

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС						
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія						
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США						
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати						
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована						
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, контрольоване багатоцентрове дослідження безпеки стабільного в холодильнику вакцини ВАРІВАКС® у здорових дітей віком від 12 до 15 місяців. Ідентифікаційний номер дослідження: X04-VAR-402						
6. Фаза клінічного випробування	IV						
7. Період проведення клінічного випробування	02 грудня 2004 року - 13 вересня 2005 року						
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція та Італія						
9. Кількість досліджуваних		Група 1 ВАРІВАКС® потім М-М-Р™ II		Група 2 М-М-Р™ II потім ВАРІВАКС®		Всі	
		п суб'єкті в	(%)	п суб'єк тів	(%)	п суб'є ктів	(%)
	Рандомізовані	254	(100%)	253	(100%)	507	(100%)
	Вакциновані	254	(100%)	253	(100%)	507	(100%)
	Завершили	250	(98,4%)	247	(97,6%)	497	(98,0%)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Описати профіль безпеки стабільної в холодильнику вакцини ВАРІВАКС™ в якості першої одноразової ін'єкції у дітей від 12 до 15 місяців у 42-денний період спостереження після вакцинації. Через продемонстрований та добре відомий профіль безпеки, вакцина М-М-Р™ II була обрана активним контролем для цього дослідження.						
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, з двома групами, контрольоване, багатоцентрове дослідження безпеки. Обидві вакцини вводили послідовно всім суб'єктам відповідно до перехрещеної схеми 2x2.						
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 до 15 місяців; батько (батьки)/законний представник, які підписали форму згоди; відсутність попередньої клінічної історії кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи чи оперізуючого лишая та відсутність цих захворювань за 30 днів до вакцинації першою досліджуваною вакциною; відсутність попередньої вакцинації будь-яким типом вакцини проти кору, паротиту, краснухи або вітряної віспи та вакцинації будь-якою іншою вакциною за 30 днів до першої вакцинації; відсутність анафілактичних або анафілактоїдних реакцій в анамнезі на будь-які компоненти досліджуваних вакцин; відсутність імунних порушень або гуморальний / клітинний дефіцит,						

	<p>відсутність прийому довготривалих системних кортикостероїдів у високій дозі за 30 днів до вакцинації першою досліджуваною вакциною та не застосовувались будь-які препарати крові або похідні крові, за 150 днів до першої вакцинації.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ВАРІВАКС™: профілактична вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива, атенуйована</p> <p>Зовнішній вигляд: порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій.</p> <p>Доза: 0,5 мл</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція у верхню передньо-латеральну область стегна.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	<p>М-М-Р™ II: профілактична вакцина проти вірусів кору, паротиту та краснухи, жива, атенуйована</p> <p>Зовнішній вигляд: порошок та розчинник для суспензії для ін'єкцій.</p> <p>Доза: 0,5 мл</p> <p>Спосіб застосування: підшкірна ін'єкція у верхню передньо-латеральну область стегна.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Немає. Мета дослідження - описати профіль безпеки стабільної у холодильнику вакцини ВАРІВАКС™.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>- 3 0 по 4 день після кожної вакцинації:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакції на місці ін'єкції: еритема у місці ін'єкції, набряк у місці ін'єкції та біль у місці ін'єкції <p>- 3 0 по 42 день після кожної вакцинації:</p> <ul style="list-style-type: none"> • спонтанно повідомлені реакції у місці ін'єкції, • висипка, подібна вітряній віспі • короподібна висипка, • краснухоподібна висипка, • захворювання, що нагадує епідемічний паротит, • добова ректальна або еквівалентна ректальній температура (пахтова температура + 0,9 °С). <p>Пірексію визначали як епізод ректальної температури $\geq 39,4$ °С, епізод відчуття гарячки або лихоманки без числового значення температури, або епізод будь-якої температури, що призвела до відмови від дослідження або дослідник оцінив як побічний ефект,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інші системні побічні явища. <p>- Протягом усього періоду участі у дослідженні (від підписання форми згоди до останнього візиту відповідного суб'єкта):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серйозні побічні явища.
18. Статистичні методи	<p>Всі вакциновані суб'єкти, що пройшли контроль за безпекою, були включені в аналіз безпеки.</p> <p>Мета дослідження - описати профіль безпеки стабільної у холодильнику вакцини ВАРІВАКС™.</p> <p>По-перше, ефект перенесення та ефект періоду були перевірені на загальні реакції у місці ін'єкції, а також на пов'язані з вакциною та не пов'язані системні побічні явища. Якщо ефекту перенесення або періоду не було виявлено, тоді дані про безпеку після двох ін'єкцій ВАРІВАКС™ були об'єднані (група 1 у періоді 1 та група 2 у періоді 2). Якщо</p>

	<p>існували ефекти переносу та/або періоду, дані після двох ін'єкцій ВАРІВАКС™ не повинні бути об'єднані, а лише описані за періодом. Наведена описова статистика (включаючи двосторонні точні 95% довірчі інтервали) для всіх критеріїв безпеки за періодами та для об'єднаних даних, залежно від попередніх результатів аналізу.</p> <p>Для того, щоб використовувати М-М-Р™ II як активний контроль, також слід провести описовий аналіз, визначений для ВАРІВАКС™, щодо даних безпеки після вакцинації М-М-Р™ II.</p> <p>Додатково досліджувались відмінності між країнами та країнами.</p>																																														
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Група 1 ВАРІВАКС® потім М-М-Р™ II N=254</th> <th>Група 2 М-М-Р™ II потім ВАРІВАКС® N=253</th> <th>Загалом N=507</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Вік при вступі у дослідження (міс)</td> </tr> <tr> <td>MD</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>13,6</td> <td>13,6</td> <td>13,6</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>1,11</td> <td>1,09</td> <td>1,10</td> </tr> <tr> <td>Мін</td> <td>11,9</td> <td>11,1</td> <td>11,1</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>13,5</td> <td>13,4</td> <td>13,4</td> </tr> <tr> <td>Макс</td> <td>16,0</td> <td>16,1</td> <td>16,1</td> </tr> <tr> <td>Стать</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Хлопчики</td> <td>118 (46,5%)</td> <td>126 (49,8%)</td> <td>244 (48,1%)</td> </tr> <tr> <td>Дівчатка</td> <td>136 (53,5%)</td> <td>127 (50,2%)</td> <td>263 (51,9%)</td> </tr> </tbody> </table>				Група 1 ВАРІВАКС® потім М-М-Р™ II N=254	Група 2 М-М-Р™ II потім ВАРІВАКС® N=253	Загалом N=507	Вік при вступі у дослідження (міс)				MD	0	0	0	Середнє	13,6	13,6	13,6	СВ	1,11	1,09	1,10	Мін	11,9	11,1	11,1	Медіана	13,5	13,4	13,4	Макс	16,0	16,1	16,1	Стать				Хлопчики	118 (46,5%)	126 (49,8%)	244 (48,1%)	Дівчатка	136 (53,5%)	127 (50,2%)	263 (51,9%)
	Група 1 ВАРІВАКС® потім М-М-Р™ II N=254	Група 2 М-М-Р™ II потім ВАРІВАКС® N=253	Загалом N=507																																												
Вік при вступі у дослідження (міс)																																															
MD	0	0	0																																												
Середнє	13,6	13,6	13,6																																												
СВ	1,11	1,09	1,10																																												
Мін	11,9	11,1	11,1																																												
Медіана	13,5	13,4	13,4																																												
Макс	16,0	16,1	16,1																																												
Стать																																															
Хлопчики	118 (46,5%)	126 (49,8%)	244 (48,1%)																																												
Дівчатка	136 (53,5%)	127 (50,2%)	263 (51,9%)																																												
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Немає. Немає. Мета дослідження - описати профіль безпеки стабільної у холодильнику вакцини ВАРІВАКС™.</p>																																														
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕКИ М-М-Р™ II</p> <p>Протягом періодів спостереження за безпекою після введення М-М-Р™ II 378/502 (75,3%) суб'єкти у групі вивчення безпеки повідомляли про принаймні один побічний ефект після ін'єкції М-М-Р™ II, а 225/502 (44,8%) - як мінімум про один побічний ефект, пов'язаний з вакциною. Після ін'єкції М-М-Р™ II під час першого візиту (38/251 (15,1%) суб'єктів) спостерігалось більше реакцій на місці ін'єкції, ніж при другому візиті М-М-Р™ II (18/251 (7,2%)).</p> <p>Максимальна ректальна або еквівалентна ректальній температура $\geq 39,4$ °C була зареєстрована у 64/485 (13,2%) суб'єктів при обстеженні з 5 по 12 день після ін'єкції та у 121/497 (24,3%) суб'єктів протягом 42-денного спостереження період.</p> <p>Загалом 8/502 (1,6%) пацієнтів повідомили про висипання, пов'язані з кором/подібні до кору, а 12/502 (2,4%) - про висипання, пов'язані з краснухою/подібні до краснухи. Випадків захворювання на паротит не спостерігалось.</p> <p>Чотири (4) серйозні побічні явища, про які повідомлялося після введення М-М-Р™ II, включали госпіталізації з приводу інфекційного захворювання або травми, і всі вони були оцінені як не пов'язані з досліджуваною вакциною.</p> <p>РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕКИ ВАРІВАКС®</p> <p>Протягом періодів спостереження за безпекою після введення ВАРІВАКС™ 360/501 (71,9%) суб'єкти у групі вивчення безпеки повідомили про принаймні один побічний ефект, а 239/501 (47,7%) - про принаймні один побічний</p>																																														

	<p>ефект, пов'язаний з вакциною. Реакції на місці ін'єкції повідомляли 142/501 (28,3%) випробовуваних, і вони мали переважно невеликий розмір ($\leq 2,5$ см) або легку інтенсивність.</p> <p>Після введення препарату ВАРІВАКС™ спостерігались два типи реакцій на місці ін'єкції:</p> <ul style="list-style-type: none"> • реакції на місці ін'єкції з початком наступного дня після вакцинації (частота $\geq 1\%$ при еритемі, болю та набряку) і середньою тривалістю від 1 до 3 днів, • реакції на місці ін'єкції з початком через 1-2 тижні після вакцинації (частота $\geq 10\%$ при еритемі; $\geq 1\%$ при набряках, болях і висипаннях) та середньою тривалістю 1 тиждень. <p>Про системні побічні явища повідомляли 326/501 (65,1%) суб'єктів, і лише 152/501 (30,3%) суб'єктів повідомляли про системні побічні ефекти, пов'язані з вакциною. Пірексія була найпоширенішим системним побічним явищем, про яке повідомляли 227/501 (45,3%) суб'єкти; лише 127/501 (25,3%) суб'єктів повідомляли про пірексію, пов'язану з вакциною.</p> <p>Максимальна ректальна або еквівалентна ректальній температура $\geq 39,4$ °C була зареєстрована у 84/493 (17,0%) суб'єктів протягом 42-денного періоду безпеки.</p> <p>Загалом 16/501 (3,2%) випробовуваних повідомили про висип, пов'язаний з вітряною віспою/подібний вітряній віспі. Усі лабораторно досліджені зразки (з 3 з 9 висипань не на місці ін'єкції) являли собою штамп вітряної віспи дикого типу. Висип, пов'язаний з вітряною віспою/подібний вітряній віспі, мав переважно слабку інтенсивність і з максимальною ректальною або еквівалентною ректальній температурою менше 39,4 °C або нормальною. Висипання у місці ін'єкції розпочалися між 3-м та 9-м днями після вакцинації, тоді як висипання не у місці ін'єкції розподілялись протягом 42-денного періоду безпеки.</p> <p>Про чотири (4) серйозних побічних ефекти повідомлялося наступним чином</p> <p>Введення ВАРІВАКС™ було оцінено як пов'язане з вакциною (ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, яка сталася через 24 дні після вакцинації; суб'єкта успішно лікували імуноглобулінами та він негайно одужав). Іншими серйозними побічними явищами були госпіталізації з приводу інфекційного захворювання.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Вакцина М-М-Р™ II, як правило, була безпечною та добре переноситься, а її профіль безпеки був порівняним із тим, що спостерігався в попередніх дослідженнях.</p> <p>Профіль безпеки стабільної у холодильнику вакцини ВАРІВАКС™ у здорових дітей віком від 12 до 15 місяців був прийнятним.</p>

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС				
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія				
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння безпеки, переносимості та імуногенності оновленої вакцини проти вітряної віспи, з новим стабілізатором, з оновленою вакциною проти вітряної віспи, виготовленою з поточним стабілізатором, при одночасному застосуванні з М-М-Р™ II Протокол № 051				
6. Фаза клінічного випробування	IIb				
7. Період проведення клінічного випробування	З 09 вересня 1999 року по 30 червня 2000 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних		Цільові БУО PUVV 8000 БУО з PGSU + М-М-Р™ II	Цільові БУО PUVV 25000 БУО з PGSU + М-М-Р™ II	Цільові БУО PUVV 10000 БУО з PGS + М-М-Р™ II	Загалом
	БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ	320†	315	323	958
	Загалом				
	Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	169 (12-21)	173 (12-21)	174 (11-21)	516 (11-21)
	Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	151 (12-23)	142 (12-22)	149 (12-22)	442 (12-23)
	ЗАВЕРШИЛИ:	300	298	300	898
	ПРИПИНИЛИ	21	17	23	61
	УЧАСТЬ: Загалом				
	Клінічні побічні реакції	0	0	0	0
	Відхилення від протоколу	6	9	6	21
	Відмовились від подальшої участі	4	0	3	7
	Втрачені для подальшого спостереження	11	8	13	32
	Клінічні побічні ефекти - відмовились від подальшої оцінки безпеки та серологічного статусу	0	0	1§	1
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та переносимість вакцини проти вітряної віспи (PUVV) (8000 бляшкоутворюючих одиниць [БУО]/доза та 25000 БУО/доза), виготовлених з новим стабілізатором (фосфат, желатин, сахароза та 1,0% сечовина, позначена як PGSU) у здорових досліджуваних віком від 12 до 23 місяців при одночасному застосуванні з М-М-Р™ II в окремих місцях ін'єкцій. (2) Визначити, чи буде PUVV (8000				

	<p>БУО/доза), вироблена з PGSU, мати подібну імунну відповідь (яка вимірюється у відсотках пацієнтів з титром антитіл до специфічного вірусу вітряної віспи [VZV] ≥ 5 одиниць імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну [gpELISA] як і у вакцини PUVV (10 000 БУО/доза), виробленої з діючим стабілізатором (фосфат, желатин та сахароза, позначені як PGS) у здорових осіб віком від 12 до 23 місяців при одночасному введенні з М-М-Р™ II в окремих місцях ін'єкцій.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було подвійне сліпе (за процедурою внутрішнього осліплення), рандомізоване, багатоцентрове дослідження.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові діти віком від 12 до 23 місяців; відсутність попередньої клінічної історії кору, паротиту, краснухи, вітряної віспи або оперізуючого лишая; відсутність попередньої вакцинації будь-яким типом вакцини проти вітряної віспи, кору, паротиту або краснухи; відсутність анафілактоїдних реакцій або гіперчутливості до желатину, неоміцину або будь-якого компонента вакцин в анамнезі.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>PUVV з PGSU Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл (8000 БУО/доза)</p> <p>PUVV з PGSU Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл (25000 БУО/доза)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>PUVV з PGS Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
15. Супутня терапія	<p>Вакцина проти вірусу кору, паротиту, краснухи, жива Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Популяція для первинного аналізу імуногенності в оригінальному протоколі складалася з суб'єктів із титрами антитіл, специфічних до VZV < 5 одиниць за gpELISA перед вакцинацією. Однак ця популяція була змінена на суб'єктів з титрами антитіл, специфічних до VZV, вакцинацією $< 1,25$ gpELISA одиниць перед вакцинацією. Тому першочерговим інтересом був відсоток суб'єктів у кожній групі (з титрами антитіл, специфічних до VZV $< 1,25$ одиниць за gpELISA), у яких розвинувся титр антитіл, специфічних до VZV ≥ 5 одиниць за gpELISA через 42 дні після вакцинації, а також частота серйозних побічних ефектів, пов'язаних з вакцинацією протягом 42 днів після вакцинації. Сироваткові концентрації імуноглобуліну G (IgG) проти кору, паротиту та краснухи визначали методом ІФА. Відсоток суб'єктів з сероконверсією (рівні сероконверсії [SCR]; титри серопозитивних антитіл, що відповідають оптичній щільності [OD], що перевищує межу відповіді OD), середні геометричні титри (GMT) та відсоток суб'єктів із вітряною віспиною титри антитіл ≥ 10 одиниць за gpELISA та ≥ 20 одиниць за gpELISA впродовж 42 днів після вакцинації представляли вторинний інтерес.</p>

17. Критерії оцінки безпеки	Частота побічних ефектів на місці ін'єкції, температур (≥ 102 °F, [$\geq 38,9$ °C] у ротовій порожнині), генералізованих висипань, подібних до вітрянки, кору та краснухи та інших місцевих та системних побічних ефектів, про які повідомлялося у період від 0 до 42 днів після вакцинації.
18. Статистичні методи	<p>Первинною кінцевою точкою імуногенності був показник VZV-специфічної імунної відповіді, який визначався як відсоток суб'єктів із титрами VZV-специфічних антитіл ≥ 5 одиниць за grELISA через 6 тижнів після вакцинації.</p> <p>Первинні аналізи імуногенності базувались на популяції за протоколом, яку визначали як суб'єктів, які мали дійсні результати серологічного аналізу під час попередньої вакцинації та через 6 тижнів після вакцинації в межах заданих діапазонів днів і які не відповідали жодному з попередньо визначених порушень протоколу. В результаті обговорень з регуляторним агентством США (CBER) популяція первинного аналізу була змінена на суб'єктів із вихідним титром антитіл до VZV $< 1,25$ одиниць за grELISA. Також були проведені аналізи популяції, у яких специфічні титри VZV перед вакцинацією становили < 5 одиниць за grELISA, як це було спочатку визначено в протоколі. Для порівняння VZV-специфічного показника імунної відповіді в групі PUVV з PGSU + M-M-R™ II та PUVV з групою PGS + M-M-R™ II, був проведений однобічний тест ненульової різниці пропорцій зі стратифікацією за результатами дослідницького центру. Специфічні для VZV імунні відповіді з точки зору середніх геометричних титрів (GMT) оцінювали за допомогою моделі дисперсійного аналізу, що включала природний log титру grELISA як залежну змінну, а також групу лікування, дослідницький центр та взаємодію центру та вибору вакцини як пояснювальні змінні.</p> <p>Очікувалось, що в кожній групі лікування було залучено ~ 300 суб'єктів, ~ 270 суб'єктів на групу (90% оцінюваність) будуть доступні для первинного аналізу імуногенності. Припускаючи, що справжні показники імунної відповіді для відсотка осіб із титрами антитіл до вітряної віспи ≥ 5 одиниць за grELISA були однаковими (90%) для PUVV (8000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II групи лікування та PUVV (10000 БУО) з групою лікування PGS + M-M-R™ II, це дослідження мало б 96% силу, щоб виключити різницю в імунній відповіді між 2 групами лікування на 10 відсотків.</p> <p>Основною кінцевою точкою безпеки була частота серйозних побічних ефектів, пов'язаних з вакциною, що мали місце протягом 42 днів після вакцинації. Крім того, профілі безпеки PUVV (8000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II та PUVV (25000) з PGSU + M-M-R™ II групами порівнювали з профілем безпеки PUVV (10000 БУО) з PGS + M-M-R™ II контрольною групою щодо побічних ефектів у місці ін'єкції (біль/більшість/хворобливість, почервоніння, висип та набряк), висип, викликаний вітряною віспою/подібний до вітряної віспи, висип, подібний до кору/краснухи та підвищені температури (≥ 102 °F [$\geq 38,9$ °C] в ротовій порожнині або еквівалентно), які зазначені у Картках звіту</p>

