


**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	Дослідження впливу зниження рівня бляшкоутворюючих одиниць (вакцина проти вітряної віспи Ока/Мерк (ВАРІВАКС®) у здорових дітей Протокол № 026		
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ		
7. Період проведення клінічного випробування	1992 - 2002		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	БУО/доза	Кількість досліджуваних (N=150)	
	3625	50	
	1125	50	
	439	50	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити рівень антитіл та рівень сероконверсії через 6 тижнів у ~ 50 дітей у кожній з 3 груп, вакцинованих 1 з 3 рівнів вакцини (~ 2500 БУО, ~ 1000 БУО та ~ 500 БУО).</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість вакцини проти вітряної віспи на 3 рівнях БУО.</p> <p>3. 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>4. Оцінити реакцію імунної пам'яті серед суб'єктів, яким ревакцинували.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження.		
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 6 років, з відсутністю у клінічному анамнезі вакцинації проти вітряної віспи, оперізуючого лишая і попередньої вакцинації та не було відомого контакту з вітряною віспою або оперізуючим лишаем за 4 тижні до вступу в дослідження, що включало постійний контакт із членами родини або друзями, контакти у лікарні або при народженні; відсутність відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними препаратами; відсутність анафілактоїдної реакції на неоміцин в анамнезі; відсутність використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3		

	місяці до вступу в дослідження або за 2 місяці після вакцинації; та жодних інших вакцинацій за місяць до вступу у дослідження та на протязі місяцю, що настає після вакцинації.																														
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 за допомогою імуоферментного аналізу глікопротеїну (gpELISA) в день вакцинації, через 6 тижнів після вакцинації та щорічно до 10 років після вакцинації																														
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після кожної ін'єкції.																														
18. Статистичні методи	GMT порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу щодо логарифмічно перетворених титрів. Пропорції досліджуваних з відповіддю порівнювали за допомогою точного тесту Фішера. Був використаний підхід «за протоколом». Значущість реєстрували, якщо двостороннє значення $p$ становило $\leq 0,05$ .																														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти віком від 12 місяців до 6 років. <table border="1" data-bbox="678 996 1295 1115"> <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>37</td> <td>92</td> <td>21</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="678 1137 1244 1198"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>93</td> <td>57</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	37	92	21	Чоловіки	Жінки	93	57																		
Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																												
Кількість досліджуваних	37	92	21																												
Чоловіки	Жінки																														
93	57																														
20. Результати ефективності	<p><b>Імуногенність:</b> Рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу gpELISA через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="678 1288 1396 1473"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Рівень сероконверсії</th> <th rowspan="2">GMT</th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>БУО/доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-W591</td> <td>3625</td> <td>100% (46/46)</td> <td>10,5</td> </tr> <tr> <td>C-W591</td> <td>1125</td> <td>100% (47/47)</td> <td>10,6</td> </tr> <tr> <td>C-W591</td> <td>439</td> <td>98,0% (47/47)</td> <td>5,7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Персистенція антитіл за gpELISA у серонегативних досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="678 1534 1420 1653"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>БУО/доза</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3</td> <td>3625</td> <td>100% (29/29)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1125</td> <td>100% (27/27)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>439</td> <td>100% (27/22)</td> </tr> </tbody> </table>	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT	Партія №	БУО/доза	C-W591	3625	100% (46/46)	10,5	C-W591	1125	100% (47/47)	10,6	C-W591	439	98,0% (47/47)	5,7	Роки після вакцинації	БУО/доза	Рівень персистенції	3	3625	100% (29/29)	3	1125	100% (27/27)	3	439	100% (27/22)
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT																												
Партія №	БУО/доза																														
C-W591	3625	100% (46/46)	10,5																												
C-W591	1125	100% (47/47)	10,6																												
C-W591	439	98,0% (47/47)	5,7																												
Роки після вакцинації	БУО/доза	Рівень персистенції																													
3	3625	100% (29/29)																													
3	1125	100% (27/27)																													
3	439	100% (27/22)																													
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека:</b> <b>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</b></p> <table border="1" data-bbox="678 1720 1396 2020"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Скарга</th> <th colspan="4">БУО/доза</th> </tr> <tr> <th>3625</th> <th>1125</th> <th>439</th> <th>Об'єднана</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>12,0% (6/50)</td> <td>18,0% (9/50)</td> <td>10,0% (5/50)</td> <td>13,3% (20/150)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>4,0% (2/50)</td> <td>0% (0/50)</td> <td>0% (0/50)</td> <td>1,3% (2/150)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до</td> <td>12,0% (1/50)</td> <td>4,0% (2/50)</td> <td>4,0% (2/50)</td> <td>3,3% (5/150)</td> </tr> </tbody> </table>	Скарга	БУО/доза				3625	1125	439	Об'єднана	Реакції на місці ін'єкції	12,0% (6/50)	18,0% (9/50)	10,0% (5/50)	13,3% (20/150)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	4,0% (2/50)	0% (0/50)	0% (0/50)	1,3% (2/150)	Висип, подібний до	12,0% (1/50)	4,0% (2/50)	4,0% (2/50)	3,3% (5/150)						
Скарга	БУО/доза																														
	3625	1125	439	Об'єднана																											
Реакції на місці ін'єкції	12,0% (6/50)	18,0% (9/50)	10,0% (5/50)	13,3% (20/150)																											
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	4,0% (2/50)	0% (0/50)	0% (0/50)	1,3% (2/150)																											
Висип, подібний до	12,0% (1/50)	4,0% (2/50)	4,0% (2/50)	3,3% (5/150)																											

	вітряної віспи, не на місці ін'єкції				
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	10,0% (5/50)	12,0% (6/50)	16,0%† (8/50)	12,7%† (19/150)
	†Включає досліджуваного з лихоманкою без показника температури.				
	Не повідомлялося про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною. Повідомлялося про випадки вітряної віспи у 16 суб'єктів через 6 тижнів після вакцинації. Жодного з випадків зараження оперізуючим лишаєм не зареєстровано у жодного з учасників.				
22. Висновок (заключення)	<p>1. Вакцина в дозі 3625, 1125 або 439 БУО/доза була дуже імуногенною у дітей у цьому дослідженні. Однак GMT були вище при 3625 БУО та 1125 БУО, ніж при 439 БУО.</p> <p>2. Встановлено, що антитіла до вітряної віспи зберігаються протягом щонайменше 3 років після вакцинації у підгрупі досліджуваних дітей, яких оцінювали на цей момент.</p> <p>3. Вакцина, як правило, добре переносилася при 3625, 1125 та 439 БУО/доза.</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 атенуїрована			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння безпеки, переносимості та імуногенності однієї та двох ін'єкцій вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк з нових виробничих партій у здорових дітей. Протокол № 025			
6. Фаза клінічного випробування	III			
7. Період проведення клінічного випробування	1991 - 2001			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Вакцина проти вітряної віспи	Кількість вакцинованих		
	Партія №	1-дозова схема (Група А – Е)	2-дозова схема (Група F – J)	
		Ін'єкція 1 (N=821)	Ін'єкція 1 (N=821)	Ін'єкція 2 (N=791)
	C-W591	269	271	251
	C-W592	274	271	249
	C-W595	266	262	232
	C-W593	147	142	126
C-X342	147	147	134	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Порівняти безпеку, переносимість, рівні сероконверсії та величину відповіді антитіл 1-ї ін'єкції проти 2-х ін'єкцій нових виробничих партій вакцин серед здорових дітей.</p> <p>2. Оцінити порівняльність нових виробничих партій вакцин щодо безпеки, переносимості та імуногенності.</p> <p>3. Оцінити клітинну імунну відповідь на вакцину проти вітряної віспи у підгрупі дітей.</p> <p>4. Узагальнити величину відповіді антитіл у підгрупі досліджуваних дітей через 6 тижнів проти 12 тижнів після первинної вакцинації вакциною проти вітряної віспи.</p> <p>5. Активно збирати інформацію щодо контакту з хворими вітряною віспою та/або оперізуючим лишаям, персистенції антитіл до вітряної віспи та виникнення захворювання вітряною віспою протягом 10 років після вакцинації вакциною проти вітряної віспи.</p> <p>6. Оцінити реакції імунної пам'яті серед суб'єктів, яким проводили повторну вакцинацію.</p>			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багаточентрове дослідження.			
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 12 років, які мали негативний клінічний анамнез проти вітряної віспи,			

