیابی واکسن‌های جدید و اعتبارسازی روش‌های آنالیز با توان بالا برای ارزیابی کیفیت و ایمنی واکسن ازجمله نیازهای کنونی به تحقیقات نظارتی هستند. در این مسیر ابزارهای جدیدی نیز برای ارزیابی بهتر کیفیت و پیش‌بینی سمی‌بودن ادجوانت‌ها توسعه‌یافته‌اند. روش‌های غیربالینی با کمک کشت سلولی برای بررسی پاسخ‌های ایمنی و شناسایی عوامل حفاظتی واکسن توسعه‌یافته‌اند. در این میان، با توجه به ماهیت پیچیدهٔ مطالعات بالینی، روابط میان انواع مختلف بیماری واکسن‌های آنها، باید در نظر گرفته شوند. افزایش قدرت پیش‌بینی و طراحی روابط ایمنی باید در اولویت دستورالعمل تحقیقات نظارتی قرار گیرد. در این میان، توسعهٔ روش‌های نوآورانه برای طراحی و کارآزمایی بالینی به‌منظور سرعت بخشیدن به ارزیابی واکسن‌های جدید امیدواربخش، به حداقل رساندن تعداد کاندیداهای غیرموثر در ادامهٔ مطالعات فاز ۳ و ترویج استفادهٔ موثر از منابع، بسیار مطلوب است.

سپاسگزاری

از آقای دکتر رسایی که در طراحی مطالب این مقاله نقش مهمی داشتند، تشکر و قدرانی می‌شود.

تعارض در منافع

این مقاله پژوهشی مستقل است که بدون حمایت مالی سازمانی انجام شده است. در انجام مطالعهٔ حاضر، نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافعی نداشته‌اند.

Referance

1. Nguyen M, Ball R, Midthun K, Lieu TA. The Food and Drug Administration's Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring program: strengthening the federal vaccine safety enterprise. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2012;21(S1):291-7. [DOI:10.1002/pds.2323] [PMID]
2. Burwen DR, Sandhu SK, MaCurdy TE, Kelman JA, Gibbs JM, Garcia B, et al. Surveillance for Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. American journal of public health. 2012;102(10):1921-7. [DOI:10.2105/AJPH.2011.300510] [PMID] [PMCID]
3. Destefano F, Vellozzi C. Facilitators Report, Lessons learned exercise, ECDC Vaccine Adverse Event Surveillance and Communication:(VAESCO II) project, Stockholm: European Centers for Disease Control and Prevention. 2009 [cited 2015 August 11].
4. Sangshetti JN, Deshpande M, Zaheer Z, Shinde DB, Arote R. Quality by design approach: regulatory need. Arabian Journal of Chemistry. 2017;10:S3412-S25. [DOI:10.1016/j.arabjc.2014.01.025]
5. Schmeisser F, Vodeiko GM, Lugovtsev VY, Stout RR, Weir JP. An alternative method for preparation of pandemic influenza strain-specific antibody for vaccine potency determination. Vaccine. 2010;28(12):2442-9. [DOI:10.1016/j.vaccine.2009.12.079] [PMID]
7. Hardy S, Eichelberger M, Griffiths E, Weir JP, Wood D, Alfonso C. Confronting the next pandemic-workshop on lessons learned from potency testing of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccines and considerations for future potency tests, Ottawa, Canada, July 27-29, 2010. Influenza and other respiratory viruses. 2011;5(6):438-42. [DOI:10.1111/j.1750-2659.2011.00250.x] [PMID] [PMCID]
8. Lee M-S, Tseng F-C, Wang J-R, Chi C-Y, Chong P, Su I-J. Challenges to licensure of enterovirus 71 vaccines. PLoS neglected tropical diseases. 2012;6(8):e1737. [DOI:10.1371/journal.pntd.0001737] [PMID] [PMCID]
9. Mao Q, Li N, Yu X, Yao X, Li F, Lu F, et al. Antigenicity, animal protective effect and genetic characteristics of candidate vaccine strains of enterovirus 71. Archives of virology. 2012;157(1):37-41. [DOI:10.1007/s00705-011-1136-3] [PMID]
10. Luo S, Wu F, Ye X, Tao F, Tao J, Luo W, et al. Safety Comparison of Two Enterovirus 71 (EV71) Inactivated Vaccines in Yiwu, China. J Trop Pediatr. 2019. [DOI:10.1093/tropej/fmz004] [PMID]
11. Liang Z, Mao Q, Gao Q, Li X, Dong C, Yu X, et al. Establishing China's national standards of antigen content and neutralizing antibody responses for evaluation of enterovirus 71 (EV71) vaccines. Vaccine. 2011;29(52):9668-74. [DOI:10.1016/j.vaccine.2011.10.018] [PMID]
12. Slomski A. Vaccines for Enterovirus 71. JAMA. 2014;311(16):1602-. [DOI:10.1001/jama.2014.4453]
13. Mao QY, Liao XY, Xiang YU, Nan LI, Zhu FC, Ying ZE, Liang ZL, Li FX, Wang JZ, Lu FM, Zhuang H. Dynamic change of mother-source neutralizing antibodies against enterovirus 71 and coxsackievirus A16 in infants. Chinese medical journal. 2010 Jul 1;123(13):1679-84.
14. Artaud C, Kara L, Launay O. Vaccine Development: From Preclinical Studies to Phase 1/2 Clinical Trials. Malaria Control and Elimination: Springer; 2019. p.