<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>про вакцинацію (VRC).</p>						
	<p>Здорові діти віком від 12 місяців до 23 місяців.</p>						
		<p>PUVV (8000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II (N=320)†</p>	<p>PUVV (25000 БУО) з PGSU + M-M-R™II (N=315)</p>	<p>PUVV (10000 БУО) з PGS + M-M-R™II (N=323)</p>	<p>Загалом (N=958)</p>		
		<p>n (%)</p>	<p>n (%)</p>	<p>n (%)</p>	<p>n (%)</p>		
	<p>Стать</p>						
	<p>Хлопчики</p>	<p>169 (52,8)</p>	<p>173 (54,9)</p>	<p>174 (53,9)</p>	<p>516 (53,9)</p>		
	<p>Дівчатка</p>	<p>151 (47,2)</p>	<p>142 (45,1)</p>	<p>149 (46,1)</p>	<p>442 (46,1)</p>		
	<p>Вік (місяців)</p>						
	<p>Середнє</p>	<p>12,8</p>	<p>12,9</p>	<p>12,8</p>	<p>12,8</p>		
	<p>СВ</p>	<p>1,6</p>	<p>1,8</p>	<p>1,7</p>	<p>1,7</p>		
	<p>Медіана</p>	<p>12,0</p>	<p>12,0</p>	<p>12,0</p>	<p>12,0</p>		
	<p>Діапазон</p>	<p>12 - 23</p>	<p>12 - 22</p>	<p>12 - 22</p>	<p>12 - 23</p>		
	<p>Хлопчики</p>	<p>12 - 21</p>	<p>12 - 21</p>	<p>12 - 21</p>	<p>12 - 21</p>		
	<p>Дівчатка</p>	<p>12 - 23</p>	<p>12 - 22</p>	<p>12 - 22</p>	<p>12 - 23</p>		
	<p>Раса/етнічність</p>						
	<p>Азіатська/Тихоо к. регіон</p>	<p>3 (0,9)</p>	<p>6 (1,9)</p>	<p>4 (1,2)</p>	<p>13 (1,4)</p>		
	<p>Чорношкірі</p>	<p>68 (21,3)</p>	<p>61 (19,4)</p>	<p>75 (23,2)</p>	<p>204 (21,3)</p>		
	<p>Чорн/Європ</p>	<p>1 (0,3)</p>	<p>1 (0,3)</p>	<p>1 (0,3)</p>	<p>3 (0,3)</p>		
	<p>Європ/Азіат/Тих</p>	<p>0 (0,0)</p>	<p>1 (0,3)</p>	<p>0 (0,0)</p>	<p>1 (0,1)</p>		
	<p>Європеоїди</p>	<p>178 (55,6)</p>	<p>173 (54,9)</p>	<p>179 (55,4)</p>	<p>530 (55,3)</p>		
	<p>Латиноамерик.</p>	<p>61 (19,1)</p>	<p>64 (20,3)</p>	<p>58 (18,0)</p>	<p>183 (19,1)</p>		
	<p>Індуси</p>	<p>0 (0,0)</p>	<p>0 (0,0)</p>	<p>1 (0,3)</p>	<p>1 (0,1)</p>		
	<p>Змішані раси</p>	<p>5 (1,6)</p>	<p>5 (1,6)</p>	<p>4 (1,2)</p>	<p>14 (1,5)</p>		
	<p>Корінні американці</p>	<p>1 (0,3)</p>	<p>0 (0,0)</p>	<p>0 (0,0)</p>	<p>1 (0,1)</p>		
	<p>Інші</p>	<p>3 (0,9)</p>	<p>4 (1,3)</p>	<p>1 (0,3)</p>	<p>8 (0,8)</p>		
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Імуногенність:</p>						
	<p>Аналізи імуногенності на первинній групі аналізу (на суб'єктів протоколу з титрами VZV-специфічних антитіл до вакцинації <1,25 одиниць grELISA) показані в наступній таблиці. Відповіді були однаковими у кожній із груп лікування, і гіпотези первинної та вторинної імуногенності були задоволені.</p>						
	<p>Кінцеві точки імуногенності</p>	<p>Порівняння Група А проти Групи В</p>	<p>Група В n</p>	<p>Розрахункова відповідь †</p>	<p>Група А n</p>	<p>Розрахункова різниця/ Кратна різниця (95% ДІ) ‡</p>	
	<p>% суб'єктів з титрами антитіл проти VZV ≥5 grELISA одиниць через 6 тижнів після вакцинації</p>	<p>PUVV (8000 БУО) з PGSU проти PUVV (10000 БУО) з PGS</p>	<p>268</p>	<p>93,2%</p>	<p>267</p>	<p>95,4%</p>	<p>-2,2 (-6,3, 1,9) ‡</p>
	<p></p>	<p>PUVV (25000 БУО) з PGSU проти PUVV (10000 БУО) з PGS</p>	<p>276</p>	<p>93,8%</p>	<p>267</p>	<p>95,4%</p>	<p>-1,6 (-5,5, 2,4) ‡</p>
	<p></p>	<p>PUVV (8000 БУО) з PGSU проти PUVV (25000 БУО) з PGSU</p>	<p>268</p>	<p>93,2%</p>	<p>276</p>	<p>93,8%</p>	<p>-0,6 (-5,0, 3,7) ‡</p>
	<p>GMP, специфічні до VZV через 6 тижнів після вакцинації</p>	<p>PUVV (8000 БУО) з PGSU проти PUVV (10000 БУО) з PGS</p>	<p>268</p>	<p>14,6</p>	<p>267</p>	<p>15,3</p>	<p>1,0 (0,8, 1,1) ‡</p>
	<p>†Розрахункова відповідь, розрахункова різниця та ДІ обчислювали з моделі статистичного аналізу з урахуванням досліджуваного центру. ‡Через низьку межу 96% ДІ щодо різниці/або кратної різниці включає зниження у 10 процентних балів/або різницю у 1,5 разів або більше, Група А вважається подібною Групи В щодо відповідних кінцевих точок імуногенності n=кількість суб'єктів з титрами антитіл, специфічними до VZV <1,25 grELISA одиниць, що було включено в аналіз за протоколом ДІ=довірчий інтервал</p>						
	<p>Результати аналізу імуногенності, як правило, не змінюються незалежно від того, чи проводили аналізи на</p>						

суб'єктах із титрами антитіл до VZV, специфічних до вакцинації <1,25 грELISA, або на суб'єктах із титрами антитіл, специфічних до VCV, вакцинацією <5 грELISA. Хоча статистичне тестування гіпотез не проводилось щодо 6-тижневих показників сероконверсії (SCR) або GMT до кору, епідемічного паротиту або краснухи для спочатку серонегативних суб'єктів, імунні відповіді виявились загалом подібними для 3 груп лікування. Криві зворотного кумулятивного розподілу (RDC) титрів антитіл через 6 тижнів після вакцинації, як правило, виявились подібними у 3 групах лікування для всіх компонентів M-M-R™ II.

21. Результати безпеки

	Групи вакцинації					
	PUVV (8000 БУО) з PGSU + M-M-R™II		PUVV (25000 БУО) з PGSU + M-M-R™II		PUVV (10000 БУО) з PGS + M-M-R™II	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Кількість досліджуваних:	320†		315		323	
Кількість досліджуваних без подальшого спостереження	11		5		12	
Кількість досліджуваних з подальшим спостереженням	309 (96,6)		310 (98,4)		311 (96,3)	
Кількість (%) досліджуваних:						
без побічних ефектів (ПЕ)	50 (16,2)		40 (12,9)		48 (15,4)	
з одним або більше ПЕ	259 (83,8)		270 (87,1)		263 (84,6)	
ПЕ у місці ін'єкції	136 (44,0)		122 (39,4)		134 (43,1)	
системні ПЕ	233 (75,4)		256 (82,6)		248 (79,7)	
ПЕ, пов'язані з вакциною‡	181 (58,6)		172 (55,5)		179 (57,6)	
ПЕ у місці ін'єкції	136 (44,0)		122 (39,4)		134 (43,1)	
системні ПЕ	87 (28,2)		97 (31,3)		86 (27,7)	
серйозні ПЕ	2 (0,6)		3 (1,0)		1 (0,3)	
серйозні ПЕ, пов'язані з вакциною§	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
летальні випадки	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
припинили застосування досліджуваних вакцин через ПЕ	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
припинили участь у дослідженні через						
ПЕ	0 (0,0)		0 (0,0)		1§ (0,3)	
ПЕ, пов'язані з вакциною	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
серйозні ПЕ	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	
серйозні ПЕ, пов'язані з вакциною	0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)	

Загалом 6 суб'єктів повідомили про серйозні побічні ефекти, не пов'язані з вакциною. Жоден досліджуваний не повідомляв про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакцинами, що задовольняє основну гіпотезу безпеки щодо частоти серйозних побічних ефектів, пов'язаних з PUVV з PGSU. Не було летальних випадків протягом досліджуваного періоду.

Для PUVV (8000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II, PUVV (25 000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II та PUVV (10000 БУО) з групами лікування PGS + M-M-R™ II:

Частка суб'єктів з побічними ефектами у місці ін'єкції/побічними ефектами у місці ін'єкції, пов'язаними з вакциною, становила 44,0, 39,4 та 43,1% у 3 групах лікування відповідно. Відповідні 95% ДІ включали нуль, що свідчить про відсутність статистично значущих відмінностей. Незважаючи на те, що побічні ефекти на місці ін'єкції та побічні ефекти, пов'язані з ін'єкцією на місці ін'єкції, були вищими за ті показники, про які повідомлялося історично, вони, певно, були пов'язані з тими, що були зареєстровані у нещодавно введених картках вакцинації VRC (більш / болючість / хворобливість, почервоніння, висип

	<p>та набряк). Повідомлялося, що більшість побічних ефектів у місці ін'єкції були легкими, не повідомлялося про важкі епізоди (які визначались як важке нездужання або нездатність виконувати звичайні дії).</p> <p>Рівень захворюваності на вітряну висип становив 0,6, 1,3 та 0,6%, тоді як частота висипу, пов'язаного з кором/краснухою становила 0,6, 1,3 та 1,9% для 3 груп лікування відповідно. Порівняння частоти висипань, подібних до вітряної віспи та кору/краснухи, між PUVV (8000 БУО) з групою лікування PGSU + М-М-TM II та PUVV (10000 БУО) з контрольною групою PGS + М-М-TM II ($p = 0,995$ та $p = 0,158$ відповідно), а між PUVV (25000 БУО) з групою лікування PGSU + М-М-TM II та PUVV (10000 БУО) з контрольною групою PGS + М-М-TM II ($p = 0,410$ та $p = 0,527$, відповідно) немає статистично значущі відмінності в показниках висипу між групами.</p> <p>Повідомлення про відсутність висипань, пов'язаних з оперізуючим лишаєм, що нагадують оперізуючий лишай, кір чи краснуху, не спостерігалось.</p> <p>Був 1 лабораторно підтверджений випадок висипу вітряної віспи не у місці ін'єкції. Один суб'єкт у групі PUVV (8000 БУО) з PGSU + М-М-TM II повідомив про висип вітряної віспи із 96 ураженнями через 4 дні після вакцинації після контакту з невакцинованим членом родини. Отримано зразок для тестування за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який підтвердив, що вірус є вірусом вітряної віспи дикого типу. Інший суб'єкт, у групі контролю PUVV (10000 ФФУ) з PGS + М-М-TM II, повідомив про висип вітряної віспи з 15 ураженнями через 19 днів після вакцинації. Зразок, отриманий для ПЛР, був недостатнім для оцінки штаму вірусу.</p> <p>Відсоток пацієнтів з підвищеною температурою ($\geq 102^{\circ}\text{F}$ [$\geq 38,9^{\circ}\text{C}$] у роті або ненормальна) протягом 6 тижнів після вакцинації становив 27,0%, 29,0% та 29,2% для 3 груп лікування відповідно. Тест на різницю ризиків між групою PUVV (8000 БУО) з PGSU + М-М-TM II та групою PUVV (10000 БУО) з PGS + М-М-TM II ($p = 0,537$) та групою PUVV (25 000 БУО) з PGSU + М-М-TM II та групою PUVV (10000 БУО) з PGS + М-М-TM II ($p = 0,950$) не показали статистично значущих відмінностей ризику. Всього 57 суб'єктів у всіх 3 групах лікування повідомили про температуру як ненормальну без числових показників $\geq 102^{\circ}\text{F}$ [$\geq 38,9^{\circ}\text{C}$] при вимірюванні у ротовій порожнині.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У здорових дітей віком від 12 до 23 місяців, вакцинованих оновленою вакциною проти вітряної віспи з новим стабілізатором (фосфат, желатин, сахароза та 1,0% сечовина, позначені як PGSU), або діючим стабілізатором (фосфат, желатин та сахароза, позначені як PGS) та одночасно з вакциною М-М-TM II: (1) PUVV (8000 БУО) з PGSU + М-М-TM II дає коефіцієнт імунної відповіді у перерахунку на відсоток пацієнтів з титрами антитіл проти вітряної віспи ≥ 5 одиниць grELISA через 6 тижнів після вакцинації, що аналогічно PUVV (10000 БУО) з PGS + М-М-TM II. (2)</p>

PUVV (25 000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II дає коефіцієнт імунної відповіді у перерахунку на відсоток суб'єктів з титрами антитіл проти вітряної віспи ≥ 5 gpELISA одиниць через 6 тижнів після вакцинації, тобто подібний до PUVV (10000 БУО) з PGS + M-M-R™ II. (3) PUVV (8000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II дає коефіцієнт імунної відповіді у перерахунку на відсоток суб'єктів з титрами антитіл проти вітряної віспи ≥ 5 одиниць gpELISA через 6 тижнів після вакцинації, тобто подібний до PUVV (25 000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II. (4) PUVV (8000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II дає GMT рівнів антитіл проти вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації, подібні до PUVV (10000 БУО) з PGS + M-M-R™ II. (5) PUVV (8000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II та PUVV (25 000 БУО) з PGSU + M-M-R™ II дають показники сероконверсії та GMT для кору, паротиту та краснухи, які, певно, порівняно з PUVV (10000 БУО) з PGS + M-M-R™ II. (6) Це дослідження забезпечує 97,5% впевненості в тому, що справжній рівень серйозних побічних ефектів у будь-якій групі PUVV з PGSU становить $< 1,3\%$. (7) Профілі безпеки 3-х схем вакцинації, як правило, подібні. Усі складі вакцин, що застосовуються в цьому дослідженні, як правило, добре переносяться.

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


(підпис)
37593131
ДИПЛОМ
МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС																																																									
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія																																																									
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США																																																									
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати																																																									
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована																																																									
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння безпеки, переносимості та імуногенності оновленої вакцини проти вітряної віспи (PUVV) P32 та вакцини P31 PUVV, при введенні кожної вакцини одночасно з М-М-Р™ II, у досліджуваних суб'єктам у віці від 12 до 23 місяців Протокол № 050																																																									
6. Фаза клінічного випробування	IIb																																																									
7. Період проведення клінічного випробування	29 червня 2000 року - 08 серпня 2001 року																																																									
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Італії та Греції																																																									
9. Кількість досліджуваних	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Групи вакцинації</th> </tr> <tr> <th>P32 PUVV (15000† БУО) + М-М-Р™</th> <th>P31 PUVV (15000† БУО) + М-М-Р™</th> <th>ЗАГАЛОМ</th> </tr> <tr> <th></th> <th>п (%)</th> <th>п (%)</th> <th>п (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ</td> <td>712</td> <td>700</td> <td>1412</td> </tr> <tr> <td>Хлопчики (віковий діапазон - місяці)</td> <td>363 (12-25)</td> <td>356 (12-23)</td> <td>719 (12-25)</td> </tr> <tr> <td>Дівчатка (віковий діапазон - місяці)</td> <td>349 (12-23)</td> <td>344 (9-223)</td> <td>693 (9-23)</td> </tr> <tr> <td>ВАКЦИНОВАНІ:</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Вакцинація 1</td> <td>712 (100)</td> <td>700 (100)</td> <td>1412 (100)</td> </tr> <tr> <td>ЗАВЕРШИЛИ:</td> <td>665 (93,4)</td> <td>650 (92,9)</td> <td>1315 (100)</td> </tr> <tr> <td>ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ:</td> <td>47 (6,6)</td> <td>50 (7,1)</td> <td>97 (6,9)</td> </tr> <tr> <td>Клінічні побічні реакції</td> <td>0 (0,0)</td> <td>1 (0,1)</td> <td>1 (0,1)</td> </tr> <tr> <td>Відхилення від протоколу</td> <td>25 (3,5)</td> <td>28 (4,0)</td> <td>53 (3,8)</td> </tr> <tr> <td>Відмовились від участі</td> <td>10 (1,4)</td> <td>10 (1,4)</td> <td>20 (1,4)</td> </tr> <tr> <td>Втрачені для подальшого спостереження</td> <td>12 (1,7)</td> <td>11 (1,6)</td> <td>23 (1,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>†Цільова доза PUVV = Оновлена вакцина проти вітряної віспи</p>				Групи вакцинації			P32 PUVV (15000† БУО) + М-М-Р™	P31 PUVV (15000† БУО) + М-М-Р™	ЗАГАЛОМ		п (%)	п (%)	п (%)	БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ	712	700	1412	Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	363 (12-25)	356 (12-23)	719 (12-25)	Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	349 (12-23)	344 (9-223)	693 (9-23)	ВАКЦИНОВАНІ:				Вакцинація 1	712 (100)	700 (100)	1412 (100)	ЗАВЕРШИЛИ:	665 (93,4)	650 (92,9)	1315 (100)	ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ:	47 (6,6)	50 (7,1)	97 (6,9)	Клінічні побічні реакції	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)	Відхилення від протоколу	25 (3,5)	28 (4,0)	53 (3,8)	Відмовились від участі	10 (1,4)	10 (1,4)	20 (1,4)	Втрачені для подальшого спостереження	12 (1,7)	11 (1,6)	23 (1,6)
	Групи вакцинації																																																									
	P32 PUVV (15000† БУО) + М-М-Р™	P31 PUVV (15000† БУО) + М-М-Р™	ЗАГАЛОМ																																																							
	п (%)	п (%)	п (%)																																																							
БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ	712	700	1412																																																							
Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	363 (12-25)	356 (12-23)	719 (12-25)																																																							
Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	349 (12-23)	344 (9-223)	693 (9-23)																																																							
ВАКЦИНОВАНІ:																																																										
Вакцинація 1	712 (100)	700 (100)	1412 (100)																																																							
ЗАВЕРШИЛИ:	665 (93,4)	650 (92,9)	1315 (100)																																																							
ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ:	47 (6,6)	50 (7,1)	97 (6,9)																																																							
Клінічні побічні реакції	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)																																																							
Відхилення від протоколу	25 (3,5)	28 (4,0)	53 (3,8)																																																							
Відмовились від участі	10 (1,4)	10 (1,4)	20 (1,4)																																																							
Втрачені для подальшого спостереження	12 (1,7)	11 (1,6)	23 (1,6)																																																							
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	(1) Визначити, чи є прийнятною частота випадків висипань, подібних до вітряної віспи у місці ін'єкції, у пацієнтів, які отримують вакцину P32 PUVV одночасно з М-М-Р™ II ¹ (вакцина проти вірусів кору, паротиту та краснухи). (2) Визначити, чи є допустимою частота висипань, подібних до вітряної віспи не у місці ін'єкції, протягом 6 тижнів після вакцинації у суб'єктів, які отримують P31 PUVV одночасно з М-М-Р™ II. (3) Визначити, чи подібна вакцина P32 PUVV до вакцини P31 PUVV при введенні кожної одночасно з М-М-Р™ II, як оцінюється за частотою висипів, подібних до вітряної віспи на місці ін'єкції, протягом 6 тижнів після																																																									

	<p>вакцинації. (4) Визначити, чи буде P32 PUVV викликати подібну імунну відповідь (як вимірюється за відсотком пацієнтів з титрами антитіл до вірусу вітряної віспи (VZV) ≥ 5 одиниць за gpELISA/мл через 6 тижнів після вакцинації), як і вакцина P31 PUVV при введенні кожної вакцини з M-M-R™ II.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження, що проводилося за внутрішніми процедурами осліплення; досліджені були розподілені в 1 з 2 груп вакцинації. Досліджувана група отримувала вакцину P32 PUVV одночасно з вакциною M-M-R™ II. Контрольна група отримувала вакцину P31 PUVV одночасно з M-M-R™ II. Зразки сироватки крові отримували до вакцинації та через 6 тижнів після вакцинації від ~ 720 суб'єктів, які брали участь у попередньо визначеній когорті імуногенності та у яких був визначений рівень антитіл до VZV за допомогою імуоферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA). Суб'єкти включалися в когорту імуногенності до досягнення цільової кількості; згодом досліджуваних зараховували до когорти, що стосується лише безпеки. Проводили спостереження щодо безпеки всіх зареєстрованих суб'єктів протягом 42 днів після вакцинації, використовуючи Картки звітів про вакцинацію (VRC), в яких реєстрували побічні ефекти у місці ін'єкції, системні побічні ефекти та добову температуру.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові діти віком від 12 до 23 місяців; відсутність попередньої клінічної історії кору, паротиту, краснухи, вітряної віспи або оперізуючого лишая, а також будь-якого впливу цих захворювань за 4 тижні до початку дослідження; відсутність попередньої вакцинації будь-яким типом вакцини проти вітряної віспи, кору, паротиту або краснухи; відсутність анафілактоїдних реакцій або гіперчутливості до будь-якого компонента вакцин в анамнезі; відсутність імунних порушень або імунодефіциту.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>P32 PUVV Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>P31 PUVV Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
15. Супутня терапія	<p>M-M-R™ II Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Когорта для первинного аналізу імуногенності в оригінальному протоколі складалася з суб'єктів з титрами антитіл до VZV перед вакцинацією < 5 одиниць за gpELISA/мл. Однак ця популяція була змінена відповідно до Поправки до протоколу 050-03 на суб'єктів із титрами антитіл до VZV перед вакцинацією $< 1,25$ одиниць за gpELISA/мл. Отже, першочерговим інтересом був відсоток суб'єктів у кожній групі (з титрами антитіл до VZV $< 1,25$ одиниць за gpELISA/мл), у яких титр антитіл до VZV ≥ 5 одиниць за gpELISA/мл через 6 тижнів після вакцинації. Відсоток суб'єктів з сероконверсією (рівні сероконверсії</p>

	<p>[SCR]; титри серопозитивних антитіл, які відповідають оптичній щільності [OD], що перевищує межу відповіді (OD), середні геометричні титри (GMT) та відсоток суб'єктів з титрами антитіл до VZV ≥ 10 одиниць за grELISA/мл та ≥ 20 одиниць за grELISA/мл через 6 тижнів після вакцинації становили вторинний інтерес. Концентрацію антитіл до кору, епідемічного паротиту та краснухи в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Частота висипань, подібних до вітряної віспи не на місці ін'єкції, протягом 6 тижнів після вакцинації також була першочерговою. Повідомлялося про випадки побічних ефектів на місці ін'єкції, температур ($\geq 102,0$ °F, $\geq 38,9$ °C, у ротовій порожнині або ненормальна), генералізованих вітряноподібних, короподібних та краснухоподібних висипань та інших місцевих системних побічних ефектів, о яких було повідомлено за період з 0 до 42 дня після вакцинації.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Первинними гіпотезами були 1) частота випадків висипань, подібних до вітряної віспи не на місці ін'єкції, протягом 6 тижнів після вакцинації у суб'єктів, які отримували вакцину P32 PUVV, є прийнятною; 2) частота випадків висипань, подібних до вітряної віспи протягом 6 тижнів після вакцинації у суб'єктів, які отримували вакцину P31 PUVV, є прийнятною; 3) показники висипань, подібних до вітряної віспи у місці ін'єкції, однакові між групами, які отримували вакцину P31 PUVV та P32 PUVV; 4) P32 PUVV викликає подібну імунну відповідь, як P31 PUVV.</p> <p>Первинною кінцевою точкою імуногенності були рівні відповіді антитіл, визначені як відсоток суб'єктів з титрами антитіл до VZV $< 1,25$ одиниць за grELISA/мл у вихідному рівні та титрами антитіл до VZV ≥ 5 одиниць за grELISA/мл через 6 тижнів після вакцинації. Первинні аналізи імуногенності базувались на популяції за протоколом, яку визначали як суб'єктів, які мали достовірні результати аналізу серології під час вакцинації та через 6 тижнів після вакцинації, зроблені в межах заданих діапазонів днів, і які не відповідали жодному з попередньо визначених порушень протоколу. Односторонній тест на ненульову різницю у відсотках був проведений на рівні $\alpha=0,025$, щоб продемонструвати первинну гіпотезу імуногенності схожості (< 10 процентних пунктів зниження частоти відповіді) між P32 PUVV і P31 PUVV.</p> <p>Вторинною кінцевою точкою імуногенності були антитіла до VZV через 6 тижнів після вакцинації. Щоб показати подібність P32 PUVV до P31 PUVV, було виключено зменшення в 1,5 рази. Однобічний тест на співвідношення GMT проводили на рівні $\alpha=0,025$ шляхом аналізу дисперсійної моделі (ANOVA), яка включала природний log титр grELISA як залежну змінну; та групу вакцинації, дослідницький центр та взаємодія застосування вакцини від дослідницького центру як пояснювальні змінні. SCR та GMT для кору, паротиту та краснухи були зведені для 2 груп застосування вакцин.</p> <p>Основною кінцевою точкою безпеки були висипи, подібні до вітряної віспи на місці ін'єкції, протягом 6 тижнів після</p>

вакцинації. Усі висипи, подібні до вітряної віспи у місці ін'єкції, були включені в первинний аналіз безпеки. Точний односторонній біноміальний тест із значенням $\alpha=0,025$ був використаний для перевірки прийнятності частоти висипань, подібних до вітряної віспи на місці ін'єкції. Статистичний критерій прийнятності вимагав, щоб верхня межа 95% довірчого інтервалу (ДІ) для частоти висипань становила $<6,3\%$. Для гіпотези щодо подібності частоти висипань, подібних до вітряної віспи на місці ін'єкції, між P32 PUVV та P31 PUVV було проведено одностороннє тестування подібності на рівні $\alpha=0,025$. Статистичний критерій для виявлення подібності вимагав, щоб верхня межа 95% ДІ на різницю показників [P32 PUVV мінус P31 PUVV] становила $<4,4$ процентних пунктів. Безпека була підсумована з 95% ДІ щодо різниці ризиків між групами щодо тих несприятливих явищ, які виникали у $\geq 1\%$ пацієнтів принаймні в одній із груп вакцинації. Для цих явищ, зазначених у VRC, були вказані значення p. Що стосується первинної гіпотези імуногенності, то дослідження мало $\sim 97\%$ сили, щоб виключити 10-процентну різницю між 2 групами вакцинації у відсотках суб'єктів з титрами антитіл до VZV ≥ 5 одиниць за grELISA/мл після вакцинації. Що стосується первинних гіпотез безпеки, то дослідження мало $\sim 97\%$ сили, щоб показати прийнятність та подібність. Загальна сила дослідження становила $\sim 88\%$ ($= 97\% \times 97\% \times 97\% \times 97\%$).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові діти віком від 12 місяців до 23 місяців.