	<p>оперізуючого лишая та попередньої вакцинації проти вітряної віспи; відсутність відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними препаратами; відсутність відомого впливу вітряної віспи або оперізуючого лишая за 4 тижні до вступу в дослідження, що стосується постійних контактів з домочадцями або друзями, в лікарні чи при народженні; відсутність інших щеплень, проведених за місяць, що передує вступу до дослідження, або за місяць, що настає після вакцинації; відсутність використання імуноглобуліну або препаратів крові протягом 3 місяців до вступу в дослідження або планується через 2 місяці після вакцинації; і не було відомо про анафілактоїдну реакцію на неоміцин в анамнезі. Суб'єкти, які беруть участь у Поправці 2 (персистенція антитіл до вітряної віспи до 10 років після вакцинації 1 або 2 ін'єкціями вакцини) спочатку були серонегативними (за допомогою gpELISA) і були серопозитивними щодо вітряної віспи через 6 тижнів після першої ін'єкції (для тих суб'єктів, яким призначено 1 ін'єкцію) або після другої ін'єкції (для тих суб'єктів, яким призначено 2 ін'єкції) та у них зберігалися антитіла до вітряної віспи при попередньої кровотечі; не мали сероконверсію щодо вітряної віспи після 1 або 2 ін'єкцій вакцини (на основі графіку розподілу); не були ревакциновані (отримані 2 або 3 ін'єкції) вакциною проти вітряної віспи (на основі вихідного розподілу суб'єкта); і у них не розвинулася вітрянка після вакцинації.</p>
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 за допомогою імуноферментного аналізу глікопротеїну (gpELISA) в день ін'єкції 1, через 6 тижнів після кожної ін'єкції та щорічно протягом 10 років після вакцинації. У підгрупи дітей також планували взяти зразок сироватки крові, отриманий безпосередньо перед ін'єкцією 2.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після кожної ін'єкції.
18. Статистичні методи	Порівняння режимів імуногенності проводили у двох різних аналізах: (1) після Ін'єкції 1 односторової схеми вакцинації проти після Ін'єкції 2 дводозової схеми вакцинації та (2) після Ін'єкції 1 дводозової схеми вакцинації проти після Ін'єкції 2 дводозової схеми вакцинації. Порівняння сероконверсії між партіями вакцин та між схемами вакцинації було проведено з використанням статистичних даних Кокрана-Мантеля-Хензеля (КМХ). Порівняння швидкості сероконверсії між ін'єкціями дводозової схеми вакцинації проводили за допомогою тесту Макнемара. Порівняння середнього геометричного титру (GMT) між

	<p>партіями вакцин та між схемами вакцинації проводили за допомогою загальної лінійної моделі SAS (GLM) на логарифмічно перетворених титрах. Точний парний тест Фішера партій вакцин був використаний для оцінки відмінностей у частоті різних параметрів безпеки. Усі тести були двосторонніми на рівні значущості 0,05</p>																																																																																							
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові діти віком від 12 місяців до 12 років.</p> <table border="1"> <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>444</td> <td>1014</td> <td>758</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1142</td> <td>1074</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	444	1014	758	Чоловіки	Жінки	1142	1074																																																																											
Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																																																																																					
Кількість досліджуваних	444	1014	758																																																																																					
Чоловіки	Жінки																																																																																							
1142	1074																																																																																							
20. Результати ефективності	<p><b>Імуногенність:</b> Рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу grELISA через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th colspan="2">1-дозова схема (Група А – Е)</th> <th colspan="4">2-дозова схема (Група F – J)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Партія №</th> <th rowspan="2">БУО/доза</th> <th colspan="2">Ін'єкція 1</th> <th colspan="2">Ін'єкція 1</th> <th colspan="2">Ін'єкція 2</th> </tr> <tr> <th>SCR (95% ДІ)</th> <th>GMT (95% ДІ)</th> <th>SCR (95% ДІ)</th> <th>GMT (95% ДІ)</th> <th>SCR (95% ДІ)</th> <th>GMT (95% ДІ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-W591</td> <td>3625</td> <td>99,1% (217/219) (96,7, 99,9)</td> <td>10,9 (9,6, 12,4)</td> <td>98,6% (204/207) (9,6, 7) (95,8, 99,7)</td> <td>11,2 (13,0)</td> <td>100% (181/181) (98,0, 100)</td> <td>&gt;143,8† (125,3, 165,0)</td> </tr> <tr> <td>C-W592</td> <td>9000</td> <td>99,1% (223/225) #</td> <td>12,3 (10,8, 14,0)</td> <td>100% (207/207) (98,2, 100)</td> <td>11,9 (10,7, 13,4)</td> <td>100% (179/179) (98,0, 100)</td> <td>172,7 (152,8, 195,3)</td> </tr> <tr> <td>C-W595</td> <td>3315</td> <td>98,2% (219/223) (95,5, 99,5)</td> <td>9,6 (8,4, 11,0)</td> <td>99,5% (198/199) (97,2, 100)</td> <td>12,1 (10,4, 14,1)</td> <td>100% (175/175) (97,9, 100)</td> <td>151,9 (132,1, 174,7)</td> </tr> <tr> <td>C-W593</td> <td>2900</td> <td>98,0% (98/100) (93,0, 99,8)</td> <td>15,0 (11,8, 19,2)</td> <td>100% (102/102) (96,4, 100)</td> <td>15,5 (12,5, 19,2)</td> <td>100% (88/88) (95,9, 100)</td> <td>107,5 (88,1, 131,2)</td> </tr> <tr> <td>C-X342</td> <td>4120</td> <td>99,0% (99/100) (94,6, 100)</td> <td>&gt;16,3† (13,2, 20,2)</td> <td>100% (109/109) (96,7, 100)</td> <td>17,2 (14,4, 20,5)</td> <td>98,9% (94/95) (94,3, 100)</td> <td>132,4 (107,3, 163,4)</td> </tr> <tr> <td>Об'єднана</td> <td>--</td> <td>98,7% (856/867) (97,7, 99,4)</td> <td>&gt;11,8† (11,0, 12,7)</td> <td>99,5% (820/824) (98,8, 99,9)</td> <td>12,8 (11,9, 13,7)</td> <td>99,9% (717/718) (99,2, 100)</td> <td>&gt;145,6† (136,0, 155,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>†Включає 1 або більше досліджуваних, які мають невизначений титр. #Включає 1 досліджуваного, який отримав дозу вакцини 0,6 мл, яка містить 10800 БУО. ДІ=довірчий інтервал</p> <p><b>Персистенція антитіл за grELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після завершення схем вакцинації</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Роки після вакцинації</th> <th colspan="2">Рівень персистенції</th> </tr> <tr> <th>1-дозова схема (Група А – Е)</th> <th>2-дозова схема (Група F – J)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100% (656/656)</td> <td>99,8% (569/570)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>100% (385/385)</td> <td>100% (314/314)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>99,8% (445/446)</td> <td>100% (378/378)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>100% (31/31)</td> <td>100% (22/22)</td> </tr> </tbody> </table>	Вакцина проти вітряної віспи		1-дозова схема (Група А – Е)		2-дозова схема (Група F – J)				Партія №	БУО/доза	Ін'єкція 1		Ін'єкція 1		Ін'єкція 2		SCR (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	SCR (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	SCR (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	C-W591	3625	99,1% (217/219) (96,7, 99,9)	10,9 (9,6, 12,4)	98,6% (204/207) (9,6, 7) (95,8, 99,7)	11,2 (13,0)	100% (181/181) (98,0, 100)	>143,8† (125,3, 165,0)	C-W592	9000	99,1% (223/225) #	12,3 (10,8, 14,0)	100% (207/207) (98,2, 100)	11,9 (10,7, 13,4)	100% (179/179) (98,0, 100)	172,7 (152,8, 195,3)	C-W595	3315	98,2% (219/223) (95,5, 99,5)	9,6 (8,4, 11,0)	99,5% (198/199) (97,2, 100)	12,1 (10,4, 14,1)	100% (175/175) (97,9, 100)	151,9 (132,1, 174,7)	C-W593	2900	98,0% (98/100) (93,0, 99,8)	15,0 (11,8, 19,2)	100% (102/102) (96,4, 100)	15,5 (12,5, 19,2)	100% (88/88) (95,9, 100)	107,5 (88,1, 131,2)	C-X342	4120	99,0% (99/100) (94,6, 100)	>16,3† (13,2, 20,2)	100% (109/109) (96,7, 100)	17,2 (14,4, 20,5)	98,9% (94/95) (94,3, 100)	132,4 (107,3, 163,4)	Об'єднана	--	98,7% (856/867) (97,7, 99,4)	>11,8† (11,0, 12,7)	99,5% (820/824) (98,8, 99,9)	12,8 (11,9, 13,7)	99,9% (717/718) (99,2, 100)	>145,6† (136,0, 155,9)	Роки після вакцинації	Рівень персистенції		1-дозова схема (Група А – Е)	2-дозова схема (Група F – J)	1	100% (656/656)	99,8% (569/570)	2	100% (385/385)	100% (314/314)	3	99,8% (445/446)	100% (378/378)	4	100% (31/31)	100% (22/22)
Вакцина проти вітряної віспи		1-дозова схема (Група А – Е)		2-дозова схема (Група F – J)																																																																																				
Партія №	БУО/доза	Ін'єкція 1		Ін'єкція 1		Ін'єкція 2																																																																																		
		SCR (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	SCR (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	SCR (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)																																																																																	
C-W591	3625	99,1% (217/219) (96,7, 99,9)	10,9 (9,6, 12,4)	98,6% (204/207) (9,6, 7) (95,8, 99,7)	11,2 (13,0)	100% (181/181) (98,0, 100)	>143,8† (125,3, 165,0)																																																																																	
C-W592	9000	99,1% (223/225) #	12,3 (10,8, 14,0)	100% (207/207) (98,2, 100)	11,9 (10,7, 13,4)	100% (179/179) (98,0, 100)	172,7 (152,8, 195,3)																																																																																	
C-W595	3315	98,2% (219/223) (95,5, 99,5)	9,6 (8,4, 11,0)	99,5% (198/199) (97,2, 100)	12,1 (10,4, 14,1)	100% (175/175) (97,9, 100)	151,9 (132,1, 174,7)																																																																																	
C-W593	2900	98,0% (98/100) (93,0, 99,8)	15,0 (11,8, 19,2)	100% (102/102) (96,4, 100)	15,5 (12,5, 19,2)	100% (88/88) (95,9, 100)	107,5 (88,1, 131,2)																																																																																	
C-X342	4120	99,0% (99/100) (94,6, 100)	>16,3† (13,2, 20,2)	100% (109/109) (96,7, 100)	17,2 (14,4, 20,5)	98,9% (94/95) (94,3, 100)	132,4 (107,3, 163,4)																																																																																	
Об'єднана	--	98,7% (856/867) (97,7, 99,4)	>11,8† (11,0, 12,7)	99,5% (820/824) (98,8, 99,9)	12,8 (11,9, 13,7)	99,9% (717/718) (99,2, 100)	>145,6† (136,0, 155,9)																																																																																	
Роки після вакцинації	Рівень персистенції																																																																																							
	1-дозова схема (Група А – Е)	2-дозова схема (Група F – J)																																																																																						
1	100% (656/656)	99,8% (569/570)																																																																																						
2	100% (385/385)	100% (314/314)																																																																																						
3	99,8% (445/446)	100% (378/378)																																																																																						
4	100% (31/31)	100% (22/22)																																																																																						
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека:</b> <b>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</b></p>																																																																																							