165-76. [DOI:10.1007/978-1-4939-9550-9_12] [PMID]

15. Cox MM. Recombinant protein vaccines produced in insect cells. Vaccine. 2012;30(10):1759-66. [DOI:10.1016/j.vaccine.2012.01.016] [PMID]
16. Graham BS, Mascola JR, Fauci AS. Novel vaccine technologies: essential components of an adequate response to emerging viral diseases. JAMA. 2018;319(14):1431-2. [DOI:10.1001/jama.2018.0345] [PMID]
17. Gristwood A. Fresh approaches to vaccine development. EMBO reports. 2018;19(8). [DOI:10.15252/embr.201846675] [PMID] [PMCID]
18. Barb AW, Freedberg DI, Battistel MD, Prestegard JH. NMR detection and characterization of sialylated glycoproteins and cell surface polysaccharides. Journal of biomolecular NMR. 2011;51(1-2):163. [DOI:10.1007/s10858-011-9550-0] [PMID] [PMCID]
19. An Y, Cipollo JF. An unbiased approach for analysis of protein glycosylation and application to influenza vaccine hemagglutinin. Analytical biochemistry. 2011;415(1):67-80. [DOI:10.1016/j.ab.2011.04.018] [PMID]
20. Haverland NA, Fox HS, Ciborowski P. Quantitative proteomics by SWATH-MS reveals altered expression of nucleic acid binding and regulatory proteins in HIV-1-infected macrophages. Journal of proteome research. 2014;13(4):2109-19. [DOI:10.1021/pr4012602] [PMID] [PMCID]
21. Onions D, Cote C, Love B, Toms B, Koduri S, Armstrong A, et al. Ensuring the safety of vaccine cell substrates by massively parallel sequencing of the transcriptome. Vaccine. 2011;29(41):7117-21. [DOI:10.1016/j.vaccine.2011.05.071] [PMID]
22. Uhlenhaut C, McClenahan S, Krause PR. Use of DOP-PCR in non-specific virus detection. PDA J Pharm Sci Technol. 2011;65(6):681-4. [DOI:10.5731/pdajpst.2011.00842] [PMID]
23. Victoria JG, Wang C, Jones MS, Jaing C, McLoughlin K, Gardner S, et al. Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus. Journal of virology. 2010;84(12):6033-40. [DOI:10.1128/JVI.02690-09] [PMID] [PMCID]
24. Baylis SA, Finsterbusch T, Bannert N, Blümel J, Mankertz A. Analysis of porcine circovirus type 1 detected in Rotarix vaccine. Vaccine. 2011;29(4):690-7. [DOI:10.1016/j.vaccine.2010.11.028] [PMID]
25. Gilliland SM, Forrest L, Carre H, Jenkins A, Berry N, Martin J, et al. Investigation of porcine circovirus contamination in human vaccines. Biologicals. 2012;40(4):270-7. [DOI:10.1016/j.biologicals.2012.02.002] [PMID]
26. Sahoo MK, Holubar M, Huang C, Mohamed-Hadley A, Liu Y, Waggoner JJ, et al. Detection of emerging vaccine-related polioviruses by deep sequencing. J Clin Microbiol. 2017;70(2):2162-5. [DOI:10.1128/JCM.00144-17] [PMID] [PMCID]