	P32 PUVV + M-M-R™ (N=712)		P31 PUVV + M-M-R™ (N=700)		Загалом (N=1412)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Стать						
Хлопчики	363	(51,0)	356	(50,9)	719	(50,9)
Дівчатка	349	(49,0)	344	(49,1)	693	(49,1)
Вік (місяців)						
Середнє	14,1		45,7		14,0	
СВ	2,6		30,3		2,5	
Медіана	13,0		47,0		13,0	
Діапазон	12 - 25		9 - 23		9 - 25	
Хлопчики	12 - 25		12 - 23		12 - 25	
Дівчатка	12 - 23		9 - 23		9 - 23	
Раса/етнічність						
Азіатська/Тихоокеанський регіон	6	(0,8)	9	(1,3)	15	(1,1)
Чорношкірі	104	(14,6)	88	(12,6)	192	(13,6)
Чорн/Європ	1	(0,1)	3	(0,4)	4	(0,3)
Європ/Азіат/Тих	1	(0,1)	0	(0,0)	1	(0,1)
Європ/Латин	4	(0,6)	2	(0,3)	6	(0,4)
Європеїди	517	(72,6)	521	(74,4)	1038	(73,5)
Латиноамериканці	64	(9,0)	68	(9,7)	132	(9,3)
Змішані раси	4	(0,6)	4	(0,6)	8	(0,6)
Корінні американці	1	(0,1)	1	(0,1)	2	(1,0)
Інші	10	(1,4)	4	(0,6)	14	(1,0)

PUVV = Оновлена вакцина проти вітряної віспи

20. Результати ефективності

Імуногенність: Аналізи імуногенності у первинній групі аналізу (за протоколом з титрами антитіл до VZV $<1,25$ одиниць за grELISA/мл перед вакцинацією) показані в наступній таблиці. Відповіді (% з титрами антитіл ≥ 5 одиниць за grELISA/мл та GMT антитіл до VZV після

вакцинації) були однаковими між 2 групами лікування, і первинна та вторинна гіпотези були задоволені.

Параметр	P32 PUVV + M-M-R™ II (N=409)		P31 PUVV + M-M-R™ II (N=403)		Різниця† Кратна різниця (95% ДІ)	Вис нов ки
	n	Розрахунок ова відповідь †	n	Розрахунок ова відповідь †		
%≥5 одиниць за grELISA/мл	337	90,0%	334	93,6%	-3,5% (-7,9%, 0,5%)	Подібн о
GMP (одиниць за grELISA/мл)		15,3		17,6%	0,87% (0,76%, 0,99%)	Подібн о

†Відповіді та їх різниця базувались на моделі статистичного аналізу, що коригується для дослідницьких центрів.

‡Нижня межа 95% ДІ різниці або кратної різниці, що виключає 10-процентне зменшення або 1,5-кратне зменшення, відповідно, означає, що різниця статистично значно менша за попередньо визначене клінічно значуще зниження на 10 процентних пунктів або 1,5-кратне зменшення і дозволяє зробити висновок про подібність (не меншу ефективність) р-значення для % ≥5 одиниць за grELISA/мл становить <0,001, а для GMT - 0,002 (значення р ≤0,025 означає, що різниця статистично значно менша за задану різницю в 10 відсоткових пунктів або зменшення в 1,5 рази)

N = Кількість вакцинованих суб'єктів у кожній групі лікування.

n = Кількість суб'єктів з титрами антитіл до VZV <1,25 одиниць за grELISA/мл, що сприяє аналізу за протоколом.

PUVV = оновлена вакцина проти вітряної віспи; VZV = вірус вітряної віспи-оперізуючого лишая; ДІ = довірчий інтервал;

grELISA = Імуноферментний аналіз із застосуванням глікопротеїну. GMT = середній геометричний титр.

Метою вторинної імуногенності були оцінені показники SCR та GMT до кору, паротиту та краснухи. Відповіді на кір, епідемічний паротит та краснуху виявились загалом подібними між двома групами лікування з точки зору SCR, як представлено у наступній таблиці.

Антитіла (ІФА)/одиниць	P32 PUVV + M-M-R™ II (N=409)	P31 PUVV + M-M-R™ II (N=403)
	Спостережувані SCR (m/n) (95% ДІ)	Спостережувані SCR (m/n) (95% ДІ)
Кір	97,8% (355/363) (95,7%, 99,0%)	98,6% (352/357) (96,8%, 99,5%)
Паротит	98,3% (347/353) (96,3%, 99,4%)	98,0% (327/332) (96,5%, 99,5%)
Краснуха	98,9% (359/363) (97,2%, 99,7%)	98,0% (348/355) (96,0%, 99,2%)

Суб'єкти, спочатку серонегативні до кору – ті, що мали титр антитіл до кору <255 мЛОд/мл.

Суб'єкти, спочатку серонегативні до епідемічного паротиту - ті, що мали негативний результат на основі відключення оптичної щільності для старого формату аналізу, або суб'єкти з титром антитіл до паротиту <10 одиниць/мл для нового формату аналізу.

Суб'єкти, спочатку серонегативні до краснухи, були з титром антитіл до краснухи <10 МО/мл.

N = Кількість суб'єктів, вакцинованих у кожній групі лікування,

m = Кількість суб'єктів з сероконверсією.

n = Кількість суб'єктів у кожній групі лікування з початковим негативним серостатусом для кожного антигену, що робили внесок в аналіз за протоколом.

SCR = коефіцієнт сероконверсії; ІФА = Імуноферментний аналіз. ДІ = довірчий інтервал;

PUVV = Оновлена вакцина проти вітряної віспи

21. Результати безпеки

У наступній таблиці наведено короткий опис побічних ефектів.

	P32 PUVV + M-M-R™ II (N=712)	P31 PUVV + M-M-R™ II (N=700)
--	------------------------------------	------------------------------------

	п (%)	п (%)
Кількість досліджуваних:	712	700
Кількість досліджуваних без подальшого спостереження	7	3
Кількість досліджуваних з подальшим спостереженням	705	697
Кількість (%) досліджуваних:		
без побічних ефектів (ПЕ)	168 (23,8)	187 (26,8)
з одним або більше ПЕ	537 (76,2)	510 (73,2)
ПЕ у місці ін'єкції	226 (32,1)	225 (32,3)
системні ПЕ	492 (69,8)	453 (65,0)
ПЕ, пов'язані з вакциною†	361 (51,2)	325 (46,6)
ПЕ у місці ін'єкції	226 (32,1)	225 (32,3)
системні ПЕ	219 (31,1)	174 (25,0)
серйозні ПЕ	10 (1,4)	14 (2,0)
серйозні ПЕ, пов'язані з вакциною‡	0 (0,0)	1‡ (0,1)
летальні випадки	0 (0,0)	0 (0,0)
припинили застосування досліджуваних вакцин через ПЕ	0 (0,0)	0 (0,0)
припинили застосування досліджуваних вакцин через ПЕ, пов'язані з вакциною	0 (0,0)	0 (0,0)
припинили застосування досліджуваних вакцин через серйозні ПЕ	0 (0,0)	0 (0,0)
припинили застосування досліджуваних вакцин через серйозні ПЕ, пов'язані з вакциною	0 (0,0)	0‡ (0,0)

† Слідчий визначив можливим *, можливо, або, безумовно, пов'язаним із вакциною.
* AN 27030 припинено з дослідження * на 72 день через важкий побічний досвід, пов'язаний з вакциною. Відсотки розраховуються на основі кількості пацієнтів, які пройшли спостереження (лише 1 візит).
PUW = Процес оновлення вакцини проти вітряної віспи.

Частота випадків висипань, подібних до вітряної віспи не у місці ін'єкції, становила 1,8% (95% ДІ [1,0%, 3,1%]) та 1,9% (95% ДІ [1,0%, 3,2%]) для групи P32 PUVV та P31 PUVV відповідно. Різниця ризиків у частоті випадків висипань, подібних до вітряної віспи не у місці ін'єкції (P32 PUVV мінус P31 PUVV), становила -0,02 процентних пунктів (95% ДІ [-1,5%, 1,5%]). Група P32 PUVV була визнана прийнятною, з верхньою межею 95% ДІ на оцінювану захворюваність <6,3%, і була подібною до групи P31 PUVV, з верхньою межею 95% ДІ на різницю ризику <4,4%.


Частка пацієнтів з побічними ефектами на місці ін'єкції становила 32,1% та 32,3% у групах P32 PUVV та P31 PUVV, відповідно. В обох групах частота побічних ефектів на місці ін'єкції була вищою на місці ін'єкції PUVV порівняно з місцем ін'єкції M-M-R™ II. Більшість побічних ефектів на місці ін'єкції була зареєстрована як легкі.

Загальна частота системних клінічних побічних реакцій, як правило, була порівнянна між 2 групами лікування, за винятком частоти розвитку синуситу (лише 1 випадок дослідник вважав пов'язаним з вакциною) та висипу, подібного до кору/краснухи. Хоча дані свідчать про статистично значущу різницю ризику розвитку синуситу (2,0% у групі P32 PUVV та 0,1% у групі P31 PUVV), клінічне значення цього результату невідоме. Ця відмінна різниця могла бути пов'язана лише з випадковістю, через велику кількість порівнянь, які не контролювались щодо множинності.

Повідомлені показники висипу, подібного до кору/краснухи, становили 3,4% та 0,4% у групах P32 PUVV та P31 PUVV, відповідно. Значення р для тесту на різницю становило <0,001, що вказує на значно вищий рівень висипу, подібного до кору/краснухи, у групі P32 PUVV.

	<p>Дослідження дійшло висновку, що рівень висипань у досліджуваних, які отримували P32 PUVV відповідав показникам, що спостерігались у раніше проведених дослідженнях. Крім того, більшість пацієнтів з цими висипаннями не були помічені лікарями, що займаються дослідженнями, і деякі висипання, які описуються як кір/краснуха, можуть бути неправильно повідомлені батьками/законними опікунами суб'єктів.</p> <p>Відсоток пацієнтів з підвищеними температурами ($\geq 102,0$ °F, $\geq 38,9$ °C, у ротовій порожнині або ненормальна) протягом 6 тижнів після вакцинації становив 28,4% для групи P32 PUVV та 25,9% для групи P31 PUVV. 95% ДІ на різницю ризиків між двома групами включав нуль, не вказуючи на статистично значущу різницю ризику.</p> <p>Загалом 24 суб'єкти повідомили про серйозні клінічні побічні ефекти протягом 42 днів спостереження: 10 суб'єктів отримували P32 PUVV та 14 суб'єктів отримували P31 PUVV. З 24 суб'єктів лише 1 (отримувач PUVV P31) повідомив про серйозний клінічний побічний досвід, пов'язаний з вакциною (тромбоцитопенія). У цьому дослідженні не повідомлялося про смерть.</p> <p>У цьому дослідженні не було зібрано даних лабораторної безпеки. Отже, не повідомлялося про небажані лабораторні ефекти.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У здорових дітей віком від 12 до 23 місяців, вакцинованих вакциною проти вітряної віспи Ока/Мерк (P32 PUVV) або вакциною проти вітряної віспи Ока/Мерк (P31 PUVV), коли кожну вакцину вводять одночасно з М-М-R^{TM} II: (1) Частота висипань, подібних до вітряної віспи не у місці ін'єкції, протягом 6 тижнів після вакцинації P32 PUVV або P31 PUVV є прийнятною. (2) Частота висипу, подібного до вітряної віспи не у місці ін'єкції, протягом 6 тижнів після вакцинації P32 PUVV є подібною (не нижчою) до P31 PUVV. (3) Відповіді антитіл до вірусу вітряної віспи (VZV) (у перерахунку на відсоток пацієнтів із титром антитіл ≥ 5 одиниць за grELISA/мл та середнім геометричним титром [GMT] титрів антитіл через 6 тижнів після вакцинації) до P32 PUVV подібні (не гірші) до P31 PUVV. (4) Відповіді антитіл на кір, епідемічний паротит та краснуху, виміряні за показниками сероконверсії та GMT у суб'єктів, спочатку серонегативних, здаються порівнянними між групою P32 PUVV та групою P31 PUVV. (5) Профіль безпеки групи P32 PUVV, як правило, подібний до профілю групи P31 PUVV. (6) P32 PUVV, що вводиться одночасно з М-М-R^{TM} II, як правило, добре переноситься.</p>

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
 (П.І.Б)

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС			
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія			
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження безпеки та переносимості з використанням внутрішніх процедур осліплення, що порівнюють оновлену високоефективну вакцину проти вітряної віспи (PUVV) та ВАРІВАКС™ у здорових дітей Протокол № 047			
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ			
7. Період проведення клінічного випробування	з 05 лютого 1999 р. до 22 жовтня 1999 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних		Група, яка отримувала PUVV з високим вмістом БУО	Група, яка отримувала ВАРІВАКС™	Загалом
	БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	499	98	597
	Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	252 (12-154)	50 (12-122)	302 (12-154)
	Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	247 (12-142)	48 (12-110)	295 (12-142)
	ЗАВЕРШИЛИ:	490	97	587
	ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом	9	1	10
	Клінічні побічні реакції	0	0	0
	Відхилення від протоколу	1	0	1
	Втрачені для подальшого спостереження	8	1	9
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	(1) Оцінити безпеку та переносимість високої дози PUVV у здорових дітей віком від 12 місяців до 12 років. (2) Порівняти групу, яка отримувала високоефективну PUVV з контрольною групою щодо кінцевих точок безпеки.			
11. Дизайн клінічного випробування	Це було подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження (за процедурою внутрішнього осліплення).			
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 12 років; відсутність попередньої клінічної історії вітряної віспи або оперізуючого лишая; відсутність попередньої вакцинації будь-яким типом вакцини, що містить вітряну віспу; відсутність анафілактоїдних реакцій або гіперчутливості до			

	<p>желатину, неоміцину або будь-якого компонента вакцин в анамнезі; відсутність імуноглобуліну або препаратів крові протягом 5 місяців (150 днів) до або протягом 2 місяців (60 днів) після реєстрації в дослідженні; відсутність недавнього контакту (<28 днів до вступу в дослідження) з хворими на вітряну віспу або оперізуючий лишай; відсутність імуних порушень або дефіциту, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, включаючи такі, що виникають в результаті кортикостероїдів або іншої імунодепресивних препаратів; відсутність недавньої (<72 години до вступу в дослідження) фебрильної хвороби ($\geq 101,3$ °F [$38,3$ °C]) у ротовій порожнині або еквівалентний спосіб) або основних медичних проблем; відсутність інактивованої вакцини протягом 14 днів до участі у дослідженні або передбачається введення протягом 42 днів після цього; не застосовувалась жодна інша жива вакцина протягом 30 днів до участі у дослідженні і не передбачається вводити її протягом 42 днів; немає жодного медичного стану, який, на думку дослідника, міг би перешкоджати оцінці цілей дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Оновлена вакцина проти вірусу вітряної віспи з високим вмістом БУО (PUVV) Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>ВАРІВАКС™ Жива вакцина проти вітряної віспи (Ока/Марк) Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
15. Супутня терапія	Немає
16. Критерії оцінки ефективності	Немає. Завданнями клінічного випробування є оцінка безпеки та переносимості досліджуваного лікарського засобу порівняно з еталонним лікарським засобом.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінювали частоту серйозних побічних ефектів, пов'язаних з вакцинами (СПЕ), та лабораторно підтверджених генералізованих вітряних висипань з ураженням >100 протягом 42 днів після вакцинації. Будь-які СПЕ або лабораторно підтвержені вітряноподібні висипання представляли головний інтерес.</p> <p>Також оцінювали частоту генералізованих вітряноподібних висипань та інших системних побічних реакцій, тип ПЕ у місці ін'єкції та підвищення температури (≥ 102 °F, $\geq 38,9$ °C, у ротовій порожнині) протягом 42 днів після вакцинації. Ці побічні явища (ПЕ), про які повідомлялося з частотою $\geq 1\%$, представляли вторинний інтерес.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинні аналізи безпеки були проведені для всіх пацієнтів з подальшим спостереженням щодо безпеки. Жодні випадки виникнення первинних кінцевих точок безпеки - серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною, та підтвержені лабораторно висипання, подібні до вітряної віспи із > 100 уражень, обидва протягом 42 днів після вакцинації - у групі застосування PUVV з високим вмістом БУО мали привести до висновку, що це дослідження було успішним.</p> <p>Двосторонній 95% довірчий інтервал (ДІ) для справжньої частоти досягнення первинних кінцевих точок в даній групі</p>

застосування PUVV з високим вмістом БУО був наданий із використанням методу точного довірчого інтервалу. Крім того, різниця ризиків (щодо первинних кінцевих точок) між групою, яка отримувала PUVV з високим вмістом БУО, та контрольною групою, яка отримувала ВАРІВАКС™, базується на середньозваженій різниці пропорцій у 2 вікових групах (від 12 до 23 місяців та від 2 до 12 років). Ваги були пропорційні кількості досліджуваних у кожній віковій групі. Були також надані відповідні двосторонні 95% ДІ щодо різниці ризиків. Жодних заяв про потужність для порівняння безпеки між групою застосування PUVV з високим вмістом БУО та групою застосування ВАРІВАКС™ не робилося, оскільки ці порівняння обмежувались вивченням тенденцій між двома групами застосування.

Профілі безпеки та переносимості оцінювали шляхом статистичного та клінічного огляду всіх даних щодо безпеки осіб, які були вакциновані та проходили спостереження за безпекою. Ці суб'єкти брали участь у зведеннях та аналізах безпеки. Резюме про важливі параметри клінічних ПЕ (що спостерігаються протягом днів з 0 до 42 після вакцинації) в будь-якій групі застосування, які включали: (1) ПЕ в місці ін'єкції, (2) системні ПЕ, що спостерігаються із частотою 1% або більше, та (3) підвищені температури (≥ 102 °F, $\geq 38,9$ °C, у ротовій порожнині) забезпечувались разом із двобічними 95% ДІ щодо відмінності ризику між 2 групами застосування, які базувались на середньозваженій різниці пропорцій у 2 вікових групах (Від 12 до 23 місяців та від 2 до 12 років). Крім того, були надані відповідні значення p для вибраних ПЕ (місцеві ПЕ на місці ін'єкції, які були запропоновані у Картці звіту про вакцинацію, підвищена температура, висип, схожий на вітряну віспу та висип, схожий на оперізуючий лишай).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові діти віком від 12 місяців до 12 років.

	Група, яка отримувала PUVV з високим вмістом БУО (N=499)		Група, яка отримувала ВАРІВАКС™ (N=98)		Загалом (N=597)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Стать						
Хлопчики	252	(50,5)	50	(51,0)	252	(50,5)
Дівчатка	247	(49,5)	48	(49,0)	295	(49,4)
Вік (місяців)						
Середнє	46,1		45,7		46,0	
СВ	32,1		30,3		31,8	
Медіана	41,0		47,0		42,0	
Діапазон	12 - 154		12 - 122		12 - 154	
Хлопчики	12 - 154		12 - 122		12 - 154	
Дівчатка	12 - 142		12 - 110		12 - 142	
Раса/етнічність						
Азіатська/Тихоокеанський регіон	6	(1,2)	0	(0,0)	6	(1,0)
Чорношкірі	42	(8,4)	10	(10,2)	52	(8,7)
Європеїди	440	(88,4)	88	(89,8)	528	(88,4)
Латиноамериканці	4	(0,8)	0	(0,0)	4	(0,7)
Корінні американці	1	(0,2)	0	(0,0)	1	(0,2)
Інші	6	(1,2)	0	(0,0)	6	(1,0)

CV=стандартне відхилення

20. Результати ефективності
Немає. Мета клінічного дослідження - оцінити безпеку та переносимість досліджуваного лікарського засобу порівняно з еталонним лікарським засобом.