	Скарга	1-дозова схема		2-дозова схема	
		Ін'єкція 1	Ін'єкція 1	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2
	Реакції на місці ін'єкції	23,6% (254/1075)	25,6% (272/1062)	25,8% (235/911)	
	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	3,9% (42/1075)	3,8% (40/1062)	1,8% (16/911)	
	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	3,7% (40/1075)	3,5% (37/1062)	1,3% (12/911)	
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	15,5%† (166/1074)	14,2%† (151/1061)	10,5% (95/904)	
†Включає досліджуваного з лихоманкою без показника температури.					
<p>У цьому дослідженні повідомлялося про три (3) серйозні побічні ефекти. Повідомлялося про вісімдесят вісім (88) випадків вітряної віспи. Повідомлялося про двадцять вісім (28) випадків протягом 6-тижневого періоду після вакцинації (16 суб'єктів при застосуванні однодозової схеми вакцинації та 12 суб'єктів при застосуванні дводозової схеми вакцинації). Повідомлялося про шістьдесят (60) випадків вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації (47 пацієнтів при застосуванні однодозової схеми вакцинації та 13 суб'єктів при застосуванні дводозової схеми вакцинації). Повідомлялося про один (1) випадок зараження оперізуючим лишаем, який виник через 30 місяців після вакцинації.</p>					
22. Висновок (заклучення)	<ol style="list-style-type: none"> <li>Однодозова та дводозова схеми вакцинації давала однакові показники сероконверсії. Дводозова схема вакцинації викликала значно більший титр антитіл після другої ін'єкції.</li> <li>Кожна з 5 партій вакцин була високо імуногенною.</li> <li>Персистенція антитіл до вітряної віспи була однаковою при порівнянні однодозової та дводозової схеми вакцинації. Встановлено, що антитіла до вітряної віспи зберігаються протягом щонайменше 3 років після вакцинації у підгрупі досліджуваних дітей, яких оцінювали на цей момент.</li> <li>Усі 5 партій вакцини, як правило, добре переносилися.</li> <li>Однодозова та дводозова схеми вакцинації вакциною проти вітряної віспи з 1 або 2 дозами, як правило, добре переносилися.</li> </ol>				

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	Пілотне дослідження безпеки, переносимості та імуногенності дводозової схеми вакцинації вакциною Ока/Мерк проти вітряної віспи (ВАРІВАКС®) у здорових дітей. Протокол № 021		
6. Фаза клінічного випробування	ІІb		
7. Період проведення клінічного випробування	1990 - 1993		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	Вакцина проти вітряної віспи	Кількість досліджуваних	
	Партія №	Ін'єкція 1 (N=264)	Ін'єкція 2 (N=225)
	1163/С-Т683	88	70
	1164/С-Т684	86	77
	1165/С-Т685	90	78
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити безпеку та переносимість 2-дозової схеми вакцинації.</p> <p>2. Порівняти рівні сероконверсії через 6 тижнів після кожної ін'єкції та величину відповіді антитіл.</p> <p>3. Оцінити персистенцію антитіл через 1 і 2 роки після вакцинації.</p> <p>4. Оцінити результат для отримувача вакцини після контакту з вітряною віспою та/або оперізуючим лишаєм.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багаточентрове дослідження.		
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 до 23 місяців, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи; відсутність попередньої вакцинації проти вітряної віспи; відсутність відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними препаратами; відсутність відомої чутливості до неоміцину; відсутність відомого впливу вітряної віспи або оперізуючого лишаю протягом 4 тижнів до вступу в дослідження, що стосується постійних контактів з домочадцями або друзями, контактів у лікарні чи при народженні; відсутність інших щеплень, проведених протягом місяця до вступу в дослідження та протягом місяця після кожної ін'єкції; і відсутність використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3 місяці до кожної		