27. Zaitseva M, Romantseva T, Blinova K, Beren J, Sirota L, Drane D, et al. Use of human MonoMac6 cells for development of in vitro assay predictive of adjuvant safety in vivo. Vaccine. 2012;30(32):4859-65. [DOI:10.1016/j.vaccine.2012.05.002] [PMID]
28. Grohskopf LA. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. MMWR Recommendations and Reports. 2016;65-70. [DOI:10.15585/mmwr.rr6505a1] [PMID]
29. Wang TT, Palese P. Catching a moving target. Science. 2011;333(6044):834-5. [DOI:10.1126/science.1210724] [PMID]
30. Ovsyannikova IG, Poland GA. Vaccinomics: current findings, challenges and novel approaches for vaccine development. The AAPS journal. 2011;13(3):438-44. [DOI:10.1208/s12248-011-9281-x] [PMID] [PMCID]
31. Chen RT, Shimabukuro TT, Martin DB, Zuber PL, Weibel DM, Sturkenboom M. Enhancing vaccine safety capacity globally: A lifecycle perspective. Vaccine. 2015;33:46-54. [DOI:10.1016/j.vaccine.2015.06.073] [PMID] [PMCID]
32. Heyse J, Chan I. Review of statistical innovations in trials supporting vaccine clinical development. Statistics in Biopharmaceutical Research. 2016;8(1):128-42. [DOI:10.1080/19466315.2015.1093540]
33. Ball R, Horne D, Izurieta H, Sutherland A, Walderhaug M, Hsu H. Statistical, epidemiological, and risk-assessment approaches to evaluating safety of vaccines throughout the life cycle at the Food and Drug Administration. Pediatrics. 2011;127(1):31-8. [DOI:10.1542/peds.2010-1722F] [PMID]
34. Bauch CT, Bhattacharyya S, Ball RF. Rapid emergence of free-riding behavior in new pediatric immunization programs. PLoS One. 2010;5(9):e12594. [DOI:10.1371/journal.pone.0012594] [PMID] [PMCID]
35. Martin D, Menschik D, Bryant-Genevier M, Ball R. Data mining for prospective early detection of safety signals in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): a case study of febrile seizures after a 2010-2011 seasonal influenza virus vaccine. Drug safety. 2013;36(7):547-56. [DOI:10.1007/s40264-013-0051-9] [PMID]
36. Chakra CNA, Pariente A, Pinet M, Nkeng L, Moore N, Moride Y. Case series in drug safety. Drug Saf. 2010;33(12):1081-8. [DOI:10.2165/11539300-000000000-00000] [PMID]

37. Hüllermeier E. Case-based approximate reasoning: Springer Science & Business Media; 2007.

38. Markatou M, Don PK, Hu J, Wang F, Sun J, Sorrentino R, et al. Case-based reasoning in comparative effectiveness research. IBM Journal of Research and Development. 2012;56(5):4: 1-4: 12. [DOI:10.1147/JRD.2012.2198311]