21. Результати безпеки

Підсумок клінічних побічних ефектів				
	PUVV з високим вмістом БУО (N=499)		ВАРІВАКС™ (N=98)	
	n	(%)	n	(%)
Кількість досліджуваних без подальшого спостереження	6		1	
Кількість досліджуваних з подальшим спостереженням	493		97	
Кількість (%) досліджуваних:				
без побічних ефектів (ПЕ)	104	(21,1)	22	(22,7)
з одним або більше ПЕ	389	(78,9)	75	(77,3)
ПЕ у місці ін'єкції	213	(43,2)	32	(33,0)
системні ПЕ	303	(61,5)	62	(63,9)
ПЕ, пов'язані з вакциною†	237	(48,1)	37	(38,1)
ПЕ у місці ін'єкції	213	(43,2)	31	(32,0)
системні ПЕ	51	(10,3)	11	(11,3)
серйозні ПЕ	2	(0,4)	0	(0,0)
серйозні ПЕ, пов'язані з вакциною‡	0	(0,0)	0	(0,0)
висип, подібний вітряної віспи, підтверджений лабораторно	0	(0,0)	0	(0,0)
> 100 уражень				
летальні випадки	0	(0,0)	0	(0,0)
припинили застосування досліджуваних вакцин через ПЕ	0	(0,0)	0	(0,0)

Серйозних побічних ефектів, пов'язаних з вакциною, та лабораторно підтверджених вітряноподібних висипань з >100 ураженнями не спостерігалось ні в групі застосування PUVV з високим вмістом БУО, ні в групі застосування ВАРІВАКС™ (97,5% впевненості, що справжній рівень захворюваності був <0,74% у групі застосування PUVV з високим вмістом БУО). Кількість суб'єктів з підвищеною температурою (≥ 102 °F, $\geq 38,9$ °C, еквівалент вимірювань у ротовій порожнині або ненормальна) протягом 6 тижнів після вакцинації становила 95 (19,5%) для групи застосування PUVV з високим вмістом БУО та 14 (14,4%) для групи застосування ВАРІВАКС™. П'ять суб'єктів у групі застосування PUVV з високим вмістом БУО та 3 суб'єкти у групі застосування ВАРІВАКС™ повідомили про патологічну температуру без числового значення. Рівень захворюваності на вітряноподібні висипання становив 0,4% та 2,1% у групі застосування PUVV з високим вмістом БУО та у групі застосування ВАРІВАКС™. Значення p не було статистично значущим (p=0,070), а різниця ризиків між 2 групами застосування становила -1,7 відсоткових пунктів (двосторонній 95% ДІ - 6,8; 0,1 відсоткового пункту). У жодній групі застосування не спостерігалось висипань, схожих на оперізуючий лишай. Було відзначено одну статистичну різницю між групами вакцин щодо ПЕ, які викликають інтерес (більш/болючість/хворобливість у місці ін'єкції), p=0,031. Незважаючи на те, що скарга мала більший рівень захворюваності у групі застосування PUVV з високим вмістом БУО порівняно з групою застосування ВАРІВАКС™, 37,1% та 25,8%, відповідно, тяжкість епізоду

	<p>була оцінена батьком/опікуном, що повідомив, як легкий (визначений як відомо про симптоми, але легко переносяться) у 91,8% пацієнтів групи застосування PUVV з високим вмістом БУО.</p> <p>Один із суб'єктів у групі застосування PUVV з високим вмістом БУО повідомив про висип вітряної віспи, який був лабораторно підтверджений серологічним аналізом. Однак везикулярна рідина, отримана для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), була випадково утилізована в дослідницькому центрі, і підтвердження щодо штаму вітряної віспи не отримано. Двоє суб'єктів у групі застосування PUVV з високим вмістом БУО повідомили про 2 серйозні побічні ефекти (СПЕ), які, як визначив дослідник, не пов'язані з досліджуваною вакциною. Жоден із зареєстрованих випробовуваних не помер протягом дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У здорових дітей віком від 12 місяців до 12 років: (1) Оновлена вакцина проти вірусу вітряної віспи з високим вмістом БУО (PUVV), як правило, добре переноситься. (2) Частка суб'єктів, які повідомляють про вітряноподібний висип не у місці ін'єкції у період з 0 до 42 день після вакцинації, як правило, є подібною між групами застосування PUVV з високим вмістом БУО та ВАРІВАКС™. (3) Профіль безпеки, як правило, подібний між групами застосування PUVV з високим вмістом БУО та ВАРІВАКС™. (4) У клінічній групі, що отримувала PUVV з високим вмістом БУО, спостерігається більша кількість клінічних скарг на біль/болючість/хворобливість у місці ін'єкції порівняно з групою лікування ВАРІВАКС™, але більшість із них мають легкий ступінь тяжкості. В іншому випадку 2 групи вакцини, як правило, подібні з точки зору переносимості.</p>

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС																																																																																									
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія																																																																																									
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США																																																																																									
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати																																																																																									
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуїрована																																																																																									
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження впливу величини дози, яке порівнює різні рівні дози вакцини проти вітряної віспи (PUVV) при одночасному застосуванні з М-М-Р™ II у здорових дітей Протокол № 045																																																																																									
6. Фаза клінічного випробування	IIb																																																																																									
7. Період проведення клінічного випробування	з 20 липня 1998 р. до 23 липня 1999 р.																																																																																									
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США																																																																																									
9. Кількість досліджуваних	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6" style="text-align: center;">Групи PUVV + М-М-Р™ II Рівні дози PUVV</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">1500 БУО</th> <th style="text-align: center;">3000 БУО</th> <th style="text-align: center;">8000 БУО</th> <th style="text-align: center;">16000 БУО</th> <th style="text-align: center;">50000 БУО</th> <th style="text-align: center;">Загалом м</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом</td> <td style="text-align: center;">209†</td> <td style="text-align: center;">209</td> <td style="text-align: center;">204</td> <td style="text-align: center;">207</td> <td style="text-align: center;">209</td> <td style="text-align: center;">1038</td> </tr> <tr> <td>Хлопчики (віковий діапазон - місяці)</td> <td style="text-align: center;">99 (12-17)</td> <td style="text-align: center;">108 (12-17)</td> <td style="text-align: center;">109 (12-23)</td> <td style="text-align: center;">118 (12-19)</td> <td style="text-align: center;">118 (12-21)</td> <td style="text-align: center;">552</td> </tr> <tr> <td>Дівчатка (віковий діапазон - місяці)</td> <td style="text-align: center;">110 (12-21)</td> <td style="text-align: center;">101 (12-18)</td> <td style="text-align: center;">95 (12-18)</td> <td style="text-align: center;">89 (11-16)</td> <td style="text-align: center;">91 (12-22)</td> <td style="text-align: center;">486</td> </tr> <tr> <td>ЗАВЕРШИЛИ:</td> <td style="text-align: center;">199</td> <td style="text-align: center;">200</td> <td style="text-align: center;">194</td> <td style="text-align: center;">193</td> <td style="text-align: center;">191</td> <td style="text-align: center;">977</td> </tr> <tr> <td>ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">14</td> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">61</td> </tr> <tr> <td>Клінічні побічні реакції</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1‡</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>Відхилення від протоколу</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">26</td> </tr> <tr> <td>Відмовились від подальшої участі</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td>Втрачені для подальшого спостереження</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">23</td> </tr> <tr> <td>Летальність</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1§</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> </tbody> </table>								Групи PUVV + М-М-Р™ II Рівні дози PUVV						1500 БУО	3000 БУО	8000 БУО	16000 БУО	50000 БУО	Загалом м	БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	209†	209	204	207	209	1038	Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	99 (12-17)	108 (12-17)	109 (12-23)	118 (12-19)	118 (12-21)	552	Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	110 (12-21)	101 (12-18)	95 (12-18)	89 (11-16)	91 (12-22)	486	ЗАВЕРШИЛИ:	199	200	194	193	191	977	ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом	10	9	10	14	18	61	Клінічні побічні реакції	0	0	0	0	1‡	1	Відхилення від протоколу	4	3	4	7	8	26	Відмовились від подальшої участі	2	2	2	2	2	10	Втрачені для подальшого спостереження	4	4	4	4	7	23	Летальність	0	0	0	1§	0	1
	Групи PUVV + М-М-Р™ II Рівні дози PUVV																																																																																									
	1500 БУО	3000 БУО	8000 БУО	16000 БУО	50000 БУО	Загалом м																																																																																				
БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	209†	209	204	207	209	1038																																																																																				
Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	99 (12-17)	108 (12-17)	109 (12-23)	118 (12-19)	118 (12-21)	552																																																																																				
Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	110 (12-21)	101 (12-18)	95 (12-18)	89 (11-16)	91 (12-22)	486																																																																																				
ЗАВЕРШИЛИ:	199	200	194	193	191	977																																																																																				
ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом	10	9	10	14	18	61																																																																																				
Клінічні побічні реакції	0	0	0	0	1‡	1																																																																																				
Відхилення від протоколу	4	3	4	7	8	26																																																																																				
Відмовились від подальшої участі	2	2	2	2	2	10																																																																																				
Втрачені для подальшого спостереження	4	4	4	4	7	23																																																																																				
Летальність	0	0	0	1§	0	1																																																																																				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	(1) Продемонструвати тенденцію впливу величини дози на рівень імунної відповіді PUVV при різних рівнях дозування при одночасному застосуванні з М-М-Р™ II. (2) Оцінити профіль безпеки та переносимості для кожного рівня дозування при одночасному застосуванні з М-М-Р™ II.																																																																																									
11. Дизайн клінічного випробування	Це було подвійне сліпе (за процедурою внутрішнього осліплення), рандомізоване, багатоцентрове дослідження в 7 центрах США.																																																																																									
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 до 24 місяців; відсутність захворювання вітряною віспою або оперізуючим лишаям у клінічному анамнезі; відсутність попередньої вакцинації будь-яким типом вакцини проти вітряної віспи, кору, паротиту або краснухи; відсутність анафілактоїдних реакцій																																																																																									

	<p>або гіперчутливості до желатину, неоміцину, яєць або будь-якого компонента вакцин в анамнезі; відсутність імуноглобуліну або препаратів крові протягом 5 місяців (150 днів) до або протягом 2 місяців (60 днів) після реєстрації в дослідженні; відсутність недавнього контакту (<28 днів до реєстрації в дослідженні) з хворими на вітряну віспу або оперізуючий лишай; відсутність імунних порушень або імунодефіциту, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, включаючи такі, що виникають в результаті кортикостероїдів або іншої імунодепресивної терапії; відсутність нещодавньої (<72 години до реєстрації в дослідженні) фебрильної хвороби ($\geq 101^{\circ}\text{F}$ [$38,3^{\circ}\text{C}$], у ротовій порожнині або еквівалентний спосіб) або фонових захворювань; не застосовувалась інактивована вакцина протягом 14 днів до участі у дослідженні або не передбачається її застосування протягом 42 днів після цієї вакцинації; не вводилась жодна інша жива вакцина протягом 30 днів до участі у дослідженні і не передбачається вводити її протягом 42 днів; відсутність будь-яких станів, які, на думку дослідника, могли би перешкоджати оцінці цілей дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>PUVV [Оновлена вакцина проти вірусу вітряної віспи] Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл Діапазон досліджуваних доз (1500 – 50000 БУО/доза)</p> <p>Плацебо (розчинник [стерильний] для живої вірусної вакцини Мерк. Не містить консервантів.)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає
15. Супутня терапія	<p>M-M-R™ II [жива вакцина проти вірусів кору, паротиту та краснухи] Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Першочерговим інтересом були: (1) відсоток суб'єктів у кожній групі дозування вакцини, у яких були перед вакцинацією титри антитіл до вірусу вітряної віспи (VZV) <1,25 одиниць за імуноферментним аналізом із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) і у яких вироблялись антитіла до VZV титр ≥ 5 одиниць gpELISA через 42 дні після вакцинації та (2) частота побічних ефектів, пов'язаних з вакциною, протягом 42 днів після вакцинації. Концентрації імуноглобуліну G (IgG) проти кору, паротиту та краснухи у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА).</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінювали частоту побічних ефектів у місці ін'єкції (ПЕ), температури ($\geq 102^{\circ}\text{F}$ [$\geq 38,9^{\circ}\text{C}$] у ротовій порожнині), генералізованих висипань, подібних до вітряної віспи, кору та краснухи та інших місцевих та системних ПЕ у період з 0 до 42 дня після вакцинації.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинною кінцевою точкою імуногенності був відсоток осіб із титрами VZV-специфічних антитіл ≥ 5 одиниць gpELISA через 6 тижнів після вакцинації. Первинні аналізи</p>

	<p>імуногенності базувались на популяції за протоколом, яку визначали як суб'єктів, які мали результати серологічного аналізу під час попередньої вакцинації та через 6 тижнів після вакцинації в межах заданих діапазонів днів і які не відповідали жодному з попередньо визначених порушень протоколу. Також були проведені аналізи популяції, яка відповідала протоколу, чий титр перед вакцинацією становив <5 одиниць grELISA, як це було спочатку визначено в протоколі, та були зроблені підсумки імуногенності для суб'єктів, що відповідали протоколу, які були серонегативними на вихідному рівні. Для оцінки динаміки впливу різних доз з урахуванням відсотків ≥ 5 grELISA одиниць було проведено тест Кокрана-Армітажу (C-A) зі стратифікацією за дослідницьким центром. Оцінювали тенденції впливу дози серед 5 рівнів дозування з точки зору GMT за допомогою моделі дисперсійного аналізу. Були надані пов'язані р значення. Закрита процедура тесту була використана для контролю рівня помилок типу I на двосторонньому рівні $\alpha = 0,05$. Відхилення тесту на тенденцію C-A на двосторонньому рівні $\alpha = 0,05$ було розроблено для підтвердження доказів тенденції серед випробовуваних рівнів доз. З 210 суб'єктів, включених в кожену групу лікування, в первинному аналізі імуногенності буде доступно ~ 180 суб'єктів на групу (85% оцінюваність). Якщо припустити, що справжній коефіцієнт імунної відповіді для відсотка суб'єктів з титрами антитіл до вітряної віспи ≥ 5 grELISA одиниць становив 85% для нижчого рівня дозування, це дослідження мало б 85% сили на основі попарного порівняння, щоб виявити 10-процентну різницю рівня імунної відповіді між меншим та вищим рівнем дозування PUVV.</p> <p>Усі суб'єкти, які були вакциновані PUVV та проходили спостереження щодо безпеки, брали участь у підсумках та аналізах безпеки. Для дослідження загальної тенденції серед рівнів дозування щодо ПЕ, пов'язаних з вакциною ПЕ та будь-яких ПЕ, запропонованих у картці звітів про вакцинацію, що виникали з 0 по 42 дні після вакцинації, використовували тест на тенденцію C-A. Тест проводився на двосторонньому рівні $\alpha = 0,05$ на основі об'єднаних даних дослідницьких центрів. Були надані відповідні значення р. Резюме важливих параметрів клінічних ПЕ включали: (1) ПЕ у місці ін'єкції; (2) системні ПЕ, що спостерігалися із частотою 1% або більше у період з 0 до 42 дня після вакцинації; та (3) підвищена температура ($\geq 102^\circ\text{F}$ [$\geq 38,9^\circ\text{C}$] у ротовій порожнині) у період з 0 до 42 дня після вакцинації.</p>								
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові діти віком від 12 до 24 місяців.</p> <table border="1" data-bbox="662 1792 1244 1937"> <tr> <td>Вік</td> <td>Від 12 до 24 місяців</td> </tr> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>1037</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>Жінки</td> </tr> <tr> <td>551</td> <td>486</td> </tr> </table>	Вік	Від 12 до 24 місяців	Кількість досліджуваних	1037	Чоловіки	Жінки	551	486
Вік	Від 12 до 24 місяців								
Кількість досліджуваних	1037								
Чоловіки	Жінки								
551	486								
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Імуногенність: Було зроблено висновок, що більш високі рівні дозування, PUVV (8000 БУО), PUVV (16000 БУО) та PUVV (50 000</p>								

БУО), давали вищі показники імунної відповіді, ніж найнижчий рівень дозування, PUVV (1500 БУО). Використовуючи модель дисперсійного аналізу, також було зроблено висновок, що більш високі рівні дозування, PUVV (8000 БУО), PUVV (16000 БУО) та PUVV (50 000 БУО), дали більш високі GMT, ніж найнижчий рівень дозування, PUVV (1500 БУО).

Імунна відповідь на PUVV через 6 тижнів для суб'єктів за протоколом з титрами антитіл до VZV <1,25 одиниць gpELISA перед вакцинацією

Рівень дозування PUVV	Спостережувана відповідь (відсоток досліджуваних з титрами антитіл до VZV ≥ 5 одиниць gpELISA)	GMT
1500 БУО	86,7% (95% ДІ: 80,7%, 91,4%)	11,3% (95% ДІ: 9,7%, 13,2%)
3000 БУО	91,8% (95% ДІ: 86,6%, 95,4%)	12,3% (95% ДІ: 10,6%, 14%)
8000 БУО	98,8% (95% ДІ: 95,8%, 99,9%)	14,8% (95% ДІ: 13,5%, 16%)
16000 БУО	93,3% (95% ДІ: 88,3%, 96,6%)	15,6% (95% ДІ: 13,6%, 17%)
50000 БУО	95,9% (95% ДІ: 91,7%, 98,3%)	17,4% (95% ДІ: 15,3%, 19%)

Імунна відповідь на PUVV через 6 тижнів для суб'єктів за протоколом з титрами антитіл до VZV <5 одиниць gpELISA перед вакцинацією

Рівень дозування PUVV	Спостережувана відповідь (відсоток досліджуваних з титрами антитіл до VZV ≥ 5 одиниць gpELISA)	GMT
1500 БУО	86,7% (95% ДІ: 81,2%, 91,3%)	11,2% (95% ДІ: 9,7%, 12,9%)
3000 БУО	91,1% (95% ДІ: 86,2%, 94,8%)	12,3% (95% ДІ: 10,8%, 14%)
8000 БУО	99,0% (95% ДІ: 96,3%, 99,9%)	14,6% (95% ДІ: 13,4%, 15%)
16000 БУО	93,0% (95% ДІ: 88,3%, 96,2%)	15,3% (95% ДІ: 13,3%, 17%)
50000 БУО	95,7% (95% ДІ: 91,8%, 98,1%)	16,8% (95% ДІ: 14,8%, 19%)

Імунні відповіді суб'єктів, що відповідають протоколу, з титрами антитіл, специфічних до вакцинації VZV <5 gpELISA одиниць, як правило, відповідали імунним реакціям у популяції суб'єктів, що відповідали протоколу, з титром VZV-специфічних антитіл до вакцинації <1,25 gpELISA. Хоча не було заплановано або проведено статистичного аналізу SCR або GMT до кору, епідемічного паротиту або краснухи через 6 тижнів після вакцинації для спочатку серонегативних суб'єктів, імунні відповіді, як правило, були подібними для 5 груп.

21. Результати безпеки

Безпека:

	Групи PUVV + M-M-R™ II				
	Рівні дози PUVV				
	1500 БУО (n=208†)	3000 БУО (N=209)	8000 БУО (N=204)	16000 БУО (N=207)	50000 БУО (N=209)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Кількість досліджуваних без подальшого спостереження	5	5	5	7	6
Кількість досліджуваних з подальшим спостереженням	203	204	199	200	203
Кількість (%) досліджуваних:					
без побічних ефектів (ПЕ)	45	37	33	32	35
з одним або більше ПЕ	158 (77,8)	167 (81,9)	166 (83,4)	168 (84,0)	158 (77,8)
ПЕ у місці ін'єкції	18 (8,9)	19 (9,3)	21 (10,6)	26 (13,0)	33 (16,3)
системні ПЕ	154 (75,9)	165 (80,9)	160 (80,4)	164 (82,0)	165 (81,3)
ПЕ, пов'язані з вакциною‡	67 (33,0)	80 (39,2)	77 (38,7)	85 (42,5)	80 (39,4)
ПЕ у місці ін'єкції	18 (8,9)	18 (8,8)	19 (9,5)	25 (12,5)	31 (15,3)
системні ПЕ	54 (26,6)	73 (35,8)	65 (32,7)	65 (32,7)	67 (33,0)
серйозні ПЕ	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,0)	1 (0,5)
серйозні ПЕ, пов'язані з вакциною§	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

летальні випадки	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
припинили застосування досліджуваних вакцин через ПЕ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
припинили участь у дослідженні через:					
ПЕ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
ПЕ, пов'язані з вакциною	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
серйозні ПЕ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
серйозні ПЕ, пов'язані з вакциною	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)

Загалом 6 досліджуваних мали серйозні побічні ефекти (СПЕ) протягом досліджуваного періоду, жоден з яких не був пов'язаний з PUVV. Повідомлялось про один СПЕ, який на думку дослідника, пов'язаний з застосуванням М-М- R^{TM} II, а не PUVV. У суб'єкта в групі лікування PUVV (1500 БУО) + М-М- R^{TM} II діагностували ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпура через 19 днів після вакцинації. Суб'єкта лікували в/в гамма-глобуліном, і він повністю одужав. Під час дослідження було зареєстровано одну смерть у групі лікування PUVV (16 000 БУО) + М-М- R^{TM} II, дитина випадково задушилась у своєму дитячому кріслі. Дослідник встановив, що цей СПЕ не пов'язаний з досліджуваною вакциною. Решта 4 СПЕ також були визначені дослідниками як не пов'язані з досліджуваною вакциною.

Частка суб'єктів з ПЕ у місці ін'єкції становила 8,9, 9,3, 10,6, 13,0 і 16,3%, а частка суб'єктів з ПЕ, пов'язаними з вакциною, склала 8,9, 8,8, 9,5, 12,5 і 15,3%, у 5 групи лікування відповідно. Значення p для тесту щодо тенденції С-А становили 0,009 та 0,018 відповідно для ПЕ у місці ін'єкції та ПЕ у місці ін'єкції, пов'язаного з вакциною, що передбачало статистично значущі лінійні тенденції при двосторонньому значенні $\leq 0,05$ із збільшенням рівнів дозування PUVV. Жодних серйозних епізодів (визначених як надзвичайно тяжкий стан або нездатність виконувати звичайні дії) неінфекційних захворювань на місці ін'єкції не повідомлялося.