	ін'єкції.																																										
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	Титри антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) у день вакцинації, через 6 тижнів після першої ін'єкції, через 3 місяці (під час другої ін'єкції), через 19 тижнів (через 6 тижнів після другої ін'єкції), через 1 рік та 2 роки після першої ін'єкції.																																										
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після кожної ін'єкції.																																										
18. Статистичні методи	Для визначення загальної частоти реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій були розраховані двосторонні 95% довірчі інтервали. Для того, щоб оцінити різницю між частотою скарг після кожної ін'єкції, підгрупу дітей, які отримували обидві ін'єкції та мали дані скарг після кожної ін'єкції, оцінювали за допомогою тесту Макнемара. Всі тести були двосторонніми. Результат вважався значущим, якщо р-значення становило $\leq 0,05$ .																																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти віком від 12 до 23 місяців. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><b>Вік</b></td> <td><b>Від 12 до 23 місяців</b></td> <td><b>Від 2 до 4 років</b></td> </tr> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>262</td> <td>2</td> </tr> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><b>Чоловіки</b></td> <td><b>Жінки</b></td> </tr> <tr> <td>140</td> <td>124</td> </tr> </table>	<b>Вік</b>	<b>Від 12 до 23 місяців</b>	<b>Від 2 до 4 років</b>	Кількість досліджуваних	262	2	<b>Чоловіки</b>	<b>Жінки</b>	140	124																																
<b>Вік</b>	<b>Від 12 до 23 місяців</b>	<b>Від 2 до 4 років</b>																																									
Кількість досліджуваних	262	2																																									
<b>Чоловіки</b>	<b>Жінки</b>																																										
140	124																																										
20. Результати ефективності	<p><b>Імуногенність:</b> Рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу gpELISA через 6 тижнів після кожної ін'єкції</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>БУО/доза</th> <th>Рівень сероконверсії</th> <th>GMT</th> <th>Рівень сероконверсії</th> <th>GMT #</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-T683</td> <td>1230</td> <td>93,5% (58/62)</td> <td>5,2</td> <td>100% (52/52)</td> <td>&gt;91,2</td> </tr> <tr> <td>C-T684</td> <td>905</td> <td>93,5% (58/62)</td> <td>5,2</td> <td>100% (52/52)</td> <td>&gt;91,2</td> </tr> <tr> <td>C-T685</td> <td>1155</td> <td>93,5% (58/62)</td> <td>5,2</td> <td>100% (52/52)</td> <td>&gt;91,2</td> </tr> <tr> <td>Об'єднана</td> <td>--</td> <td>93,5% (58/62)</td> <td>5,2</td> <td>100% (52/52)</td> <td>&gt;91,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>#Якщо 1 або більше досліджуваних мають невизначений титр, GMT позначаються «&gt;».</p> <p><b>Персистенція антитіл за gpELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після ін'єкції 2</b></p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100% (238/238)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>94,9% (214/214)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Років після Ін'єкції 1</p>	Вакцина проти вітряної віспи						Партія №	БУО/доза	Рівень сероконверсії	GMT	Рівень сероконверсії	GMT #	C-T683	1230	93,5% (58/62)	5,2	100% (52/52)	>91,2	C-T684	905	93,5% (58/62)	5,2	100% (52/52)	>91,2	C-T685	1155	93,5% (58/62)	5,2	100% (52/52)	>91,2	Об'єднана	--	93,5% (58/62)	5,2	100% (52/52)	>91,2	Роки після вакцинації	Рівень персистенції	1	100% (238/238)	2	94,9% (214/214)
Вакцина проти вітряної віспи																																											
Партія №	БУО/доза	Рівень сероконверсії	GMT	Рівень сероконверсії	GMT #																																						
C-T683	1230	93,5% (58/62)	5,2	100% (52/52)	>91,2																																						
C-T684	905	93,5% (58/62)	5,2	100% (52/52)	>91,2																																						
C-T685	1155	93,5% (58/62)	5,2	100% (52/52)	>91,2																																						
Об'єднана	--	93,5% (58/62)	5,2	100% (52/52)	>91,2																																						
Роки після вакцинації	Рівень персистенції																																										
1	100% (238/238)																																										
2	94,9% (214/214)																																										
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека:</b> <b>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</b></p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">Партія №</th> <th colspan="2" rowspan="2">Всі партії об'єднані</th> </tr> <tr> <th colspan="2">C-T683</th> <th colspan="2">C-T684</th> <th colspan="2">C-T685</th> </tr> <tr> <th>Скарга</th> <th>Ін'єкція 1</th> <th>Ін'єкція 2</th> <th>Ін'єкція 1</th> <th>Ін'єкція 2</th> <th>Ін'єкція 1</th> <th>Ін'єкція 2</th> <th>Ін'єкція 1</th> <th>Ін'єкція 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції у місці ін'єкції</td> <td>27,3% (24/88)</td> <td>20,3% (14/69)</td> <td>16,3% (14/8)</td> <td>23,7% (18/7)</td> <td>30,3% (27/8)</td> <td>19,2% (15/7)</td> <td>24,7% (65/2)</td> <td>21,1% (47/)</td> </tr> </tbody> </table>		Партія №						Всі партії об'єднані		C-T683		C-T684		C-T685		Скарга	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	Реакції у місці ін'єкції	27,3% (24/88)	20,3% (14/69)	16,3% (14/8)	23,7% (18/7)	30,3% (27/8)	19,2% (15/7)	24,7% (65/2)	21,1% (47/)									
	Партія №						Всі партії об'єднані																																				
	C-T683		C-T684		C-T685																																						
Скарга	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2																																			
Реакції у місці ін'єкції	27,3% (24/88)	20,3% (14/69)	16,3% (14/8)	23,7% (18/7)	30,3% (27/8)	19,2% (15/7)	24,7% (65/2)	21,1% (47/)																																			