39. Ball R, Botsis T. Can network analysis improve pattern recognition among adverse events following immunization reported to VAERS? Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011;90(2):271-8. [DOI:10.1038/clpt.2011.119] [PMID]

40. Botsis T, Nguyen MD, Woo EJ, Markatou M, Ball R. Text mining for the Vaccine Adverse Event Reporting System: medical text classification using informative feature selection. Journal of the American Medical Informatics Association. 2011;18(5):631-8. [DOI:10.1136/amiajnl-2010-000022] [PMID] [PMCID]

41. Pratt JW, Raiffa H, Schlaifer R. Introduction to statistical decision theory: MIT press; 1995.

42. Weissmahr RN, Schüpbach J, Böni J. Reverse transcriptase activity in chicken embryo fibroblast culture supernatants is associated with particles containing endogenous avian retrovirus EAV-0 RNA. Journal of Virology. 1997;71(4):3005-12. [DOI:10.1128/JVI.71.4.3005-3012.1997] [PMID] [PMCID]

43. World Health Organization. Reverse transcriptase activity in chicken-cell derived vaccine: WHO consultation, April 1998. Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire. 1998;73(28):209-12.

44. Elmgren L, Li X, Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, et al. A global regulatory science agenda for vaccines. Vaccine. 2013;31(1):163-75. [DOI:10.1016/j.vaccine.2012.10.117] [PMID]

45. Duclos P. National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs): guidance for their establishment and strengthening. Vaccine. 2010;28(1):18-25. [DOI:10.1016/j.vaccine.2010.02.027] [PMID]

46. Ricciardi G, Toumi M, Weil-Olivier C, Ruitenberg E, Dankó D, Duru G, et al. Comparison of NITAG policies and working processes in selected developed countries. Vaccine. 2015;33(1):3-11. [DOI:10.1016/j.vaccine.2014.10.035] [PMID]

47. Adjagba A, Senouci K, Biellik R, Batmunkh N, Faye PC, Durupt A, et al. Supporting countries in establishing and strengthening NITAGs: lessons learned from 5 years of the SIVAC initiative. Vaccine. 2015;33(5):588-95. [DOI:10.1016/j.vaccine.2014.12.026] [PMID]

48. Chumakov KM. Methods to monitor molecular consistency of oral polio vaccine. Poliovirus: Methods and Protocols. 2016:263-77. [DOI:10.1007/978-1-4939-3292-4_14] [PMID]

49. Marko-Varga Gr, Baker MS, Boja ES, Rodriguez H, Fehniger TE. Biorepository regulatory frameworks: building parallel resources that both promote scientific investigation and protect human subjects. Journal of proteome research. 2014;13(12):5319-24. [DOI:10.1021/pr500475q] [PMID]

50. Graham JE, Borda-Rodriguez A, Huzair F, Zinck E. Capacity for a global vaccine safety system: the perspective of national regulatory authorities. Vaccine. 2012;30(33):4953-9. [DOI:10.1016/j.vaccine.2012.05.045] [PMID]

51. Yu YB, Taraban MB, Wang W, Briggs KT. Improving biopharmaceutical safety through verification-based quality control. Trends Biotechnol. 2017;35(12):1140-55. [DOI:10.1016/j.tibtech.2017.08.010] [PMID]

52. Zimmer J, Vieths S, Kaul S. Standardization and regulation of allergen products in the European :union:. Current allergy and asthma reports. 2016;16(3):21. [DOI:10.1007/s11882-016-0599-4] [PMID]

53. Commission EP, Medicines EDftQo, Healthcare. European pharmacopoeia: Council of Europe; 2010.

54. Cruz-Aponte M. Metapopulation and Non-proportional Vaccination Models Overview. Advances in the Mathematical Sciences. 2016,1(3):187-207888. [DOI:10.1007/978-3-319-34139-2_8]