Рівень захворюваності на вітряноподібний висип становив 2,0, 1,5, 1,5, 2,5 та 2,5%, тоді як частота висипань, подібних до кору, становила 3,0, 3,4, 1,0, 2,5 та 2,5% відповідно для 5 груп лікування. Значення p для тесту на тенденцію С-А становили 0,516 та 0,577, відповідно, для вітряноподібної та короподібної висипки, що не вказувало на статистично значущі лінійні тенденції на двосторонньому рівні $\leq 0,05$. Не повідомлялося про симптоми краснухи / подібні до краснухи або паротиту / подібні до паротиту.

Був зареєстрований один лабораторно підтверджений випадок висипу вітряної віспи у місці ін'єкції в групі застосування PUVV (8000 БУО) + М-М- R^{TM} II, що повідомляв про висип, подібний до вітряної віспи з >500 уражень через 2 дні після вакцинації. Був отриманий зразок для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який підтвердив, що вірус є штамом дикого типу. Повідомлялося про один випадок висипу, подібного до оперізуючого лишая, поза періодом спостереження після вакцинації в групі лікування PUVV (3000 БУО) + М-М- R^{TM} II, суб'єкт

	<p>повідомляв про кілька випадків пухирів, подібного до оперізуючого лишая, протягом 7 місяців після вакцинації. ПЛР підтвердила, що вірус є штамом Ока/Мерк. Тест на тенденцію С-А не показав статистично значущих лінійних тенденцій у співвідношенні суб'єктів з однією або кількома клінічними ПЕ, клінічними ПЕ, пов'язаними з вакцинами, системними ПЕ або системними ПЕ, пов'язаними з вакциною, серед 5 груп вакцинації. Кількість суб'єктів із підвищеною температурою (≥ 102 °F, $\geq 38,9$ °C, в ротовій порожнині або ненормальна) протягом 6 тижнів після вакцинації становила 33,2, 38,2, 38,6, 34,8 та 40,0% для 5 груп вакцинації відповідно. При двосторонньому рівні $\leq 0,05$ (р-значення = 0,342) не було виявлено статистично значущої лінійної тенденції. Загалом 34 суб'єкти у всіх групах вакцинації повідомили про температуру як патологічну без числових показань.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У здорових дітей віком від 12 до 23 місяців, вакцинованих оновленою вакциною проти вітряної віспи (PUVV) та одночасно вакциною М-М-R^{TM} II: (1) Існує позитивна дозозалежна динаміка щодо рівня імунної відповіді на PUVV у перерахунку на відсоток пацієнтів із вітряною віспою титри антитіл ≥ 5 одиниць grELISA, у діапазоні досліджуваних доз (від 1500 до 50000 БУО/доза). (2) Існує позитивна дозозалежна динаміка щодо імунної відповіді на PUVV, з точки зору середніх геометричних титрів антитіл проти вітряної віспи (GMT), у діапазоні випробовуваних доз (від 1500 до 50000 БУО/доза). (3) Рівні дозування PUVV 3000, 8000, 16000 та 50000 БУО/доза відповідають заданим критеріям адекватності (нижня межа 95% довірчого інтервалу $>85\%$) з точки зору відсотка пацієнтів з титрами антитіл до вітряної віспи ≥ 5 одиниць grELISA. Рівні дозування PUVV від 1500 до 15000 БУО/доза перевищують загальну частоту відповіді на 76%, зазначену в інструкції до ВАРІВАКС$^{\text{TM}}$ у США. (4) PUVV, як правило, добре переноситься на рівні дозування від 1500 до 50000 БУО/доза. Існує збільшена частота клінічних скарг на еритему та набряк у місці ін'єкції при рівні дозування 16 000 та 50 000 БУО, але більшість із них мають слабку інтенсивність.</p>

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)



Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
 (П.І.Б)

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС			
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія			
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуїрована			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння безпеки, переносимості та імуногенності оновленої вакцини проти вітряної віспи, яка виготовлена за допомогою процесу 6-3-3-3, що вводиться одночасно з М-М- R^{TM} II, з вакциною ВАРІВАКС $^{\text{TM}}$, що продається в цей час, з вакциною М-М- R^{TM} II Протокол № 044			
6. Фаза клінічного випробування	IIb			
7. Період проведення клінічного випробування	з 31 березня 1998 р. до 17 грудня 1998 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних		Групи		
		PUVV + М-М- R^{TM} II	ВАРІВАКС $^{\text{TM}}$ + М-М- R^{TM} II	Загалом
	БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	336	338	674
	Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	186 (12-21)	166 (12-21)	352
	Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	150 (12-23)	172 (12-21)	322
	ЗАВЕРШИЛИ:	325	328	653
	ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом	11	10	21
	Клінічні побічні реакції	0	0	0
	Лабораторні побічні реакції	0	0	0
	Відхилення від протоколу	0	2	2
	Відмовились від подальшої участі	6	2	8
	Втрачені для подальшого спостереження	5	6	11
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	(1) Визначити, чи дає оновлена вакцина проти вітряної віспи (PUVV) [†] таку ж імунну відповідь, що й ВАРІВАКС $^{\text{TM}}$ (вакцина проти вірусу вітряної віспи, яка продається в даний час [Ока/Мерк]), при одночасному застосуванні з М-М- R^{TM} II [‡] (вакцина проти вірусів кору, паротиту та краснухи, жива). (2) Оцінити безпеку та переносимість оновленої вакцини проти вітряної віспи. [†] Оновлена вакцина проти вітряної віспи в протоколі цього дослідження називається «оновлена вакцина проти вітряної віспи, яка виготовлена за допомогою процесу 6-3-3-3.			
11. Дизайн клінічного випробування	Це було подвійне сліпе (за процедурою внутрішнього осліплення), рандомізоване, багатоцентрове дослідження в 17 досліджуваних центрах США.			
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 до 24 місяців; відсутність попередньої клінічної історії кору, паротиту, краснухи, вітряної віспи або оперізуючого лишая; відсутність попередньої вакцинації вакцинами проти вітряної віспи, кору, паротиту або краснухи; відсутність анафілактоїдних			

	<p>реакцій або гіперчутливості до желатину, неоміцину, яєць або будь-якого компонента вакцин в анамнезі; відсутність імуноглобуліну або препаратів крові протягом 5 місяців (150 днів) до або протягом 2 місяців (60 днів) після досліджуваних вакцин; відсутність недавнього контакту (<28 днів) з кором, епідемічним паротитом, краснухою, вітряною віспою або оперізуючим лишаєм; відсутність імунних порушень або дефіциту, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, включаючи такі, що виникають в результаті кортикостероїдів або іншої імунодепресивної терапії; відсутність недавньої (<72 години) хвороби з підвищенням температури (≥ 101 °F, у ротовій порожнині) або фонових захворювань; не застосовувалась інактивована вакцина протягом 14 днів до вакцинації досліджуваними вакцинами або не передбачається вакцинація протягом 42 днів після цієї вакцинації; не вводилась жодна інша жива вакцина протягом 30 днів до вакцинації досліджуваними вакцинами або не передбачається вводити її протягом 42 днів; немає жодного медичного стану, який, на думку дослідника міг би перешкоджати оцінці цілей дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>PUVV Оновлена вакцина проти вірусу вітряної віспи Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>ВАРІВАКС™ Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
15. Супутня терапія	<p>Вакцина проти вірусів кору, паротиту та краснухи, жива Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Дослідницькі лабораторії Мерк (MRL) визначали сироваткові концентрації імуноглобуліну G вірусу проти вітряної віспи (VZV) (IgG) за допомогою імуоферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну VZV (gpELISA). Сироваткові концентрації IgG до вірусу кору, паротиту та краснухи визначали за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА). Відсоток суб'єктів у кожній групі лікування, у яких розвинувся титр антитіл до VZV ≥ 5 gpELISA одиниць, відсоток суб'єктів з сероконверсією (коефіцієнти сероконверсії [SCR]; титри серопозитивних антитіл, які відповідають відповіді OD, що перевищує межу відповіді OD і як правило, відповідає титру антитіл $\geq 0,6$ gpELISA одиниць для вітряної віспи, $\geq 2,0$ одиниць ELISA для паротиту, $\geq 21,3$ одиниць ELISA для кору та ≥ 10 одиниць ELISA для краснухи), а середні геометричні титри (GMT) через 6 тижнів після вакцинації були показниками, що представляють найбільший інтерес.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінювали частоту генералізованих вітряноподібних висипань та інших системних побічних ефектів (ПЕ), тип ПЕ на місці ін'єкції та температури (≥ 102 °F, в ротовій порожнині) від 0 до 42 днів після вакцинації. ПЕ, про які повідомляли $\geq 1\%$ випробовуваних, мали першочергове значення.</p>

18. Статистичні методи	<p>Первинні аналізи імуногенності проводили з використанням методів, що відповідають протоколу. Кінцевою точкою для оцінки імуногенності був відсоток осіб із титрами VZV-специфічних антитіл ≥ 5 одиниць grELISA через 6 тижнів після вакцинації. Цю кінцеву точку порівнювали між групами лікування, використовуючи статистичний тест на ненульову різницю пропорцій, стратифікуючи за географічним регіоном. Відхилення (із нижньою межею 95% довірчого інтервалу при різниці, що перевищує $-0,10$, або $p \leq 0,025$) нульової гіпотези про клінічно важливу різницю в 10 процентних пунктів або більше приводить до висновку, що групи лікування були подібними щодо первинних кінцевих точок. Очікуваний рівень імунної відповіді на вітряну віспу ($\% \geq 5$ одиниць grELISA) 85% передбачався в обох групах лікування з метою визначення сили цього дослідження. З 330 суб'єктів, які будуть прийняті в одну групу лікування, приблизно 280 суб'єктів на групу (85% оцінюваність) будуть включені до первинного аналізу імуногенності.</p> <p>Це дослідження мало б 90% сили, щоб виключити 10-процентну різницю у частоті відповіді між двома групами лікування.</p> <p>Що стосується гіпотез вторинної імуногенності, то змінними результатів, що використовувались для оцінки імуногенності, були: (1) GMT для вітряної віспи та (2) частка суб'єктів з сероконверсією до вітряної віспи, кору, паротиту та краснухи. Також були надані статистичні висновки про вторинні кінцеві точки. Зважаючи на вторинність цих гіпотез, коригування множинності не проводилось.</p> <p>Усі суб'єкти, які були вакциновані та пройшли 42-денний період спостереження щодо безпеки, брали участь у зведеннях та аналізах безпеки. Короткі відомості про важливі параметри клінічних недуг, які включали: (1) ПЕ на місці ін'єкції, (2) системні ПЕ, що відбуваються із частотою 1% або більше, 0-42 дні після вакцинації, та (3) підвищення температури (≥ 102 °F, $\geq 38,9$ °C, у ротовій порожнині) протягом періоду від 0 до 42 днів після вакцинації разом із двосторонніми 95% довірчими інтервалами щодо різниці ризиків між 2 групами лікування. Крім того, були надані р значення для вибраних ПЕ (місцеві ПЕ на місці ін'єкції, підвищення температури та висип, викликаний вітряною віспою та подібний до вітряної віспи).</p>								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові діти віком від 12 до 24 місяців.</p> <table border="1" data-bbox="662 1624 1244 1691"> <thead> <tr> <th>Вік</th> <th>Від 11 до 24 місяців</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>674</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="662 1713 1244 1771"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>352</td> <td>322</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 11 до 24 місяців	Кількість досліджуваних	674	Чоловіки	Жінки	352	322
Вік	Від 11 до 24 місяців								
Кількість досліджуваних	674								
Чоловіки	Жінки								
352	322								
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність: Розрахунковий відсоток пацієнтів із титрами VZV-специфічних антитіл ≥ 5 одиниць grELISA через 6 тижнів після вакцинації становив 96,8% та 90,1% для оновленої вакцини проти вітряної віспи та M-M-R™ II та груп лікування VARIVAX™ та M-M-R™ II. Отже, розрахункові показники імунної відповіді (у перерахунку на</p>								

відсоток пацієнтів з титрами антитіл до VZV ≥ 5 gpELISA одиниць) у дітей, які одночасно отримували PUVV та М-М- R^{TM} II, були подібними (не гіршими) з тими, хто одночасно отримував ВАРИВАКС $^{\text{TM}}$ та М-М- R^{TM} II.

Розрахункові показники GMT для оновленої вакцини проти вітряної віспи (GMT = 14,8) через 6 тижнів після вакцинації була подібною (<2-кратна різниця) до таких показників при застосуванні ліцензованої вакцини ВАРИВАКС $^{\text{TM}}$ (GMT=11,3; $p \leq 0,025$). Рівні сероконверсії проти вітряної віспи (SCR) через шість тижнів були подібними (на <10 процентних пунктів нижче) у суб'єктів, які отримували оновлену вакцину проти вітряної віспи, та суб'єктів, які отримували ліцензовану вакцину ВАРИВАКС $^{\text{TM}}$ (SCR=100% та 99,3% відповідно, $p \leq 0,025$).

Рівні SCR через 6 тижнів після вакцинації проти кору, епідемічного паротиту та краснухи у пацієнтів, які одночасно отримували оновлену вакцину проти вітряної віспи одночасно з М-М- R^{TM} II, були подібними (на <10 процентних пунктів нижче) до тих суб'єктів, які отримували ліцензовану вакцину ВАРИВАКС $^{\text{TM}}$ одночасно з М-М- R^{TM} II ($p \leq 0,025$). Розраховані рівні SCR: кір (99,7% та 99,3%), епідемічний паротит (99,0% та 99,0%) та краснуха (93,9% та 95,2%) для груп лікування PUVV та М-М- R^{TM} II та ВАРИВАКС $^{\text{TM}}$ та М-М- R^{TM} II. Жодне тестування гіпотез не планувалось і не проводилось з використанням GMT для кору, паротиту та краснухи. Зворотний кумулятивний розподіл титрів антитіл через 6 тижнів після вакцинації, як правило, виявився однаковим між двома групами лікування для всіх компонентів вакцини.

21. Результати безпеки

Безпека:

Резюме клінічних побічних ефектів


	PUVV + М-М- R^{TM} II (N=336)		ВАРИВАКС $^{\text{TM}}$ + М-М- R^{TM} II (N=338)	
	n	(%)	n	(%)
Кількість (%) досліджуваних:				
з одним або більше побічних ефектів (ПЕ)	259	(78,2)	244	(78,2)
ПЕ у місці ін'єкції	37	(11,2)	45	(13,4)
Системні ПЕ	252	(76,1)	237	(70,7)
відсутність ПЕ	72	(21,8)	91	(27,2)
ПЕ, зв'язані з вакциною	113	(34,1)	110	(32,8)
ПЕ у місці ін'єкції	36	(10,9)	41	(12,2)
Системні ПЕ	93	(28,1)	88	(26,3)
серйозні ПЕ	2	(0,6)	0	(0,0)
серйозні ПЕ, зв'язані з вакциною	0	(0,0)	0	(0,0)
летальні випадки	0	(0,0)	0	(0,0)
припинили участь через ПЕ	0	(0,0)	0	(0,0)

Кількість пацієнтів з підвищеною температурою (≥ 102 °F, $\geq 38,9$ °C, в ротовій порожнині або патологічна) протягом 6 тижнів після вакцинації становила 83 (25,4%) для групи, яка отримувала PUVV та М-М- R^{TM} II, та 86 (26,2%) для групи, яка отримувала ВАРИВАКС $^{\text{TM}}$ та М-М- R^{TM} II, відповідно. Один досліджуваний у групі лікування ВАРИВАКС $^{\text{TM}}$ та М-М- R^{TM} II повідомив про патологічну температуру без числового значення (тобто фебрильну).

Приведена різниця ризиків (і 95% ДІ) між 2 групами лікування щодо пропорцій досліджуваних, у яких: (1) ПЕ у місці ін'єкції у період з 0 до 42 дня після вакцинації, що

	<p>виникали з частотою 1% або більше в будь-якій групі лікування; (2) системні ПЕ, у період з 0 до 42 дня після вакцинації, що виникали зі швидкістю 1% або більше в будь-якій групі лікування; та (3) всі випадки підвищення температури ($\geq 102^{\circ}\text{F}$, $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$, у ротовій порожнині) у період з 0 до 42 дня після вакцинації. Були проведені статистичні порівняння для суб'єктів, які повідомляли про один або більше ПЕ у місці ін'єкції, висипу, викликаного вітряною віспю або подібного до вітряної віспи або підвищення температури. Статистично значущої різниці ($p > 0,05$) не спостерігалось для порівняння 2-х груп лікування щодо цих параметрів.</p> <p>У одного досліджуваного у групі лікування PUVV та M-M-R™ II виник серологічно підтверджений висип, подібний до вітряної віспи на місці ін'єкції через 10 днів після вакцинації. Підтвердження методом ПЛР не було отримано, оскільки на аналіз було подано неадекватну пробу шкірного ураження (В-глобін та ДНК VZV негативні, штаму ID не отримано). Двоє суб'єктів, що входили до групи лікування PUVV та M-M-R™ II, повідомили про 2 серйозні побічні ефекти (СПЕ), які дослідники визначили як не пов'язані з досліджуваною вакциною.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>У здорових дітей віком від 12 до 23 місяців: (1) Імунні відповіді у суб'єктів, які отримували оновлену вакцину проти вітряної віспи M-M-R™ II, подібні до суб'єктів, які отримували ВАРИВАКС™ з M-M-R™ II, щодо відсотка пацієнтів з VZV специфічні титри IgG антитіл ≥ 5 одиниць gpELISA. (2) Імунні відповіді у суб'єктів, які отримували оновлену вакцину проти вітряної віспи M-M-R™ II, подібні до пацієнтів, які отримували ВАРИВАКС™ з M-M-R™ II, щодо рівня сероконверсії до всіх компонентів вакцини (V, M, M та R) та середніх геометричних титрів до вітряної віспи. (3) Частка суб'єктів, які повідомляли про висип, подібний до вітряної віспи не на місці ін'єкції, у період з 0 до 42 дня після вакцинації порівнянні як для оновленої вакцини проти вітряної віспи, так і для груп, які отримували M-M-R™ II та які отримували ВАРИВАКС™ і M-M-R™ II. (4) Оновлена вакцина проти вітряної віспи, як правило, добре переноситься. 5) Профілі безпеки та переносимості, як правило, подібні для оновленої вакцини проти вітряної віспи та M-M-R™ II та для ВАРИВАКС™ та M-M-R™ II.</p>

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
 (П.І.Б.)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС																									
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія																									
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США																									
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати																									
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована																									
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка безпеки, переносимості та імуногенності вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк, жива (ВАРІВАКС™), виготовлена за допомогою процесу 6-3-3-3 та 9-6-6-6 у здорових дітей Протокол № 040																									
6. Фаза клінічного випробування	IV																									
7. Період проведення клінічного випробування	3 листопада 1996 р. по лютий 1997 р.																									
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Гонконг та Сінгапур																									
9. Кількість досліджуваних	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Група застосування вакцини проти вітряної віспи, виготовленої з використанням процесу 6-3-3-3</th> <th style="text-align: center;">Група застосування вакцини проти вітряної віспи, виготовленої з використанням процесу 9-6-6-6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом</td> <td style="text-align: center;">291</td> <td style="text-align: center;">291</td> </tr> <tr> <td>Хлопчики (у віці з 12 місяців до 12 років)</td> <td style="text-align: center;">162</td> <td style="text-align: center;">145</td> </tr> <tr> <td>Дівчатка (у віці з 12 місяців до 12 років)</td> <td style="text-align: center;">129</td> <td style="text-align: center;">146</td> </tr> <tr> <td>ЗАВЕРШИЛИ: ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом</td> <td style="text-align: center;">289</td> <td style="text-align: center;">287</td> </tr> <tr> <td>Клінічні побічні реакції</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>Інше (втрачені для подальшого спостереження)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> </tbody> </table>			Група застосування вакцини проти вітряної віспи, виготовленої з використанням процесу 6-3-3-3	Група застосування вакцини проти вітряної віспи, виготовленої з використанням процесу 9-6-6-6	БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	291	291	Хлопчики (у віці з 12 місяців до 12 років)	162	145	Дівчатка (у віці з 12 місяців до 12 років)	129	146	ЗАВЕРШИЛИ: ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом	289	287	Клінічні побічні реакції	2	4	Інше (втрачені для подальшого спостереження)	0	0		2	4
	Група застосування вакцини проти вітряної віспи, виготовленої з використанням процесу 6-3-3-3	Група застосування вакцини проти вітряної віспи, виготовленої з використанням процесу 9-6-6-6																								
БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	291	291																								
Хлопчики (у віці з 12 місяців до 12 років)	162	145																								
Дівчатка (у віці з 12 місяців до 12 років)	129	146																								
ЗАВЕРШИЛИ: ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом	289	287																								
Клінічні побічні реакції	2	4																								
Інше (втрачені для подальшого спостереження)	0	0																								
	2	4																								
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	(1) Порівняти імунну відповідь між суб'єктами, які отримували вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 9-6-6-6 та тими, хто отримував вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 6-3-3-3. (2) Порівняти генералізовані вітряноподібні висипання від 0 до 42 днів після вакцинації суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 9-6-6-6, та тих, хто отримував вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 6-3-3-3. (Примітка: Ця мета не була зазначена в оригінальному протоколі.)																									
11. Дизайн клінічного випробування	Це було власне подвійне сліпе, рандомізоване, багатоцентрове (три центри) дослідження.																									
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 1 до 12 років; відсутність гіперчутливості до неоміцину; відсутність попередньої																									