			6)	6)	9)	8)	63)	223)
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	13,6% (12/88)	2,9% (2/69)	5,8% (5/86)	1,3% (1/76)	11,2% (10/89)	0% (0/78)	10,3% (27/263)	1,3% (3/223)
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	4,5% (4/88)	1,4% (2/69)	1,2% (1/86)	0% (0/76)	6,7% (6/89)	0% (0/78)	4,2% (11/263)	0,4% (1/223)
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	13,65% (12/88)	14,4% (10/69)	12,8% (11/86)	14,5% (11/76)	24,7% (22/89)	15,4% (12/78)	17,1% (45/263)	14,8% (33/223)
† Включає «лихоманку» без точного значення температури								
<p>Повідомлялося про два (2) серйозні побічні ефекти у суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні.</p> <p>Повідомлялося про дев'ятнадцять (19) випадків вітряної віспи через 6 тижнів після щеплення. Випадків зараження оперізуючим лишаям не зареєстровано.</p>								
22. Висновок (заклучення)	<p>1. Дводозова схема вакцинації з інтервалом у 3 місяці, була дуже імуногенною у дітей у цьому дослідженні.</p> <p>2. Титри антитіл до вітряної віспи були значно вищими після другої ін'єкції вакцини порівняно з титрами антитіл до вітряної віспи після першої ін'єкції.</p> <p>3. Встановлено, що антитіла зберігаються щонайменше 2 роки після отримання схеми з 2-х доз.</p> <p>4. Дводозова схема вакцинації, яка вводилася з інтервалом у 3 місяці, як правило, добре переносилась. Загалом, друге введення вакцини не призвело до збільшення частоти місцевих або системних реакцій.</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	Порівняння безпеки, переносимості та імуногенності різних схем вакцинації вакциною проти вітряної віспи Ока/Мерк (ВАРІВАКС®) у серонегативних здорових підлітків та дорослих Протокол № 020			
6. Фаза клінічного випробування	ІІб			
7. Період проведення клінічного випробування	1990 - 2000			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США та Канада			
9. Кількість досліджуваних	Вакцина проти вітряної віспи		Кількість досліджуваних	
	Партія №	Схема вакцинації	Ін'єкція 1 (N=821)	Ін'єкція 2 (N=791)
	1163/С-Т683	День 0 і 4 тижні	138	137
		День 0 і 8 тижнів	130	124
	1164/С-Т683	День 0 і 4 тижні	134	132
День 0 і 8 тижнів		139	129	
1165/С-Т683	День 0 і 4 тижні	142	137	
	День 0 і 8 тижнів	138	132	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти 2 схеми вакцинації (2 ін'єкції, що вводяться з інтервалом у 4 тижні, порівняно з 2 ін'єкціями, що вводяться з інтервалом у 8 тижнів), щодо: 1. Безпеки та переносимості; 2. Показників сероконверсії та величини відповіді антитіл через чотири (4) тижні, 8 тижнів, 3 місяців та 6 місяців; 3. Клітинно-опосередкованої імунної відповіді у підгрупі дорослих учасників; 4. Персистенції антитіл щорічно до 10 років після вакцинації; та потреби у бустерних дозах			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багаточентрове дослідження.			
12. Основні критерії включення	Здорові підлітки та дорослі, віком від 13 до 49 років (від 13 до 55 років в одному центрі), які були серологічно сприйнятливі до вітряної віспи; не вагітні (як визначається тестом на вагітність у сироватці крові або сечі протягом 14 днів до кожної вакцинації); всі жінки в постпубертатному періоді мали погодитися використовувати прийнятний метод контролю народжуваності протягом 3 місяців після кожної вакцинації; не мали попередньої історії вакцинації проти вітряної віспи, імунодефіциту; пухлинні захворювання або пригнічений імунітет, спричинений			

	кортикостероїдами або іншими імунодепресивними препаратами; відсутність чутливості до неоміцину; відсутність контакту з хворими вітряною віспою або оперізуючим лишаєм за 4 тижні до вступу в дослідження; жодна інша вакцинація не проводилася протягом місяця до отримання кожної ін'єкції або не планується протягом наступного місяця; і відсутність імуноглобуліну або будь-яких препаратів крові протягом 3 місяців до вступу в 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	1. Рівні антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) впродовж 21 дню перед вакцинацією та через 4 тижні, 8 тижнів, 3 місяців, 6 місяців та щорічно впродовж 10 років після Ін'єкції 1. 2. Специфічний клітинно-опосередкований імунітет (КОІ) проти вітряної віспи за допомогою аналізу проліферації лімфоцитів (LSI) у досліджуваних у вибраних центрах у день вакцинації та через 4 тижні, 8 тижнів, 3 місяці, 6 місяців та 1 рік після ін'єкції 1.				
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 28 днів (схема вакцинації у 0 день та через 4 тижні) або впродовж 42 днів (схема вакцинації у 0 день та через 8 тижнів) після ін'єкції 1 та 42 дні після ін'єкції 2.				
18. Статистичні методи	Для визначення рівнів сероконверсії та пропорції пацієнтів із титром gpELISA $\geq 2,6$ застосовували нормальну апроксимацію для розрахунків двосторонніх 95% довірчих інтервалів. Для порівняння пропорцій між схемами застосовували точний тест Фішера. Логістична регресія була використана для оцінки впливу віку та статі на ймовірність відповіді (рівень сероконверсії). Середні геометричні титри (GMT) та двосторонні 95% довірчі інтервали для середніх титрів були розраховані шляхом піднесення середнього значення та меж довірчих значень log титрів до степеню. Відмінності між схемами в титрах логарифмічних антитіл порівнювали, використовуючи дисперсійний аналіз із схемою вакцинації, партією вакцини, дослідником та статтю, використовуючи основні ефекти та вік як коваріати. Для аналізу безпеки/переносимості різницю між 2 схемами та між спочатку серонегативними та серопозитивними суб'єктами у скаргах порівнювали за точним методом Фішера. Для порівняння між ін'єкцією 1 та ін'єкцією 2 був використаний тест Макнемара через залежність між ін'єкціями. Всі тести були двосторонніми на рівні 0,05.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові підлітки та дорослі, віком від 13 до 49 років (від 13 до 55 років в одному центрі). <table border="1" data-bbox="667 1973 1214 2027"> <tr> <td>Вік</td> <td><math>\geq 13</math> років</td> </tr> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>757</td> </tr> </table>	Вік	$\geq 13$ років	Кількість досліджуваних	757
Вік	$\geq 13$ років				
Кількість досліджуваних	757				

	Чоловіки	Жінки			
	291	466			
20. Результати ефективності	<b>Імуногенність:</b>				
	Рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу gpELISA через 4, 8 та 12 тижнів після ін'єкції 1				
	Схема вакцинації	Тижні після ін'єкції 1	Рівень сероконверсії	GMT††	
	День 0 і 4 тижні	4 тиждень†	73,1% (193/264)	>1,8	
		8 тиждень	99,6% (234/235)	>11,9	
		12 тиждень	97,4% (221/227)	>8,7	
	День 0 і 8 тижнів	4 тиждень	77,5% (213/275)	1,8	
		8 тиждень†	86,8% (230/265)	2,7	
		12 тиждень	99,2% (242/244)	>18,9	
	† Ін'єкцію 2 вводили відразу після узяття зразка крові.				
†† Якщо 1 або більше досліджуваних мали невизначений титр значення GMT повідомлялось зі знаком «>».					
<b>Специфічний клітинно-опосередкований імунитет (КОІ) у досліджуваних, у яких до вакцинації не було виявлено КОІ, специфічного до вітряної віспи</b>					
Схема вакцинації	Інтервал часу після ін'єкції 1	Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів			
День 0 і 4 тижні	4 тиждень	84,2% (16/19)			
	8 тиждень	83,3 % (15/18)			
	12 тиждень	69,6 % (16/23)			
	6 місяців	73,7 % (14/19)			
День 0 і 8 тижнів	1 рік	74,1 % (20/27)			
	4 тиждень	88,2% (15/17)			
	8 тиждень	85,0 % (17/20)			
	12 тиждень	88,5 % (23/26)			
	6 місяців	85,7 % (18/21)			
	1 рік	86,2 % (25/29)			
Всі досліджувані не мали специфічного клітинно-опосередкованого імунитету, специфічного до вітряної віспи, до вакцинації					
<b>Персистенція антитіл за gpELISA у досліджуваних з сероконверсією через 8 тижнів після ін'єкції 2</b>					
Роки після вакцинації	Рівень персистенції				
	Схема вакцинації	Схема вакцинації			
	День 0 і 4 тижні	День 0 і 8 тижнів			
6 місяців	100% (206/206)	99,1% (224/226)			
1 рік	98,6% (218/221)	97,0% (223/230)			
2 роки	100% (4/4)	87,5% (7/8)			
3 роки	100% (40/40)	100% (40/40)			
4 роки	100% (1/1)	100% (2/2)			
† Відносно ін'єкції 1					
21. Результати безпеки	<b>Безпека:</b>				
	<b>Клінічні дані</b>				
	Скарга	Схема вакцинації		Схема вакцинації	
		День 0 і 4 тижні		День 0 і 8 тижнів	
		Ін'єкція 1†	Ін'єкція 2††	Ін'єкція 1†	Ін'єкція 2††
	Реакції на місці ін'єкції	25,9% (106/410)	32,5% (127/391)	23,9% (96/401)	27,2% (100/368)
	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	2,9% (12/410)	1,0% (4/391)	2,7% (11/401)	0,3% (1/368)
	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	5,9% (24/410)	1,0% (4/391)	6,0% (24/401)	1,1% (4/368)
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	0,7% (3/409)#	0,5% (2/392)	2,0% (8/400)#	0,8% (3/368)
	† Дні з 0 по 28 після вакцинації				
†† Дні з 0 по 42 після вакцинації					
#Включає лихоманку без показника температури.					
Не було виявлено суттєвих відмінностей у скаргах на місце ін'єкції, вітряноподібних висипів у місці ін'єкції або					

	<p>вітряноподібних висипів у місці ін'єкції між 2 схемами вакцинації. Більше суб'єктів повідомляли про скарги на місці ін'єкції після ін'єкції 2, ніж після ін'єкції 1 (<math>p &lt; 0,001</math>). Більше випробовуваних повідомляли про вітряноподібний висип у місці ін'єкції (<math>p = 0,004</math>) та вітряний висип не в місці ін'єкції (<math>p &lt; 0,001</math>) після ін'єкції 1, ніж після ін'єкції 2. У цьому дослідженні зареєстровано десять (10) серйозних побічних ефектів. Крім того, зареєстровано 2 доношені вагітності. Сорок дев'ять (49) суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи: 3 випадки мали місце протягом 6 тижнів після ін'єкції 1; 1 випадок стався понад 6 тижнів після ін'єкції 1; 2 випадки сталися протягом 6 тижнів після ін'єкції 2; та 43 випадки трапились більше ніж через 6 тижнів після ін'єкції 2. Не повідомлялося про випадки зараження оперізуючим лишаєм.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дводозова схема вакцини проти вітряної віспи, яка вводилася з інтервалом у 4 або 8 тижнів, була дуже імуногенною через 4 тижні після останньої ін'єкції.</li> <li>2. Дводозова схема вакцини проти вітряної віспи, що вводиться з інтервалом у 8 тижнів, спричиняє більший GMT за 4 тижні після останньої ін'єкції, ніж схема з 2 доз, з інтервалом у 4 тижні</li> <li>3. Було показано, що антитіла до вітряної віспи зберігається у підгрупі досліджуваних з відповіддю, які повернулись для подальшого спостереження через 3 роки після вакцинації.</li> <li>4. Дводозовий режим вакцини проти вітряної віспи, який вводили здоровим підліткам та здоровим дорослим через 4 або 8 тижнів, як правило, добре переносився.</li> <li>5. 2 схеми вакцинації були схожими за профілем безпеки та переносимості.</li> <li>6. Після ін'єкції 2 кількість скарг щодо реакції у місці ін'єкції (еритема та набряк) була більшою, ніж після ін'єкції 1.</li> <li>7. Вакцина добре переносилася як спочатку серонегативними, так і спочатку серопозитивними досліджуваними.</li> </ol>

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	Дослідження доза-ефект вакцини від вітряної віспи Ока/Мерк (ВАРІВАКС®) у здорових дітей. Протокол #018		
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ		
7. Період проведення клінічного випробування	1990 -1994		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	Вакцина проти вітряної віспи		Кількість досліджуваних
	Партія №	БУО/доза	(N=250)
	48711/C-V336	Не відомо	76
	48713/C-V338	Не відомо	75
	38040/C-R562	1145	1
	38449/C-R724	1460	97
	38041/C-R563	2925	1
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити рівні сероконверсії через 6 тижнів у кожній з 3 груп вакцинованих І з 3 рівнів вакцини приблизно 1460 БУО, приблизно 600 БУО, або приблизно 200-300 БУО.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість вакцини проти вірусу вітряної віспи на 3-х рівнях БУО.</p> <p>3. Оцінити персистенцію антитіл через 1 і 2 роки після вакцинації.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження.		
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 10 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи; відсутність імунної недостатності, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними препаратами; відсутність чутливості до неоміцину; відсутність впливу вітряної віспи або оперізуючого лишая за 4 тижні до вступу в дослідження; жодна інша вакцинація не проводиться протягом місяця до отримання цієї вакцини або не планується протягом наступного місяця; відсутність використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3 місяці до вступу в дослідження; не вагітні; і немає жодної умови, яка, на думку дослідника, може перешкоджати оцінці цілей дослідження.		
13. Досліджуваний лікарський	Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк)		

засіб, спосіб застосування, сила дії	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	Титри антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) перед вакцинацією, через 6 тижнів та 1 та 2 роки після вакцинації																																		
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після вакцинації.																																		
18. Статистичні методи	Дані узагальнені - формальний аналіз не проводився.																																		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти віком від 12 місяців до 10 років. <table border="1"> <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>148</td> <td>66</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>130</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	148	66	36	Чоловіки	Жінки	130	120																						
Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																																
Кількість досліджуваних	148	66	36																																
Чоловіки	Жінки																																		
130	120																																		
20. Результати ефективності	<p><b>Імуногенність:</b> Рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу gpELISA через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Рівень сероконверсії (95% ДІ)</th> <th rowspan="2">GMT</th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>БУО/доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-V336</td> <td>Не відомо</td> <td>83,9% (52/62)</td> <td>2,8</td> </tr> <tr> <td>C-V338</td> <td>Не відомо</td> <td>85,7% (48/56)</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>C-R562</td> <td>1145</td> <td>†</td> <td>†</td> </tr> <tr> <td>C R724</td> <td>1460</td> <td>98,7% (78/79)</td> <td>6,4</td> </tr> <tr> <td>C-R563</td> <td>2925</td> <td>100 % (1/1)</td> <td>4,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Досліджуваний в цій групі лікування (1/1) був серонегативним. Персистенція антитіл за gpELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>95,8% (159/166)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>94,9% (131/138)</td> </tr> <tr> <td>3†</td> <td>100% (2/2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Відбір зразка через 2 роки був відкладений до 3 років для 2-х досліджуваних дітей</p>	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT	Партія №	БУО/доза	C-V336	Не відомо	83,9% (52/62)	2,8	C-V338	Не відомо	85,7% (48/56)	3,4	C-R562	1145	†	†	C R724	1460	98,7% (78/79)	6,4	C-R563	2925	100 % (1/1)	4,4	Роки після вакцинації	Рівень персистенції	1	95,8% (159/166)	2	94,9% (131/138)	3†	100% (2/2)
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT																																
Партія №	БУО/доза																																		
C-V336	Не відомо	83,9% (52/62)	2,8																																
C-V338	Не відомо	85,7% (48/56)	3,4																																
C-R562	1145	†	†																																
C R724	1460	98,7% (78/79)	6,4																																
C-R563	2925	100 % (1/1)	4,4																																
Роки після вакцинації	Рівень персистенції																																		
1	95,8% (159/166)																																		
2	94,9% (131/138)																																		
3†	100% (2/2)																																		
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека:</b> <b>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>Рівень</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>14,8% (37/250)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>2,4% (6/250)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>2,0% (5/250)</td> </tr> <tr> <td>Температура <math>\geq 102^{\circ}\text{F}</math>, в ротовій порожнині</td> <td>13,2% (33/250)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Повідомлялося про один (1) серйозний побічний ефект. Четверо (4) суб'єктів повідомили про випадок вітряної віспи протягом 6 тижнів після вакцинації. П'ятдесят (50) дітей повідомили про випадок вітряної віспи протягом 6 тижнів після вакцинації. Випадків зараження оперізуючим лишаям не зареєстровано.</p>	Скарга	Рівень	Реакції на місці ін'єкції	14,8% (37/250)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	2,4% (6/250)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	2,0% (5/250)	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	13,2% (33/250)																								
Скарга	Рівень																																		
Реакції на місці ін'єкції	14,8% (37/250)																																		
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	2,4% (6/250)																																		
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	2,0% (5/250)																																		
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	13,2% (33/250)																																		
22. Висновок (заключення)	1. Вакцина на рівні БУО 1460 була дуже імуногенною у дітей у цьому дослідженні. З даних партій C-V336 та C-V338 не можна зробити висновків, оскільки флакони були неправильно марковані, а точна доза в кожному флаконі невідома.																																		