	<p>вакцинації вакциною проти вітряної віспи або кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи; відсутність імуноглобуліну або препаратів крові протягом 3 місяців (90 днів) до або протягом 2 місяців (60 днів) після цього дослідження вакцини; відсутність нещодавніх контактів з випадками захворювання на вітряну віспу або оперізуючий лишай у родині, дитячому садку або школі (<21 день); відсутність вітряної віспи або оперізуючого лишая в анамнезі; відсутність імунних порушень або дефіциту, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, включаючи такі, що виникають в результаті кортикостероїдів або іншої імунодепресивної терапії; відсутність судом в анамнезі; відсутність недавньої (<72 години) історії хвороби з підвищенням температури (> 101 °F, в ротовій порожнині) або основних медичних проблем; відсутність медичного стану, який, на думку дослідника, міг би перешкоджати оцінці цілей дослідження; відсутність інактивованої вакцини протягом 14 днів до вакцинації досліджуваною вакциною або передбачається введення протягом 42 днів після цього; не застосовувалися жодні інші живі вакцини протягом 30 днів до вакцинації досліджуваною вакциною або не передбачається вводити протягом 42 днів після цього.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк), вироблену з використанням процесу 6-3-3-3 Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк), вироблену з використанням процесу 9-6-6-6 Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
15. Супутня терапія	Немає
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Дослідницькі лабораторії Мерк (MRL) визначали сироваткові концентрації імуноглобуліну G (IgG) проти вірусу вітряної віспи (VZV) шляхом ферментного імуносорбентного аналізу на основі глікопротеїну VZV (gpELISA). Інтерес представляли відсоток пацієнтів у кожній групі лікування, які проводили сероконверсію (коефіцієнти сероконверсії [SCR]), середні геометричні титри (GMT) та відсоток, у яких розвинувся титр антитіл до VZV ≥ 5 gpELISA через 6 тижнів після вакцинації.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Оцінювали частоту генералізованих вітряноподібних висипань та інших системних побічних ефектів (ПЕ), ПЕ на місці ін'єкції та температура (≥ 102 °F, пероральний еквівалент) від 0 до 42 днів після вакцинації. Першочергове значення мали показники ПЕ, про які повідомляло $\geq 1\%$ випробовуваних.</p>
18. Статистичні методи	<p>Первинні аналізи імуногенності проводили з використанням методу, що відповідає протоколу, і обмежувались тими, хто спочатку був серонегативним. Два основні результати змінними для оцінки імуногенності були: (1) частка суб'єктів з сероконверсією (SCR), та (2) GMT. Рівні SCR через 6 тижнів порівнювали за допомогою статистичного</p>

	<p>тесту на ненульову різницю пропорцій, стратифікуючи за дослідницьким центром. GMT через 6 тижнів порівнювали за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) включаючи ефекти для дослідницького центру та групи лікування. Відхилення (0,025) нульової гіпотези про клінічно важливу різницю (10 відсоткових пунктів для SCR та двократно для GMT) або більше дозволили зробити висновок про схожість груп лікування. Потрібен був успіх для обох кінцевих точок, і, отже, не було зроблено коригування кратності загальної частоти помилок $\alpha = 0,025$ (однобічний).</p> <p>Дослідження мало 96% сили для виключення 10 процентних пунктів нижчого показника SCR та > 99% сили, щоб виключити вдвічі нижчий GMT у групі застосування вакцини проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 6-3-3-3, порівняно з процесом 9-6-6-6.</p> <p>Припускаючи незалежність кінцевих точок, загальна сила цього дослідження була 96%. Вторинна кінцева точка імуногенності - частка суб'єктів, у яких розвинувся титр антитіл до VZV ≥ 5 одиниць gpELISA (не вказано в оригінальному протоколі). Ця кінцева точка була додана, оскільки було показано, що відсоток суб'єктів, які досягли титру антитіл до VZV ≥ 5 одиниць gpELISA, наближається до відсотка захищеності у довгострокових подальших дослідженнях. Статистичний аналіз вищезазначених кінцевих точок імуногенності також проводили для всіх суб'єктів із оцінюваними показниками серологічного аналізу через 6 тижнів.</p> <p>Усі суб'єкти, які завершили дослідження, внесли свій вклад в аналіз безпеки. Первинна гіпотеза безпеки стверджувала, що у суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 6-3-3-3, у <4 рази частіше розвиваються генералізовані вітряноподібні висипання за період від 0 до 42 днів після вакцинації, ніж у тих, хто отримував вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 9-6-6-6. Цей параметр безпеки порівнювали із використанням відносного ризику захворюваності між 2 групами лікування. Це дослідження мало 88% потужності, щоб показати верхню межу довірчого інтервалу щодо відносного ризику <4; тобто, ризик висипу у групі вакцинованих вакциною проти вітряної віспи, виробленою з використанням процесу 6-3-3-3, був не більше ніж у чотири рази більше ризику висипань, подібних до вітряної віспи, у групі вакцинованих проти вітряної віспи 9-6-6-6. Інші параметри безпеки включали місцеві та системні побічні ефекти, про які повідомляли щонайменше 1% пацієнтів будь-якої групи лікування та температури (≥ 102 °F, у ротовій порожнині) за період від 0 до 42 днів після вакцинації. Ці параметри безпеки порівнювали за допомогою точного тесту Фішера.</p>				
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові діти віком від 1 до 12 років.</p> <table border="1" data-bbox="667 1966 1204 2029"> <thead> <tr> <th data-bbox="667 1966 938 1995">Вік</th> <th data-bbox="938 1966 1204 1995">Від 1 до 12 років</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="667 1995 938 2029">Кількість досліджуваних</td> <td data-bbox="938 1995 1204 2029">582</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 1 до 12 років	Кількість досліджуваних	582
Вік	Від 1 до 12 років				
Кількість досліджуваних	582				

	Чоловіки	Жінки																													
	307	275																													
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність: Рівні SCR через 6 тижнів після вакцинації для суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 6-3-3-3 (100,0%), були подібними (на <10 процентних пунктів нижче) рівням SCR через 6 тижнів після вакцинації для суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 9-6-6-6 (99,5%, $p \leq 0,025$). Значення GMT через 6 тижнів після вакцинації для суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 6-3-3-3 (GMT=12,1) були подібними (менш ніж удвічі нижче) значенням GMT через 6 тижнів після вакцинації для суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 9-6-6-6 (GMT = 9,2; $p \leq 0,025$). Розподіл GMT також був подібним для груп лікування вакциною проти вітряної віспи 6-3-3-3 та 9-6-6-6. Відсоток пацієнтів з титрами антитіл до VZV ≥ 5 одиниць grELISA для груп вакцини проти вітряної віспи, виробленої з використанням процесу 6-3-3-3 та 9-6-6-6 становив 88,5% та 77,6% відповідно. Не було зазначено визначених критеріїв подібності, але було очевидно, що вакцина проти вітряної віспи, виготовлена з використанням процесу 6-3-3-3, була принаймні настільки ж імуногенною, як і вакцина, виготовлена з використанням процесу 9-6-6-6, оскільки нижня межа 95% довірчого інтервалу різниці (6-3-3-3 мінус 9-6-6-6) була вище 0.</p>																														
21. Результати безпеки	<p>Безпека: Групи, які отримували вакцину проти вітряної віспи, вироблену з використанням процесу 6-3-3-3 та 9-6-6-6 порівнювали щодо пропорцій пацієнтів із будь-якими системними ПЕ та будь-якими ПЕ на місці ін'єкції протягом 42-денного періоду після вакцинації, результати наведені у наступній таблиці:</p> <p>Кількість (%) пацієнтів із системними клінічними побічними ефектами на місці ін'єкції (частота захворювання $\geq 1\%$ в одній або декількох групах лікування) - дні від 0 до 42 після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Група</th> </tr> <tr> <th>Вакцина проти вітряної віспи, вироблена з використанням процесу 6-3-3-3 (N=291) n(%)</th> <th>Вакцина проти вітряної віспи, вироблена з використанням процесу 9-6-6-6 (N=291) n(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Досліджувані, які були доступні до подальшого спостереження</td> <td>289</td> <td>288†</td> </tr> <tr> <td>Досліджувані з одним або більше системних побічних ефектів</td> <td>135 (46,7)</td> <td>143 (49,7)</td> </tr> <tr> <td>Організм в цілому</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Не зазначені</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Астенія/втома</td> <td>1 (0,3) [1]</td> <td>5 (1,7) [4]</td> </tr> <tr> <td>Лихоманка</td> <td>59 (20,4) [25]</td> <td>48 (16,7) [14]</td> </tr> <tr> <td>Інфекція, вірусна</td> <td>3 (1,0) [1]</td> <td>5 (1,7) --</td> </tr> <tr> <td>Біль, абдомінальний</td> <td>3 (1,0) [3]</td> <td>9 (3,1) --</td> </tr> </tbody> </table>			Група		Вакцина проти вітряної віспи, вироблена з використанням процесу 6-3-3-3 (N=291) n(%)	Вакцина проти вітряної віспи, вироблена з використанням процесу 9-6-6-6 (N=291) n(%)	Досліджувані, які були доступні до подальшого спостереження	289	288†	Досліджувані з одним або більше системних побічних ефектів	135 (46,7)	143 (49,7)	Організм в цілому			Не зазначені			Астенія/втома	1 (0,3) [1]	5 (1,7) [4]	Лихоманка	59 (20,4) [25]	48 (16,7) [14]	Інфекція, вірусна	3 (1,0) [1]	5 (1,7) --	Біль, абдомінальний	3 (1,0) [3]	9 (3,1) --
	Група																														
	Вакцина проти вітряної віспи, вироблена з використанням процесу 6-3-3-3 (N=291) n(%)	Вакцина проти вітряної віспи, вироблена з використанням процесу 9-6-6-6 (N=291) n(%)																													
Досліджувані, які були доступні до подальшого спостереження	289	288†																													
Досліджувані з одним або більше системних побічних ефектів	135 (46,7)	143 (49,7)																													
Організм в цілому																															
Не зазначені																															
Астенія/втома	1 (0,3) [1]	5 (1,7) [4]																													
Лихоманка	59 (20,4) [25]	48 (16,7) [14]																													
Інфекція, вірусна	3 (1,0) [1]	5 (1,7) --																													
Біль, абдомінальний	3 (1,0) [3]	9 (3,1) --																													

Травма	1 (0,3) --	3 (1,0) --
Травна система		
Анорексія	4 (1,4) [4]	4 (1,4) [4]
Діарея	8 (2,8) --	8 (2,8) --
Гастроентерит	2 (0,7) --	6 (2,1) [1]
Гастроентерит, інфекційний	0 -- --	3 (1,0) --
Блювота	6 (2,1) [4]	10 (3,5) [2]
Нервова система та психічні розлади		
Головний біль	2 (0,7) [1]	12 (4,2)* [1]
Дратівливість	3 (1,0) [2]	5 (1,7) [5]
Сонливість	3 (1,0) [2]	2 (0,7) [1]

Кількість (%) пацієнтів із системними клінічними побічними ефектами на місці ін'єкції (частота захворювання $\geq 1\%$ в одній або декількох групах лікування) - дні від 0 до 42 після вакцинації (продовж)

	Група	
	Вакцина проти вітряної віспи, вироблена з використанням процесу 6-3-3-3 (N=291) n(%)	Вакцина проти вітряної віспи, вироблена з використанням процесу 9-6-6-6 (N=291) n(%)
Дихальна система		
Кашель	30 (10,4) [4]	23 (8,0) [2]
Респіраторна інфекція верхніх дихальних шляхів	39 (13,5) [5]	34 (11,8) [4]
Фарингіт	14 (4,8) --	18 (6,3) [1]
Ринорея	25 (8,7) [3]	23 (8,0) [3]
Тонзиліт	2 (0,7) --	4 (1,4) --
Шкіра та шкірні покриви		
Висип	7 (2,4) [4]	7 (2,4) [2]
Висип, подібний до вітряної віспи	3 (1,0) [3]	5 (1,7) [5]
Кропив'янка	0 --	4 (1,4) [1]
Органи почуттів		
Кон'юнктивіт	1 (0,3) [1]	3 (1,0) --
Досліджувані з одним або більше побічних ефектів у місці ін'єкції	38 (13,1) --	47 (16,3) --
Місце ін'єкції		
Еритема	6 (2,1) [6]	7 (2,4) [6]
Біль	3 (1,0) [3]	4 (1,4) [4]
Біль/болочість	24 (8,3) [24]	30 (10,4) [30]
Набряк	6 (2,1) [5]	12 (4,2) [11]

Відсотки обчислюються без урахування кількості пацієнтів, які проходили спостереження після вакцинації.

* Група, яка отримувала вакцину проти вітряної віспи, яка виготовлена із застосуванням процесу 9-6-6-6, мала значно вищий показник, ніж група, яка отримувала вакцину проти вітряної віспи, яка виготовлена із застосуванням процесу 6-3-3-3 ($p=0,007$). За великої кількості статистичних порівнянь, які проводились, ця різниця могла відбутися лише випадково.

Суб'єкт міг мати більше одного клінічного побічного ефекту. Суб'єкти з декількома клінічними побічними ефектами враховуються лише один раз у загальних підсумках.

Множинні випадки одного і того ж побічного ефекту для суб'єкта враховуються лише один раз.

[] Посилається на кількість суб'єктів з побічними ефектами, які дослідник оцінював як можливо, ймовірно, або, безумовно, пов'язані з вакциною.


† Рандомізаційний номер (AN) 0605 не вважався як той, що завершив дослідження, оскільки він не повернувся для подальшого візиту. Однак, оскільки дані про безпеку були отримані по телефону, ця тема була включена до аналізу з питань безпеки.

Один суб'єкт, який входив до групи лікування вакциною проти вітряної віспи 6-3-3-3, розробив системний серологічно підтверджений висип від вітряної віспи.

Повідомлялося про один серйозний побічний ефект (СПЕ) (генералізовані судоми), який, як визначив дослідник, не був

	пов'язаний з досліджуваною вакциною. Жоден суб'єкт не припинив участь у дослідженні з будь-яких міркувань безпеки або не помер під час дослідження.
22. Висновок (заключення)	<p>Висновки цього дослідження такі: (1) Імунна відповідь у суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, яка виготовлена із застосуванням процесу 6-3-3-3, схожа на реакцію у суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, яка виготовлена із застосуванням процесу 9-6-6-6 щодо показників сероконверсії та середніх геометричних титрів. (2) Імунна відповідь у суб'єктів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, яка виготовлена із застосуванням процесу 6-3-3-3, схожа на реакцію пацієнтів, які отримували вакцину проти вітряної віспи, яка виготовлена із застосуванням процесу 9-6-6-6, щодо пропорцій суб'єктів з титрами антитіл VZV IgG ≥ 5 gpELISA одиниць. (3) Частка пацієнтів, які повідомляли про генералізовані вітряноподібні висипання від 0 до 42 днів після вакцинації в групах, лікування 6-3-3-3 або 9-6-6-6 вакцин проти вітряної віспи, є подібними. (4) Вакцини проти вітряної віспи, виготовлені із застосуванням процесу 6-3-3-3 та 9-6-6-6, як правило, добре переносяться. (5) Профілі безпеки та переносимості, як правило, подібні між групами лікування вакциною проти вітряної віспи, виготовлені із застосуванням процесу 6-3-3-3 та 9-6-6-6.</p>

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


 (підпис)
 Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
 (П.І.Б)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка безпеки, переносимості та імуногенності вакцини ВАРІВАКС™ у здорових дітей з Тайваню (дослідження, що не виконується в США) Протокол № 038
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	1996 - 1997
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайвань
9. Кількість досліджуваних	110
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити безпеку та переносимість застосування ВАРІВАКС™ [вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк)] у дітей з Тайваню віком від 12 місяців до 12 років. 2. Оцінити рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) у досліджених з Тайваню, які отримували вакцину ВАРІВАКС™.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове, рандомізоване дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 12 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи; відсутність попередньої вакцинації вакциною проти вітряної віспи; відсутність відомих випадків вітряної віспи у родині, дитячому садку чи школі (<14 днів); відсутність відомої гіперчутливості до будь-якого з компонентів вакцини; не застосовували імуноглобуліни або препарати крові за 5 місяців до або протягом 3 місяців після вступу в дослідження; відсутність імунних порушень або дефіциту, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, включаючи такі, що виникають в результаті кортикостероїдів або інших імунодепресивних препаратів; відсутність анафілактичних та інших негайних реакцій в анамнезі (наприклад, кропив'янка, набряк рота та горла, утруднене дихання, гіпотонія або шок після прийому яєць); відсутність судом а анамнезі; відсутність недавньої (<72 годин) хвороби з підвищенням температури [≥ 101 °F ($\geq 38,3$ °C), в ротовій порожнині] або фонових медичних проблем; не застосовувалась жодна інша жива вакцина, яка не вводиться протягом 30 днів до та 85 днів після вступу в

	дослідження; не застосовувалась жодна інша інактивована вакцина протягом 14 днів до та 85 днів після вступу в дослідження; і відсутні інші медичні стани, які б, на думку дослідника, може перешкоджати оцінці цілей дослідження.																																																						
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк) Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл																																																						
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З																																																						
15. Супутня терапія	Немає																																																						
16. Критерії оцінки ефективності	Титр антитіл до вітряної віспи, виміряний за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA), у день вакцинації (день 0 для групи А або день 43 для групи В) та 6 тижнів після вакцинації (день 42 для групи А або день 85 для групи В).																																																						
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом двох послідовних 42-денних періодів, одного періоду після застосування ВАРІВАКС™ та одного періоду, в якому не була введена вакцина.																																																						
18. Статистичні методи	Оцінки імуногенності були зведені з двобічними 95% довірчими інтервалами.																																																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти у віці від 12 місяців до 12 років. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Вік</th> <th>Від 12 до 23 місяців</th> <th>Від 2 до 4 років</th> <th>Від 5 до 12 років</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>11</td> <td>68</td> <td>31</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>59</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	11	68	31	Чоловіки	Жінки	59	51																																										
Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																																																				
Кількість досліджуваних	11	68	31																																																				
Чоловіки	Жінки																																																						
59	51																																																						
20. Результати ефективності	<p>Рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу gpELISA з 95% довірчими інтервалами (ДІ) у спочатку серонегативних суб'єктів через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Група</th> <th>Рівень сероконверсії (95% ДІ)</th> <th>GMT (95% ДІ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>100% (89,7%, 100%) (34/34)</td> <td>11,0 (8,6, 14,2)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>100% (90,3%, 100%) (36/36)</td> <td>19,7 (14,8, 26,2)</td> </tr> </tbody> </table>	Група	Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	A	100% (89,7%, 100%) (34/34)	11,0 (8,6, 14,2)	B	100% (90,3%, 100%) (36/36)	19,7 (14,8, 26,2)																																													
Група	Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)																																																					
A	100% (89,7%, 100%) (34/34)	11,0 (8,6, 14,2)																																																					
B	100% (90,3%, 100%) (36/36)	19,7 (14,8, 26,2)																																																					
21. Результати безпеки	<p>Клінічні дані (скарги, які виникли в будь-який часовий період</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Скарга</th> <th colspan="2">Група А</th> <th colspan="2">Група В</th> </tr> <tr> <th>Період вакцинації (День 0 – День 42)</th> <th>Період без вакцинації (День 43 – День 85)</th> <th>Період вакцинації (День 43 – День 85)</th> <th>Період без вакцинації (День 0 – День 42)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>23,2% (13/56)</td> <td>немає даних</td> <td>11,1% (6/54)</td> <td>немає даних</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/56)</td> <td>немає даних</td> <td>0% (0/54)</td> <td>немає даних</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>1,8% (1/56)</td> <td>0% (0/55)</td> <td>3,7% (2/54)</td> <td>0% (0/54)</td> </tr> <tr> <td>Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині</td> <td>12,5% (7/56)</td> <td>18,2% (10/55)+</td> <td>18,5% (10/54)</td> <td>5,6% (3/54)</td> </tr> <tr> <td>Інші скарги:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Висип, не подібний до вітряної віспи</td> <td>7,1% (4/56)</td> <td>0% (0/55)</td> <td>5,6% (3/54)</td> <td>5,6% (3/54)</td> </tr> <tr> <td>Абдомінальний біль</td> <td>0% (0/56)</td> <td>1,8% (0/55)</td> <td>5,6% (3/54)</td> <td>1,9% (1/54)</td> </tr> <tr> <td>Здуття живота</td> <td>0% (0/56)</td> <td>1,8% (0/55)</td> <td>0% (0/54)</td> <td>0% (0/54)</td> </tr> <tr> <td>Астма</td> <td>0% (0/56)</td> <td>0% (0/55)</td> <td>0% (0/54)</td> <td>1,9% (1/54)</td> </tr> </tbody> </table>	Скарга	Група А		Група В		Період вакцинації (День 0 – День 42)	Період без вакцинації (День 43 – День 85)	Період вакцинації (День 43 – День 85)	Період без вакцинації (День 0 – День 42)	Реакції на місці ін'єкції	23,2% (13/56)	немає даних	11,1% (6/54)	немає даних	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/56)	немає даних	0% (0/54)	немає даних	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	1,8% (1/56)	0% (0/55)	3,7% (2/54)	0% (0/54)	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	12,5% (7/56)	18,2% (10/55)+	18,5% (10/54)	5,6% (3/54)	Інші скарги:					Висип, не подібний до вітряної віспи	7,1% (4/56)	0% (0/55)	5,6% (3/54)	5,6% (3/54)	Абдомінальний біль	0% (0/56)	1,8% (0/55)	5,6% (3/54)	1,9% (1/54)	Здуття живота	0% (0/56)	1,8% (0/55)	0% (0/54)	0% (0/54)	Астма	0% (0/56)	0% (0/55)	0% (0/54)	1,9% (1/54)
Скарга	Група А		Група В																																																				
	Період вакцинації (День 0 – День 42)	Період без вакцинації (День 43 – День 85)	Період вакцинації (День 43 – День 85)	Період без вакцинації (День 0 – День 42)																																																			
Реакції на місці ін'єкції	23,2% (13/56)	немає даних	11,1% (6/54)	немає даних																																																			
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/56)	немає даних	0% (0/54)	немає даних																																																			
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	1,8% (1/56)	0% (0/55)	3,7% (2/54)	0% (0/54)																																																			
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	12,5% (7/56)	18,2% (10/55)+	18,5% (10/54)	5,6% (3/54)																																																			
Інші скарги:																																																							
Висип, не подібний до вітряної віспи	7,1% (4/56)	0% (0/55)	5,6% (3/54)	5,6% (3/54)																																																			
Абдомінальний біль	0% (0/56)	1,8% (0/55)	5,6% (3/54)	1,9% (1/54)																																																			
Здуття живота	0% (0/56)	1,8% (0/55)	0% (0/54)	0% (0/54)																																																			
Астма	0% (0/56)	0% (0/55)	0% (0/54)	1,9% (1/54)																																																			

	Порушення з боку язика	0% (0/56)	0% (0/55)	0% (0/54)	1,9% (1/54)
	Застуда	17,9% (10/56)	9,1% (5/55)	14,8% (8/54)	0% (0/54)
	Кашель	8,9% (5/56)	41,8% (23/55)	11,1% (6/54)	53,7% (29/54)
	Діарея	3,6% (2/56)	9,1% (5/55)	1,9% (1/54)	16,7% (9/54)
	Середній отит	3,6% (2/56)	5,5% (3/55)	0% (0/54)	0% (0/54)
	Рінорея	8,9% (5/56)	54,5% (30/55)	7,4% (4/54)	74,1% (40/54)
	Синусит	0% (0/56)	0% (0/55)	0% (0/54)	1,9% (1/54)
	Нежить	0% (0/56)	3,6% (2/55)	0% (0/54)	3,7% (2/54)
	Біль у горлі	0% (0/56)	1,8% (1/55)	0% (0/54)	1,9% (1/54)
	Дерматомікоз, не місце ін'єкції	1,8% (1/56)	0% (0/55)	0% (0/54)	0% (0/54)
	Гострий тонзиліт	1,8% (1/56)	0% (0/55)	1,9% (1/54)	0% (0/54)
	Носова кровотеча	0% (0/56)	1,8% (1/55)	0% (0/54)	0% (0/54)
	Гастроентерит	0% (0/56)	1,8% (1/55)	0% (0/54)	0% (0/54)
	Укус комахи (почервоніння, набряк)	0% (0/56)	1,8% (1/55)	0% (0/54)	1,9% (1/54)
	Закладеність носа	3,6% (2/56)	7,3% (4/55)	1,9% (1/54)	1,9% (1/54)
	Петехії	1,8% (1/56)	0% (0/55)	0% (0/54)	0% (0/54)
	Фарингіт	0% (0/56)	1,8% (1/55)	1,9% (1/54)	0% (0/54)
	Пневмонія	0% (0/56)	1,8% (1/55)	0% (0/54)	0% (0/54)
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	5,4% (3/56)	0% (0/55)	1,9% (1/54)	0% (0/54)
	Блювота	7,1% (4/56)	20,0% (11/55)	7,4% (4/54)	14,8% (8/54)
	†Три (3) досліджуваних не вимірювали температуру термометром, температуру визначали на дотик				
	Повідомлялося про один (1) серйозний побічний ефект, пов'язаний з вакцинацією (група А). Випробовуваного госпіталізували з приводу пневмонії протягом 4 днів впродовж періоду, в який не вводили вакцину. Хворий одужав. Дослідник не вважав цей побічний ефект, як пов'язаний з вакциною. У цьому дослідженні не повідомлялося про випадки вітряної віспи або оперізуючого лишая.				
22. Висновок (заключення)	1. Вакцина була високо імуногенною у дітей у цьому дослідженні. 2. Вакцина, як правило, добре переносилася.				