- |  |   |
|--|---|
|  | <p>2. Встановлено, що антитіла до вітряної віспи зберігається протягом щонайменше 2 років після вакцинації у підгрупі суб'єктів, які тестувались на даний момент часу.</p> <p>3. Вакцина, як правило, добре переносилася.</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	Дослідження впливу зберігання вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк при кімнатній температурі на імуногенність у здорових дітей.		
6. Фаза клінічного випробування	III		
7. Період проведення клінічного випробування	1989 - 1991		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	Кількість часів зберігання при кімнатній температурі	БУО/доза	Кількість досліджуваних (N=90)
	0 часів	1625	33
	6-8 часів	340	29
	24-30 часів	150	28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити рівень антитіл та рівень сероконверсії через 6 тижнів у 20-30 дітей у кожній з 3 груп, вакцинованих 1 з 3-х препаратів вакцини:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Щойно розчинена.</li> <li>• Розчинена, а потім залишена при кімнатній температурі (від 25 до 30 °C) на 6 - 8 годин, поки в препараті не залишиться приблизно 400 - 500 БУО.</li> <li>• Розчинена, а потім залишена при кімнатній температурі (25-30 °C) на 24-30 годин, доки приблизно 80-160 БУО не залишиться в препараті.</li> </ul> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість вакцини проти вітряної віспи для 3 препаратів, згаданих вище.</p> <p>3. Оцінити гуморальну та клітинну імунну відповідь у всіх дітей через 6 тижнів та 1 рік після вакцинації.</p> <p>4. Забезпечити ревакцинацію будь-кого, хто втратив антитіла приблизно через 1 рік після вакцинації, і дозволити використовувати додаткові партії вакцини для ревакцинації.</p> <p>5. Змінити об'єм дози на 0,5 мл або 0,25 мл для ревакцинації.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, одноцентрове дослідження у 2 центрах.		
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 24 місяців до 10 років, які не мали захворювання вітряної віспи або вакцинацію проти вітряної віспи у клінічному анамнезі; відсутність відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними терапіями; відсутність		

	відомої чутливості до неоміцину; відсутність відомого впливу вітряної віспи або оперізуючого лишая за 4 тижні до вступу в дослідження; відсутність інших вакцин, проведених протягом місяця до отримання вакцини, або запланованих протягом наступного місяця; відсутність використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3 місяці до вступу в дослідження; і пацієнти мають бути невагітні.																				
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	1. Рівні антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) перед вакцинацією, через 6 тижнів та 1 рік після вакцинації. 2. Специфічна клітинна імунна відповідь проти вітряної віспи за допомогою аналізу проліферації лімфоцитів до вакцинації, через 6 тижнів та 1 рік після вакцинації.																				
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після вакцинації.																				
18. Статистичні методи	Було проведено порівняння середніх геометричних титрів (GMT). Об'єм вибірки 27 оцінюваних дітей на препарат давав 80% сили для виявлення потрібної різниці в титрах, припускаючи стандартне відхилення 1,4 для натурального логарифму титрів. Також порівнювали показники сероконверсії, але вони мають меншу потужність виявляти значущі відмінності. Проведено дисперсійний аналіз (ANOVA) на логарифмі титрів для тестування тенденцій у титрах антитіл через 6 тижнів після вакцинації у групах вакцин. Усі статистичні тести були двосторонніми тестами на рівні 5% значущості.																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти віком від 12 місяців до 10 років. <table border="1" data-bbox="667 1377 1289 1496"> <thead> <tr> <th>Вік</th> <th>Від 11 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>1</td> <td>55</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="667 1518 1241 1585"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>57</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	1	55	34	Чоловіки	Жінки	57	33								
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																		
Кількість досліджуваних	1	55	34																		
Чоловіки	Жінки																				
57	33																				
20. Результати ефективності	<b>Імуногенність:</b> Рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу gpELISA через 6 тижнів після вакцинації <table border="1" data-bbox="667 1675 1321 1944"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th>Рівень сероконверсії (95% ДІ)</th> <th>GMT (95% ДІ)</th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>БУО/доза</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C R647</td> <td>1625</td> <td>96,8% (30/31) (83,3, 99,9)</td> <td>6,6 (3,6,12,0)</td> </tr> <tr> <td>C-R647</td> <td>340</td> <td>95,8 % (23/24) (78,9, 99,9)</td> <td>3,5 (1,7, 7,1)</td> </tr> <tr> <td>C-R647</td> <td>150</td> <td>91,7 % (22/24) (73,0, 99,0)</td> <td>2,3 (1,2, 4,3)</td> </tr> </tbody> </table> ДІ=довірчий інтервал #Межа значущості (p=0,052).	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	Партія №	БУО/доза			C R647	1625	96,8% (30/31) (83,3, 99,9)	6,6 (3,6,12,0)	C-R647	340	95,8 % (23/24) (78,9, 99,9)	3,5 (1,7, 7,1)	C-R647	150	91,7 % (22/24) (73,0, 99,0)	2,3 (1,2, 4,3)
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)																		
Партія №	БУО/доза																				
C R647	1625	96,8% (30/31) (83,3, 99,9)	6,6 (3,6,12,0)																		
C-R647	340	95,8 % (23/24) (78,9, 99,9)	3,5 (1,7, 7,1)																		
C-R647	150	91,7 % (22/24) (73,0, 99,0)	2,3 (1,2, 4,3)																		

	<p><b>Персистенція антитіл за grELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>БУО/доза</th> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1625</td> <td>1</td> <td>96,0% (24/25)</td> </tr> <tr> <td>1625</td> <td>2†</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>340</td> <td>1</td> <td>90,5% (19/21)</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>1</td> <td>95,0% (19/20)</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>2†</td> <td>0% (0/1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>†Відбір 1 зразка через 1 рік був відкладений до 2 років для 2-х досліджуваних дітей</p> <p><b>Специфічний клітинно-опосередкований імунітет через 6 тижнів та 1 рік після вакцинації у досліджуваних, у яких до вакцинації не було виявлено КОІ, специфічного до вітряної віспи</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Час після вакцинації</th> <th>Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів††</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 тижнів</td> <td>100% (6/6)</td> </tr> <tr> <td>1 рік</td> <td>75,0 % (3/4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Немає даних щодо КОІ через 3 та 6 місяців після вакцинації.</p> <p>††Варіцела-специфічний лімфопрліферативний аналіз</p>	БУО/доза	Роки після вакцинації	Рівень персистенції	1625	1	96,0% (24/25)	1625	2†	100% (1/1)	340	1	90,5% (19/21)	150	1	95,0% (19/20)	150	2†	0% (0/1)	Час після вакцинації	Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів††	6 тижнів	100% (6/6)	1 рік	75,0 % (3/4)
БУО/доза	Роки після вакцинації	Рівень персистенції																							
1625	1	96,0% (24/25)																							
1625	2†	100% (1/1)																							
340	1	90,5% (19/21)																							
150	1	95,0% (19/20)																							
150	2†	0% (0/1)																							
Час після вакцинації	Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів††																								
6 тижнів	100% (6/6)																								
1 рік	75,0 % (3/4)																								
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Безпека:</b></p> <p><b>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>1625 БУО</th> <th>340 БУО</th> <th>150 БУО</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>18,8% (6/32)</td> <td>17,2% (5/29)</td> <td>17,9% (5/28)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/32)</td> <td>0% (0/29)</td> <td>0% (0/28)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>12,5% (4/32)</td> <td>0% (0/29)</td> <td>3,6% (1/28)</td> </tr> <tr> <td>Температура <math>\geq 102^{\circ}\text{F}</math>, в ротовій порожнині</td> <td>6,2% (2/32)</td> <td>20,7% (6/29)</td> <td>10,7% (3/28)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Не повідомлялося про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною. Тридцять один (31) суб'єкт повідомив про випадки вітряної віспи, 2 протягом перших 6 тижнів після вакцинації та 29 через 6 тижнів після вакцинації. Не було зареєстровано випадків зараження оперізуючим лишаям серед досліджуваних дітей.</p>	Скарга	1625 БУО	340 БУО	150 БУО	Реакції на місці ін'єкції	18,8% (6/32)	17,2% (5/29)	17,9% (5/28)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/32)	0% (0/29)	0% (0/28)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	12,5% (4/32)	0% (0/29)	3,6% (1/28)	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	6,2% (2/32)	20,7% (6/29)	10,7% (3/28)				
Скарга	1625 БУО	340 БУО	150 БУО																						
Реакції на місці ін'єкції	18,8% (6/32)	17,2% (5/29)	17,9% (5/28)																						
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/32)	0% (0/29)	0% (0/28)																						
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	12,5% (4/32)	0% (0/29)	3,6% (1/28)																						
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	6,2% (2/32)	20,7% (6/29)	10,7% (3/28)																						
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Вакцина, щойно розчинена (1625 БУО), і вакцина, розчинена, а потім залишена при кімнатній температурі протягом 6 - 8 годин (340 БУО) або 24 - 30 годин (150 БУО), була імуногенною у дітей у цьому дослідженні.</li> <li>Встановлено, що антитіла до вітряної віспи зберігаються щонайменше 1 рік після вакцинації 1625, 340 або 150 БУО у більшості суб'єктів у підгрупі з відповіддю через 6 тижнів, оцінених на даний момент часу.</li> <li>Вакцина з 1625, 340 та 150 БУО, як правило, добре переносилась.</li> <li>Рівні та GMT зменшувались із збільшенням часу перебування вакцини при кімнатній температурі для діапазону досліджуваних рівнів БУО.</li> </ol>																								