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)


 (підпис)

Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
 (П.І.Б)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС		
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія		
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США		
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека, переносимість та імуногенність одночасних ін'єкцій в окремих місцях М-М- R^{TM} II (жива вакцина проти кору, паротиту та вірусу краснухи), ВАРІВАКС $^{\text{TM}}$ [Вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк)] та TETRAMUNE $^{\text{TM}}$ (Вакцина проти дифтерії, правця, кашлюку адсорбована, інфекцій, викликаних <i>Haemophilus influenzae type b</i> , кон'югована) у здорових дітей у порівнянні з одночасними ін'єкціями М-М- R^{TM} II та TETRAMUNE $^{\text{TM}}$, що відбувалися через 6 тижнів після застосування вакцини ВАРІВАКС $^{\text{TM}}$. Протокол № 033 (Дослідження № 1134)		
6. Фаза клінічного випробування	III		
7. Період проведення клінічного випробування	з 1994 по 2004 рік		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	Група	Схема вакцинації	Кількість вакцинованих (N=609)
		День 0 (Візит 1)	День 42 (Візит 2)
	A	М-М- R^{TM} II, TETRAMUNE $^{\text{TM}}$ і вакцина проти вітряної віспи	--
	B	М-М- R^{TM} II і TETRAMUNE $^{\text{TM}}$	Вакцина проти вітряної віспи
			305
			304
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Порівняти одночасне введення вакцин проти вітряної віспи, М-М-R^{TM} II та TETRAMUNE$^{\text{TM}}$ у різних місцях, та одночасне введення вакцин М-М-R^{TM} II та TETRAMUNE$^{\text{TM}}$, і через 6 тижнів вакцини проти вітряної віспи щодо рівнів сероконверсії та GMT через 6 тижнів до кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи; показники GMT відповіді антитіл на дифтерійний та правцевий токсини та кашлюк через 6 тижнів; і GMT та % > 1,0 мкг/мл відповіді антитіл на кон'юговану вакцину проти інфекцій, викликаних <i>Haemophilus influenzae type b</i> (Hib) через 6 тижнів.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість вакцини проти вітряної віспи, вакцин М-М-R^{TM} II та TETRAMUNE$^{\text{TM}}$, що вводяться одночасно в різних місцях, у порівнянні з вакцинами М-М-R^{TM} II та TETRAMUNE$^{\text{TM}}$, що вводяться одночасно з подальшим введенням вакцини проти вітряної віспи через 6 тижнів.</p> <p>3. Оцінити персистенцію антитіл до всіх 4-х вірусних</p>		

	компонентів та 4-х бактеріальних компонентів після вакцинації вакциною проти вітряної віспи, M-M-R™ II та TETRAMUNE™ протягом 1 року, а потім для вітряної віспи щорічно впродовж 10 років після вакцинації; та оцінити рівень прориву вірусу вітряної віспи, використовуючи як активне, так і пасивне спостереження.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване одноцентрове дослідження (у 6 центрах), в якому дітям було призначено по 1 ін'єкції кожної вакцини M-M-R™ II, TETRAMUNE™ та проти вітряної віспи, одночасно в окремих місцях, у порівнянні з одночасним застосуванням M-M-R™ II та TETRAMUNE™ на окремих ділянках, і через 6 тижнів вакцини проти вітряної віспи.
12. Основні критерії включення	Здорові діти у віці від 12 місяців до 23 місяців, які отримали 3 первинні вакцини проти дифтерії, кашлюку та правця (АКДС), починаючи з 2-місячного віку, та повну серію первинної імунізації однією з ліцензованих кон'югованих вакцин Ніб починаючи з 2-місячного віку; негативний анамнез вітряної віспи, кору, паротиту, краснухи, хвороби Ніб, кашлюку, дифтерії або правця; відсутність попередньої вакцинації будь-якою вакциною проти кору, паротиту, краснухи чи вітряної віспи в одновалентній або комбінованій формі; відсутність недавнього контакту (<1 місяць до початку дослідження) з хворими на кір, епідемічний паротит, краснуху, вітряну віспу, оперізуючий лишай, дифтерію, кашлюк або інвазивну хворобу Ніб; відсутність гіперчутливості до будь-якого з компонентів вакцин, включаючи неоміцин та тимерозал (похідне ртуті); відсутність анафілактичних та інших негайних реакцій в анамнезі (наприклад, кропив'янка, набряк рота та горла, утруднене дихання, гіпотонія чи шок) після прийому яєць; відсутність анамнезу негайної анафілактичної реакції, пов'язаної з попередньою дозою будь-якої з вакцин; відсутність в анамнезі енцефалопатії після попередньої дози будь-якої з вакцин; відсутність будь-якого типу неврологічних симптомів або ознак, включаючи одну або кілька судом після попереднього введення протокольних вакцин; відсутність відомого або підозрюваного захворювання імунної системи або отримання імунодепресивної терапії; не застосовувалась жодна інша інактивована вакцина (АКДС, Ніб тощо), що вводилася протягом 2 тижнів до отримання цієї вакцини або не планується протягом 1 місяця після цього; не застосовувалась жодна інша жива вакцина протягом 30 днів до та 30 днів після цієї вакцини; відсутність недавніх (<72 годин до початку дослідження) фебрильних захворювань [ректальна температура > 101,3 °F (38,3 °C)]; відсутність надходження препаратів крові, включаючи імуноглобулін, за 3 місяці до або запланованих протягом 2 місяців після вакцинації; відсутність особистої історії захворювання судом; відсутність затримки розвитку або неврологічного розладу або розвитку неврологічних станів в анамнезі; відсутність хронічних основних медичних або хірургічних

	захворювань, таких як вроджені порушення метаболізму, затримка розвитку або серйозні хірургічні стани новонароджених; відсутність інших протипоказань для застосування M-M-R™ II або TETRAMUNE™; а також жодних інших протипоказань чи медичного стану, які, на думку дослідника, могли б заважати оцінці дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вірусу вітряної віспи Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл M-M-R™ II Спосіб застосування: Підшкірний Дозування: 0,5 мл TETRAMUNE™ Спосіб застосування: Внутрішньом'язовий Дозування: 0,5 мл 1 ін'єкція M-M-R™ II, TETRAMUNE™ та вакцини проти вітряної віспи у День 0
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вірусу вітряної віспи Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл M-M-R™ II Спосіб застосування: Підшкірний Дозування: 0,5 мл TETRAMUNE™ Спосіб застосування: Внутрішньом'язовий Дозування: 0,5 мл 1 ін'єкція M-M-R™ II, TETRAMUNE™ у День 0 та 1 ін'єкція вакцини проти вітряної віспи у День 42
15. Супутня терапія	Немає
16. Критерії оцінки ефективності	Антитіла до кору, епідемічного паротиту та краснухи за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА); антитіла до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA); відповіді Hib (анти-PRP) за допомогою радіоімунологічного аналізу (RIA); антитіла до <i>Bordetella pertussis</i> методом лімфопроліферативного (LPF) ІФА, ІФА з визначенням фімбріального гемаглютиніну (FHA), мікроаглютинації та нейтралізації клітин яєчників китайського хом'ячка (СНО); правцевий токсин методом ІФА; та дифтерійний токсин за допомогою аналізу захисту клітин Vero перед вакцинацією, через 6 тижнів після кожної вакцинації та щорічно впродовж 10 років після вакцинації.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після кожної вакцинації.
18. Статистичні методи	Імуногенність оцінювали «за протоколом» для первинного аналізу. Відповіді антитіл порівнювали між групами А та В для кожного компонента кожної даної вакцини. Загалом було проаналізовано 16 кінцевих точок первинної імуногенності для вирішення основної мети дослідження. Схожість 2 груп вакцинації для кожного компонента оцінювали шляхом перевірки нульової гіпотези про заздалегідь визначену клінічно важливу різницю або більшу (різниця 7,5 процентних пунктів для коефіцієнтів

сероконверсії 6-го тижня (SCR) для кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи; 1,5-кратна різниця для GMT 6 тижня для всіх антигенів; і різниця 7,5 процентних пунктів для% титру antiPRP > 1,0 мкг / мл). Значне значення р (одностороннє, ≤0,025) мало призвести до висновку, що група А була подібною до групи В, тобто була виключена така велика різниця, як клінічно важлива різниця. Це відповідає нижній межі двостороннього 95% ДІ на різницю в SCR або% > 1,0 мкг / мл анти-PRP / мл, що перевищує -7,5 процентних пунктів, або на різницю кратності GMT більше, ніж 0,67 (тобто, 1 / 1,5). Безпеку оцінювали шляхом порівняння частоти побічних ефектів (ПЕ), місцевих реакцій у місці ін'єкції та підвищення температури ≥10 °F, перорально, для обох груп лікування, де нульова гіпотеза не мала різниці. Резюме з безпеки було зосереджено на порівнянні вакцин проти М-М-Р™ II, TETRAMUNE™ та вітряної віспи (група А) та М-М-Р™ II та TETRAMUNE™ (візит 1 групи В); та М-М-Р™ II, TETRAMUNE™ та вакцина проти вітряної віспи (група А) проти вакцини проти вітряної віспи (відвідування 2 групи В). Значне значення р (двостороннє, ≤ 0,050) означало наявність статистичної різниці, але не обов'язково клінічно важливої різниці. Основним напрямком аналізу безпеки була оцінка тенденцій.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові діти віком від 12 до 23 місяців.

Вік	Від 11 до 23 місяців
Кількість досліджуваних	609
Чоловіки	Жінки
321	288

20. Результати ефективності

Імуногенність:
Рівні сероконверсії (SCR) та середній геометричний титр (GMT) до кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації у спочатку серонегативних суб'єктів – аналіз за протоколом

Вірусний компонент (кількісний аналіз)	Група А М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ + вакцина проти вітряної віспи одночасно		Група В М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ одночасно та вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 тижнів		Пропорційна різниця у SCR (Група А – Група В) 95% ДІ	Кратна різниця у GMT (Група А/Група В) 95% ДІ	р-значення†	р-значення‡
	SCR	GMT	SCR	GMT				
Кір (ІФА) ^{b,c}	97,6% (247/253)	134,5	99,1% (226/228)	131,1	-1,1% (-3,3%, 1,0%)	1,02 (0,89, 1,18)	<0,001	<0,001
Паротит (ІФА) ^{b,c}	98,4% (239/243)	53,1	100% (216/216)	>54,9†	-1,8% (-3,6%, 0,0%)	0,97 (0,80, 1,17)	<0,001	<0,001
Краснуха (ІФА) ^{b,c}	99,2% (250/252)	206,6	97,3% (220/226)	191,3	2,3% (-0,7%, 5,3%)	1,08 (0,94, 1,25)	<0,001	<0,001
Вітряна віспа (gpELISA) ^{a,b}	98,6% (218/221)	10,5	99,6% (227/228)	14,5	-1,1% (-2,9%, 0,7%)	0,74 (0,63, 0,87)	<0,001	0,089

ДІ=довірчі інтервали
Показники та 95% ДІ різниці у пропорції та кратні різниці розраховували на моделі статистичного аналізу з урахуванням досліджуваного центру.
†р-значення ≤0,025 передбачає, що Група А подібна Групі В. Це відповідає нижній межі 95% ДІ кратної різниці у GMT вище 0,67 (1/1,5) та нижній межі 95% ДІ

різниці SCR вище -7,5 процентних балів.
 а Не продемонстрували подібності GMT через 6 тижнів у Групі А та Групі В ($p > 0,025$).
 б Значні докази подібності для SCR через 6 тижнів у Групі А (різниця не більше 7,5 процентних балів) та Групі В ($p \leq 0,025$).
 с Значні докази подібності для GMT через 6 тижнів у Групі А (різниця не більше ніж у 1,5 разів) та Групі В ($p \leq 0,025$).
 † Один (1) або більше досліджуваних мали проміжний титр.

Пропорція досліджуваних з анти-PRP титром >1,0 мкг/мл та середній геометричний титр (GMT) для анти-PRP, дифтерії, правця, кашлюка через 6 тижнів після вакцинації (TETRAMUNE™) – аналіз за протоколом

Компонент (кількісний аналіз)	Група А				Група В				Двобічний 95% ДІ	
	№	% Анти-PRP >1,0 мкг/мл (95% ДІ)	GMT до вакцинації	GMT після вакцинації (95% ДІ)	№	% Анти-PRP >1,0 мкг/мл (95% ДІ)	GMT до вакцинації	GMT після вакцинації (95% ДІ)	Пропорційна різниця (%) у анти-PRP (>1,0 мкг/мл (Група А – Група В) 95% ДІ)	Кратна різниця у GMT (Група А/Група В) (95% ДІ)
Анти-PRP (PIA)	255	98,8% (252/255) (96,6%, 99,8%)	0,5	27,4 (22,9, 32,7)	227	98,2% (223/227) (95,5%, 99,5%)	0,5	25,6 (21,4, 30,8)	0,2% ^а (-1,8, 2,3%)	1,00 (0,89, 1,34) ^б
Дифтерія (Веро)	220	НЗ	0,1	>6,5† (5,8, 7,4)	187	НЗ	0,2	6,8 (5,9, 7,8)	НЗ	1,06 (0,90, 1,25) ^б
Правець (ІФА)	250	НЗ	0,1	0,7 (0,7, 0,8)	231	НЗ	0,1	0,8 (0,7, 0,9)	НЗ	0,94 (0,83, 1,06) ^б
Кашлюк (Мікроаглоїнація)	247	НЗ	29,3	147,7 (123,0, 177,3)	229	НЗ	27,5	158,7 (132,5, 190,0)	НЗ	†
Кашлюк (ЛПФ ІФА)	250	НЗ	17,3	161,0 (134,0, 193,6)	231	НЗ	14,5	138,6 (114,4, 167,8)	НЗ	1,02 (0,83, 1,24) ^б
Кашлюк (ФГА ІФА)	250	НЗ	3,4	7,6 (6,5, 8,9)	231	НЗ	3,0	7,0 (5,9, 8,1)	НЗ	0,98 (0,84, 1,13) ^б
Кашлюк (Нейтралізація клітин СНО)	216	НЗ	99,3	1138,4 (898,7, 1442,1)	185	НЗ	106,5	1331,1 (1049,1, 1688,9)	НЗ	0,94 (0,83, 1,06) ^б

ДІ=довірчі інтервали

Показники та 95% ДІ різниці у пропорції та кратні різниці розраховували на моделі статистичного аналізу з урахуванням досліджуваного центру та вихідного рівню.

ПРИМІТКА: р-значення $\leq 0,025$ передбачає, що Група А подібна Групі В. Це відповідає нижній межі 95% ДІ кратної різниці у GMT вище 0,67 (1/1,5) та нижній межі 95% ДІ різниці SCR вище -7,5 процентних балів.

а Значні докази <7,5 процентних балів різниці у % >1,0 мкг/мл у Групі А та Групі В ($p > 0,001$).

б Значні докази <1,5 кратної різниці GMT між Групою В та А ($p < 0,001$).

с Значні докази <1,5 кратної різниці GMT між Групою В та А ($p < 0,009$).

† Значні статистичні взаємодії між групою лікування та досліджуваним центром. Аналіз за досліджуваним центром показав подібність (зниження у <1,5 разів) у GMT між групою В та групою А у 3 з 6 центрів.

†† Один (1) або більше досліджуваних мали проміжний титр.

НЗ=не застосовується

N відповідає підгрупі досліджуваних з результатами серологічних тестів до та після вакцинації

Персистенція антитіл та середній геометричний титр (GMT) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) через 1 рік після вакцинації (М-М-Р™ II та вакцина проти вітряної віспи) у спочатку серонегативних досліджуваних, які отримали вакцину, з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації – аналіз за протоколом

Вірусний компонент	Група А		Група В	
	М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ + вакцина проти вітряної віспи одночасно (Візит 1)	М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ + вакцина проти вітряної віспи одночасно (Візит 1)	М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ одночасно (Візит 1) та вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 тижнів (Візит 2)	М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ одночасно (Візит 1) та вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 тижнів (Візит 2)
	Рівень персистенції (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	Рівень персистенції (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)
Кір (ІФА)	100% (199/199) (98,2%, 100%)	274,8 (246,8, 306,1)	100% (175/175) (97,9%, 100%)	285,7 (254,9, 320,1)
Паротит (ІФА)	99,5% (191/192) (97,1%, 100%)	55,2 (47,2, 64,6)	99,4% (163/164) (96,6%, 100%)	58,2 (49,8, 68,0)
Краснуха (ІФА)	100% (201/201) (98,2%, 100%)	115,6 (104,0, 128,4)	100% (173/173) (97,9%, 100%)	116,4 (104,4, 129,8)
Вітряна віспа (gpELISA)	100% (177/177) (97,9%, 100%)	29,6 (24,3, 36,1)	100% (179/179) (98,0%, 100%)	26,8 (22,5, 32,0)

Пропорція досліджуваних з анти-PRP титром >0,15 мкг/мл та >1,0 мкг/мл та середній геометричний титр (GMT) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) через 1 рік після вакцинації (TETRAMUNE™) – аналіз за протоколом

Група А М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ + вакцина проти вітряної віспи одночасно (Візит 1)			Група В М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ одночасно (Візит 1) та вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 тижнів (Візит 2)		
% Анти-PRP >0,15 мкг/мл (95% ДІ)	% Анти-PRP >1,0 мкг/мл (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	% Анти-PRP >0,15 мкг/мл (95% ДІ)	% Анти-PRP >1,0 мкг/мл (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)
98,6% (207/210) (95,9%, 99,7%)	79,0% (166/210) (72,9%, 84,3%)	2,5 (2,1, 3,0)	98,5% (194/197) (95,6%, 99,7%)	79,7% (157/197) (73,4%, 85,1%)	2,5 (2,1, 3,0)

Немає даних про персистенцію антитіл для дифтерії, кашлюку та правця.

21. Результати безпеки

Безпека:

Клінічні дані (з 0 до 42 дня після кожної ін'єкції)

Скарга	Група А М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ + вакцина проти вітряної віспи одночасно	Група В М-М-Р™ II + TETRAMUNE™ одночасно (Візит 1) та вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 тижнів (Візит 2)	
	Візит 1	Візит 1	Візит 2
Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини проти вітряної віспи	11,1% (34/305)	НЗ	3,6% (10/277)
Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини TETRAMUNE™	28,9% (88/305)	24,7% (75/304)	НЗ
Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини М-М-Р™ II	12,5% (38/305)	11,5% (35/304)	НЗ
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	1,0% (3/305)	0% (0/304)	1,1% (3/277)
Висип, подібний до кору/краснухи, на місці ін'єкції	0,7% (2/305)	1,0% (3/304)	НЗ
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	3,6% (11/305)	0% (0/304)	1,8% (5/277)
Висип, подібний до кору/краснухи, не на місці ін'єкції	8,5% (26/305)	6,9% (21/304)	0% (0/77)
Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	39,7% (119/300)+	37,1% (111/299)++	24,1% (67/278)+++

+ Включає 2 досліджуваних, які повідомили про «лихоманку» без зазначення числового значення; не включає 5 досліджуваних без даних температури.
 ++ Включає 5 досліджуваних, які повідомили про «лихоманку» без зазначення числового значення; не включає 5 досліджуваних без даних температури.
 +++ Включає 9 досліджуваних, які повідомили про «лихоманку» без зазначення числового значення.
 НЗ=не застосовується

У цьому дослідженні було повідомлено про один (1) серйозний побічний ефект, який, на думку дослідника, можливо не пов'язаний з вакциною. У цьому дослідженні повідомлялося про два (2) випадки вітряної віспи через > 6 тижнів та 6 випадків через <6 тижнів після вакцинації вакциною проти вітряної віспи. Випадків зараження оперізуючим лишаєм не зареєстровано.

22. Висновок (заклучення)

1. У здорових дітей, віком від 12 до 23 місяців, реакції на антитіла до кору, епідемічного паротиту, краснухи, дифтерії та правця, коклюшу та інфекцій, викликаних *Haemophilus influenzae type b*, капсульного антигену типу b, спостерігаються після одночасних, але окремих ін'єкцій М-М-Р™ II, TETRAMUNE™ та вакцини проти вітряної віспи були подібними до тих, що спостерігались, коли

	<p>вакцину проти вітряної віспи вводили через 6 тижнів після одночасної, але окремої ін'єкції М-М-R^{TM} II та TETRAMUNE$^{\text{TM}}$.</p> <p>2. У здорових дітей, віком від 12 до 23 місяців, показники сероконверсії через 6 тижнів після імунізації проти вітряної віспи після одночасних, але окремих ін'єкцій М-М-R^{TM} II, TETRAMUNE$^{\text{TM}}$ та вакцини проти вітряної віспи були подібними до тих, що спостерігались при введенні вакцини проти вітряної віспи через 6 тижнів після одночасного, але окремого введення М-М-R^{TM} II, TETRAMUNE$^{\text{TM}}$. GMT та частка пацієнтів із титром $\text{gpELISA} \geq 5,0$ для компоненту вітряної віспи не відповідали критеріям подібності між двома групами лікування. Однак ці відповіді в обох групах узгоджуються з діапазоном відповідей, які раніше спостерігались лише для вакцини проти вітряної віспи в інших дослідженнях.</p> <p>3. Одночасне введення вакцини проти вітряної віспи з М-М-R^{TM} II та TETRAMUNE$^{\text{TM}}$ призводило до подібних імунних реакцій, виміряних стійкістю антитіл та GMT до всіх вірусних компонентів вакцин та компоненту TETRAMUNE$^{\text{TM}}$ Haemophilus influenzae типу b (Hib), через 1 рік після вакцинації у порівнянні з тими, які спостерігались, коли вакцину проти вітряної віспи вводили окремо через 6 тижнів після одночасного введення М-М-R^{TM} II та TETRAMUNE$^{\text{TM}}$.</p> <p>4. Вакцина проти вітряної віспи, що застосовується одночасно з М-М-R^{TM} II і TETRAMUNE$^{\text{TM}}$ під час візиту 1 або вводиться через 6 тижнів, як правило, добре переноситься у здорових дітей віком від 12 до 23 місяців.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



(підпис) 593131

Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.І.Б)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС		
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія		
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США		
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека, переносимість та імуногенність паралельних ін'єкцій в окремих центрах вакцин М-М- R^{TM} II (вакцина проти кору, паротиту та краснухи) та Варівакс TM (вакцина проти вітряної віспи Ока/Мерк) у здорових дітей у порівнянні з окремими ін'єкціями вакцини М-М- R^{TM} II та Варівакс TM , які вводили з інтервалом у 6 тижнів Протокол № 032		
6. Фаза клінічного випробування	III		
7. Період проведення клінічного випробування	з 1993 по 2003 рік		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	Група	Схема вакцинації	Кількість вакцинованих (N=603)
		День 0 (Візит 1)	День 42 (Візит 2)
	A	М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи	--
	B	М-М- R^{TM} II	Вакцина проти вітряної віспи
			301
			302
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Порівняти вакцину проти вітряної віспи та вакцину М-М-R^{TM} II, що вводяться одночасно в окремих місцях, порівняно з рівнями сероконверсії та середніми геометричними титрами (GMT) до вітряної віспи, кору, свинки та краснухи через 6 тижнів.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість введення вакцини проти вітряної віспи та М-М-R^{TM} II у вигляді 2-х окремих ін'єкцій, що вводяться одночасно в окремих місцях, порівняно з 2-ма ін'єкціями, зробленими з інтервалом у 6 тижнів.</p> <p>3. Щороку оцінювати впродовж 10 років після вакцинації персистенцію антитіл до всіх 4-х вірусних компонентів після введення вакцини проти вітряної віспи та вакцини М-М-R^{TM} II у 2 окремих місцях та для 2 ін'єкцій, введених з інтервалом у 6 тижнів.</p> <p>4. Оцінити рівень прориву вірусу вітряної віспи, використовуючи як активне, так і пасивне спостереження протягом 10 років після вакцинації.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, одноцентрове дослідження, в якому дітям було призначено одночасно отримувати 1 ін'єкцію М-М- R^{TM} II та 1 ін'єкцію вакцини проти вітряної		

	віспи в окремих місцях або через 6 тижнів.
12. Основні критерії включення	Здорові діти у віці від 12 місяців до 6 років з негативним анамнезом кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи та жодної попередньої вакцинації проти цих захворювань в одновалентній або комбінованій формі; відсутність впливу вітряної віспи, оперізуючого лишая, кору, свинки чи краснухи за 4 тижні до вступу в дослідження; відсутність відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними препаратами; відсутність чутливості до неоміцину; відсутність імуноглобуліну або будь-яких препаратів крові, введених протягом 3 місяців до або запланованих протягом 2 місяців після кожної ін'єкції; відсутність інших щеплень (АКДС або Hib) протягом 2 тижнів до отримання будь-якої з цих вакцин або запланованих протягом 2 тижнів після вакцинації; жодна інша вакцинація живою вірусною вакциною протягом 1 місяця до отримання цих вакцин або не запланована протягом 1 місяця після вакцинації; відсутність анафілактичної або іншої негайної реакції в анамнезі (наприклад, кропив'янка, набряк рота і горла, утруднене дихання, гіпотонія або шок) після прийому яєць; відсутність протипоказань до вакцини M-M-R™ II, як зазначено в інструкції до вакцини; і жодної умови, яка, на думку дослідника, могла б заважати оцінці дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вірусу вітряної віспи Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл M-M-R™ II Спосіб застосування: Підшкірний Дозування: 0,5 мл 1 ін'єкція M-M-R™ II та 1 ін'єкція вакцини проти вітряної віспи, що вводяться одночасно в окремих місцях
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Немає
16. Критерії оцінки ефективності	1. Титр антитіл до кору, епідемічного паротиту та краснухи за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) у день вакцинації, через 6 тижнів після кожної вакцинації, та щорічно до 10 років після вакцинації. 2. Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу глікопротеїну (gpELISA) у день вакцинації, через 6 тижнів після кожної вакцинації, та щорічно через 10 років після вакцинації.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після кожної вакцинації.
18. Статистичні методи	Для кожного вірусного компонента був проведений аналіз за протоколом. Порівнювали GMT через 6 тижнів та 1 рік між двома групами за допомогою загальної лінійної моделі (GLM) у SAS щодо натуральних логарифмів титрів антитіл для кожного з 4 вірусних компонентів у урахуванням віку та центру в моделі. Порівнювали рівні сероконверсії через

шість (6) тижнів та частку пацієнтів з титрами антитіл до вітряної віспи $\geq 2,6$ та $\geq 5,0$ одиниць за допомогою grELISA між 2 групами лікування, використовуючи тест Кокрана-Мантеля-Хензеля (КМХ), що стратифікується за віковою категорією та місцем дослідження для кожного з 4-х вірусних компонентів. Двосторонні 95% довірчі інтервали (ДІ) для середньої геометричної кратної різниці через 6 тижнів та 1 рік між двома групами лікування обчислювались із використанням нормального наближення, де використовувалася середньоквадратична похибка з остаточної моделі GLM як оцінка дисперсії. Усі суб'єкти, що проходили спостереження, були включені в аналізи безпеки та резюме. Пропорції суб'єктів, які повідомляли про будь-які місцеві реакції, висипання на місці ін'єкції та лихоманку $\geq 102^\circ\text{F}$, у ротовій порожнині, порівнювали між 2 групами лікування за допомогою точного критерію Фішера. Усі тести були двосторонніми на рівні значущості 0,05. Всі взаємодії були перевірені на рівні значущості 0,1.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Здорові діти у віці з 12 місяців до 6 років

Вік	15 - 23 місяців	2 - 4 років
Кількість досліджуваних	598	5

Чоловіки	Жінки
279	324

20. Результати ефективності

Імуногенність:

Рівні сероконверсії (SCR) та середній геометричний титр (GMT) у спочатку серонегативних суб'єктів до кору (ELISA), паротиту (ELISA), краснухи (ELISA) та вітряної віспи (grELISA) через 6 тижнів після вакцинації

Вірусний компонент	Група А М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи одночасно		Група В М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 місяців		Середньо геометричні кратної різниці Група А/Група В (95% ДІ)
	SCR	GMT	SCR	GMT	
Кір	98,0% (247/252)	131,0	98,2% (224/228)	133,3	0,98 (0,85, 1,13)
Паротит	99,6% (239/240)	82,5	99,1% (216/218)	80,0	1,03 (0,85, 1,25)
Краснуха	98,4% (247/251)	154,8	100% (225/225)	151,8	1,02 (0,88, 1,18)
Вітряна віспа	99,5% (199/200)	13,2	100% (174/174)	17,9	0,74 (0,63, 0,87)

Для кожного компоненту вірусної вакцини GMT у Групі А були схожі до таких у Групі В (95 % кратної різниці 1,5 зниження GMT) для кору, паротиту та краснухи, но не для вітряної віспи.

Середньо геометричні кратної різниці розраховували на моделі статистичного аналізу (зваженої дослідником), і вони могли бути не рівними кратної різниці, яку можна розрахувати з спостережуваних GMT в даний таблиці.

ДІ=довірчі інтервали


Пропорція досліджуваних з титрами до вітряної віспи $\geq 2,5$ та $\geq 5,0$ за допомогою аналізу grELISA через 6 тижнів після вакцинації

Група	Схема вакцинації	Пропорція з титр до вітряної віспи	
		$\geq 2,5$ одиниць	$\geq 5,0$ одиниць
А	М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи одночасно	98,5% (197/200)	92,5% (185/200)
В	М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 місяців	97,8% (178/182)	94,8% (165/174)

	<p>Персистенція антитіл через 1 рік для кору (ІФА), паротиту (ІФА), краснухи (ІФА) та вітряної віспи (grELISA) у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Вірусний компонент</th> <th colspan="2">Група А М-М-R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи одночасно</th> <th colspan="2">Група В М-М-R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 місяців</th> <th rowspan="2">Середньо геометричні кратної різниці Група А/Група В (95% ДІ)</th> </tr> <tr> <th>Рівень персистенції</th> <th>GMT</th> <th>Рівень персистенції</th> <th>GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кір</td> <td>100% (172/172)</td> <td>262,3</td> <td>100% (132/132)</td> <td>210,7</td> <td>1,22 (1,05, 1,41)</td> </tr> <tr> <td>Паротит</td> <td>100% (166/166)</td> <td>63,6</td> <td>99,2% (128/129)</td> <td>67,2</td> <td>0,992 (0,73, 1,34)</td> </tr> <tr> <td>Краснуха</td> <td>99,4% (167/168)</td> <td>144,4</td> <td>98,5% (128/130)</td> <td>129,4</td> <td>1,15 (0,96, 1,37)</td> </tr> <tr> <td>Вітряна віспа</td> <td>100% (143/143)</td> <td>35,3</td> <td>98,2% (109/111)</td> <td>25,7</td> <td>1,43 (1,03, 1,99)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Для кожного компоненту вірусної вакцини GMT у Групі А були схожі до таких у Групі В (95 % кратної різниці 1,5 зниження GMT) для всіх компонентів. Середньо геометричні кратної різниці розраховували на моделі статистичного аналізу (зваженої дослідником), і вони могли бути не рівними кратної різниці, яку можна розрахувати з спостережуваних GMT в даний таблиці. ДІ=довірчі інтервали</p>	Вірусний компонент	Група А М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи одночасно		Група В М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 місяців		Середньо геометричні кратної різниці Група А/Група В (95% ДІ)	Рівень персистенції	GMT	Рівень персистенції	GMT	Кір	100% (172/172)	262,3	100% (132/132)	210,7	1,22 (1,05, 1,41)	Паротит	100% (166/166)	63,6	99,2% (128/129)	67,2	0,992 (0,73, 1,34)	Краснуха	99,4% (167/168)	144,4	98,5% (128/130)	129,4	1,15 (0,96, 1,37)	Вітряна віспа	100% (143/143)	35,3	98,2% (109/111)	25,7	1,43 (1,03, 1,99)
Вірусний компонент	Група А М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи одночасно		Група В М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи з інтервалом у 6 місяців		Середньо геометричні кратної різниці Група А/Група В (95% ДІ)																														
	Рівень персистенції	GMT	Рівень персистенції	GMT																															
Кір	100% (172/172)	262,3	100% (132/132)	210,7	1,22 (1,05, 1,41)																														
Паротит	100% (166/166)	63,6	99,2% (128/129)	67,2	0,992 (0,73, 1,34)																														
Краснуха	99,4% (167/168)	144,4	98,5% (128/130)	129,4	1,15 (0,96, 1,37)																														
Вітряна віспа	100% (143/143)	35,3	98,2% (109/111)	25,7	1,43 (1,03, 1,99)																														
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпека:</p> <p>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після кожної ін'єкції)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Скарга</th> <th>Група А</th> <th colspan="2">Група В</th> </tr> <tr> <th>М-М-R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи</th> <th>М-М-R^{TM} II (Візит 1)</th> <th>Вакцина проти вітряної віспи (Візит 2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини проти вітряної віспи</td> <td>10,0 (28/281)</td> <td>0,4 (1/271)</td> <td>6,6 (16/244)</td> </tr> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини М-М-R^{TM} II</td> <td>9,3 (26/281)</td> <td>5,5 (15/271)</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>1,4 (4/281)</td> <td>НЗ</td> <td>1,6 (4/244)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до кору, на місці ін'єкції</td> <td>2,1 (6/281)</td> <td>1,1 (3/271)</td> <td>НЗ</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>5,3 (15/281)</td> <td>4,1 (11/271)</td> <td>0,4 (1/244)</td> </tr> <tr> <td>Температура $\geq 102^{\circ}F$, в ротовій порожнині</td> <td>23,3 (65/279)#</td> <td>23,2 (63/271)##</td> <td>27,0 (66/244)###</td> </tr> </tbody> </table> <p># Включає 2 досліджуваних, які повідомили про «лихоманку» без зазначення числового значення; не включає 4 досліджуваних, які не вимірювали температуру. ## Включає 5 досліджуваних, які повідомили про «лихоманку» без зазначення числового значення; не включає 5 досліджуваних, які не вимірювали температуру. ### Включає 9 досліджуваних, які повідомили про «лихоманку» без зазначення числового значення; не включає 4 досліджуваних, які не вимірювали температуру. НЗ = не застосовується</p> <p>У цьому дослідженні було повідомлено про один (1) серйозний побічний ефект, який дослідник класифікував як не пов'язаний з вакциною. Дев'ять (9) суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи та про випадки оперізуючого лишая.</p>	Скарга	Група А	Група В		М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи	М-М- R^{TM} II (Візит 1)	Вакцина проти вітряної віспи (Візит 2)	Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини проти вітряної віспи	10,0 (28/281)	0,4 (1/271)	6,6 (16/244)	Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини М-М- R^{TM} II	9,3 (26/281)	5,5 (15/271)	НЗ	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	1,4 (4/281)	НЗ	1,6 (4/244)	Висип, подібний до кору, на місці ін'єкції	2,1 (6/281)	1,1 (3/271)	НЗ	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	5,3 (15/281)	4,1 (11/271)	0,4 (1/244)	Температура $\geq 102^{\circ}F$, в ротовій порожнині	23,3 (65/279)#	23,2 (63/271)##	27,0 (66/244)###			
Скарга	Група А		Група В																																
	М-М- R^{TM} II + вакцина проти вітряної віспи	М-М- R^{TM} II (Візит 1)	Вакцина проти вітряної віспи (Візит 2)																																
Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини проти вітряної віспи	10,0 (28/281)	0,4 (1/271)	6,6 (16/244)																																
Реакції на місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини М-М- R^{TM} II	9,3 (26/281)	5,5 (15/271)	НЗ																																
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	1,4 (4/281)	НЗ	1,6 (4/244)																																
Висип, подібний до кору, на місці ін'єкції	2,1 (6/281)	1,1 (3/271)	НЗ																																
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	5,3 (15/281)	4,1 (11/271)	0,4 (1/244)																																
Температура $\geq 102^{\circ}F$, в ротовій порожнині	23,3 (65/279)#	23,2 (63/271)##	27,0 (66/244)###																																
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>1. М-М-R^{TM} II та вакцина проти вітряної віспи, що вводяться одночасно в окремих місцях, є настільки ж імуногенними, що вимірюється за рівнями сероконверсії всіх 4-х вірусних компонентів вакцини та розподілом титрів антитіл проти вітряної віспи, як при введенні з інтервалом у 6 тижнів.</p> <p>2. Серед суб'єктів з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації, одночасне введення М-М-R^{TM} II та вакцини проти вітряної віспи призводило до подібних імунних відповідей через 1 рік після вакцинації, що вимірюється за</p>																																		

	<p>персистенцією антитіл до кожного моновалентного компонента, як ті, що спостерігались, коли вакцини вводили окремо з інтервалом у 6 тижнів.</p> <p>3. Одночасне введення М-М-R^{TM} II та вакцини проти вітряної віспи на окремих ділянках переносилося настільки ж добре, як і коли М-М-R^{TM} II та вакцину проти вітряної віспи вводили з інтервалом у 6 тижнів.</p> <p>4. Вакцина проти вітряної віспи, як правило, добре переноситься при введенні окремо або одночасно з М-М-R^{TM} II в окремих місцях.</p> <p>5. Дані про безпеку, імуногенність та стійкість антитіл до 1 року та дані GMT підтверджують рекомендацію щодо одночасного введення М-М-R^{TM} II та вакцини проти вітряної віспи в окремих місцях.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


Директор з реєстрації лікарських засобів
Маковей О.О.
(П.ЛБ)

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС			
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія			
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати			
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуйована			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека, переносимість та імуногенність двох ін'єкцій нових виробничих партій вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк у серонегативних здорових підлітків та дорослих Протокол № 027			
6. Фаза клінічного випробування	III			
7. Період проведення клінічного випробування	1992 - 2002			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Вакцина проти вітряної віспи	Кількість вакцинованих		
		Ін'єкція 1 (N=223)	Ін'єкція 2 (N=213)	Ін'єкція 3* (N=3)
	Партія №			
	C-W591	73	70	1
	C-W592	72	69	1
C-W595	78	69	1	
	*Ревакцинація			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити порівнянність нових виробничих партій вакцин щодо безпеки, переносимості, рівнів сероконверсії та величини реакції антитіл.</p> <p>2. Активно збирати інформацію щодо впливу вітряної віспи, персистенції антитіл до вітряної віспи та виникнення хвороби вітряної віспи протягом 10 років після вакцинації досліджуваних вакциною проти вітряної віспи.</p> <p>3. Оцінити реакцію імунної пам'яті серед ревакцинованих досліджуваних.</p>			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження.			
12. Основні критерії включення	Здорові підлітки та дорослі віком від 13 до 49 років, які не мали в клінічному анамнезі захворювання вітряною віспою, оперізуючим лишаєм та попередню вакцинацію проти вітряної віспи; відсутність відомого впливу вітряної віспи або оперізуючого лишаю за 4 тижні до вступу в дослідження, що включає постійний контакт із членами родини або друзями, в лікарні чи при народженні; відсутність відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними препаратами; відсутність інших вакцинацій за місяць до вступу на дослідження та впродовж місяцю, що настає після			

	ція 1	ція 2	ція 1	ція 2	ція 1	ція 2	1	ція 2
Реакції на місці ін'єкції	45,8% (33/72)	43,5% (27/62)	39,7% (27/68)	47,7% (31/65)	30,3% (23/76)	36,2% (25/69)	38,4% (83/216)	42,3% (83/196)
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	11,1% (8/72)	3,2% (2/62)	4,4% (3/68)	1,5% (1/65)	2,6% (2/76)	2,9% (2/69)	6,0% (13/216)	2,6% (5/196)
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	6,9% (5/72)	0% (0/62)	5,9% (4/68)	0% (0/65)	3,9% (3/76)	1,4% (1/69)	5,6% (12/216)	0,5% (1/196)
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	1,4% (1/72)	4,8% (3/62)	0% (0/68)	0% (0/65)	1,3% (1/76)	1,4% (1/69)	0,9% (2/216)	2,0% (4/196)
	У цьому дослідженні було повідомлено про одну (1) серйозну побічну реакцію. Крім того, повідомлялося про 1 доношену вагітність. Двоє (2) дорослих повідомили про вітряну віспи протягом 6 тижнів після вакцинації. Сім (7) дорослих повідомляли про випадки вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації. Учасник дослідження повідомив про один (1) випадок зараження оперізуючим лишаям.							
22. Висновок (заключення)	<p>1. На підставі цього невеликого дослідження, 3 партії вакцин виглядають порівнянними щодо безпеки, переносимості, рівнів сероконверсії та величини відповіді антитіл.</p> <p>2. Дводозова схема вакцинації кожною партією вакцини була високо імуногенною у підлітків та дорослих у цьому дослідженні.</p> <p>3. У невеликої підгрупі учасників дослідження було виявлено, що антитіла до вітряної віспи зберігається протягом щонайменше 3 років після вакцинації у підгрупі дітей, яких оцінювали на цей момент.</p> <p>4. Усі 3 партії вакцини, як правило, добре переносились.</p>							

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)

Директор з реєстрації лікарських засобів

Маковей О.О.

(П.І.Б)