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	Дослідження різних доз вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк у здорових дітей. Протокол #015		
6. Фаза клінічного випробування	ІІІ		
7. Період проведення клінічного випробування	1988 - 1994		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	<b>Вакцина проти вітряної віспи</b>		<b>Кількість дітей (N = 285)</b>
	Партія №	БУО/Доза	
	C-R562	1145	95
	C-R563	2925	95
	C-R562	5850	95
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити рівень сероконверсії через 6 тижнів у 75 дітей у кожній з 3 груп, вакцинованих 3 рівнями БУО вакцини - 5850 БУО, 2925 БУО та 1145 БУО.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість вакцини проти вірусу вітряної віспи на 3-х рівнях БУО.</p> <p>3. Оцінити персистенцію антитіл через 1 рік після вакцинації.</p> <p>4. Оцінити кінетику відповіді антитіл через 2 тижні та 6 тижнів після вакцинації у підгрупі досліджуваних дітей.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження		
12. Основні критерії включення	<p>Здорові діти віком від 12 місяців до 10 років, які мали негативний клінічний анамнез захворювання вітряною віспою або попередньої вакцинації проти вітряної віспи; відсутність відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними терапіями; відсутність відомої чутливості до неоміцину; відсутність відомого контакту з вітряною віспою або оперізуючим лишаям за 4 тижні до вступу в дослідження, що включає постійний контакт із домочадцями або друзями, в лікарні чи при народженні; відсутність інших щеплень, проведених за місяць до вступу в дослідження та у місяць, що настає після вакцинації; відсутність використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3 місяці до вступу в дослідження; не вагітні.</p>		

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	Рівні антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) у день вакцинації, через 6 тижнів та 1 рік після вакцинації. У підгрупі осіб рівень антитіл до вітряної віспи за допомогою gpELISA оцінювали через 2 тижні після вакцинації.																												
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після вакцинації.																												
18. Статистичні методи	Ефекти дослідження та лікування (та можливі взаємодії) перевіряли за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) на логарифми титрів. Точний тест Фішера або хі-квадрат Пірсона використовували для перевірки різниці категоріальних даних (вік, стать та рівні сероконверсії) між групами вакцини, якщо застосовується. Усі тести були двосторонніми на рівні значущості 5%. Заплановано порівняння рівня та величини відповіді антитіл через 6 тижнів після вакцинації за кількістю БУО. Припускаючи справжній коефіцієнт відповіді серед населення 95% на найвищому рівні БУО і 78% на найнижчому рівні, об'єм вибірки у 65 оцінюваних дітей у кожній групі має 80% сили виявити значну різницю на рівні 5% значущості (2-бічний).																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти віком від 12 місяців до 10 років. <table border="1" data-bbox="673 1153 1291 1267"> <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>71</td> <td>123</td> <td>91</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="673 1290 1240 1352"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>146</td> <td>139</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	71	123	91	Чоловіки	Жінки	146	139																
Вік	Від 12 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																										
Кількість досліджуваних	71	123	91																										
Чоловіки	Жінки																												
146	139																												
20. Результати ефективності	Імуногенність: Рівні сероконверсії, середній геометричний титр (GMT) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ) † за допомогою аналізу gpELISA через 2 та 6 тижнів після вакцинації <table border="1" data-bbox="665 1476 1444 1776"> <thead> <tr> <th rowspan="2">БУО/до за</th> <th colspan="2">2 тижні</th> <th colspan="2">6 тижнів</th> </tr> <tr> <th>Рівень сероконверсії</th> <th>GMT</th> <th>Рівень сероконверсії (95% ДІ)</th> <th>GMT (95% ДІ)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1145</td> <td>57,9% (11/19)</td> <td>0,5</td> <td>97,2% (69/71) (90,2, 99,7)</td> <td>8,5 (5,76, 12,46)</td> </tr> <tr> <td>2925</td> <td>68,4% (13/19)</td> <td>1,1</td> <td>100,0% (71/71) (94,9, 100)</td> <td>6,8 (4,95, 9,30)</td> </tr> <tr> <td>5850</td> <td>86,4% (19/22)</td> <td>1,3</td> <td>100,0% (73/73) (95,1, 100)</td> <td>8,3 (6,21, 11,09)</td> </tr> </tbody> </table> † 95% ДІ визначалися тільки у первинну часову точку через 6 місяців після вакцинації Персистенція антитіл за gpELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації <table border="1" data-bbox="665 1892 1337 1955"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100% (168/168)</td> </tr> </tbody> </table>	БУО/до за	2 тижні		6 тижнів		Рівень сероконверсії	GMT	Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	1145	57,9% (11/19)	0,5	97,2% (69/71) (90,2, 99,7)	8,5 (5,76, 12,46)	2925	68,4% (13/19)	1,1	100,0% (71/71) (94,9, 100)	6,8 (4,95, 9,30)	5850	86,4% (19/22)	1,3	100,0% (73/73) (95,1, 100)	8,3 (6,21, 11,09)	Роки після вакцинації	Рівень персистенції	1	100% (168/168)
БУО/до за	2 тижні		6 тижнів																										
	Рівень сероконверсії	GMT	Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)																									
1145	57,9% (11/19)	0,5	97,2% (69/71) (90,2, 99,7)	8,5 (5,76, 12,46)																									
2925	68,4% (13/19)	1,1	100,0% (71/71) (94,9, 100)	6,8 (4,95, 9,30)																									
5850	86,4% (19/22)	1,3	100,0% (73/73) (95,1, 100)	8,3 (6,21, 11,09)																									
Роки після вакцинації	Рівень персистенції																												
1	100% (168/168)																												
21. Результати безпеки	<b>Безпека:</b> Клінічні дані щодо скарг (з 0 до 42 дня після вакцинації)																												

	Скарга	БУО/доза		
		1145	2925	5850
	Реакції в місці ін'єкції	13,7% (13/95)	17,9% (17/95)	20,2% (19/94)
	Варицелоподібний висип, місце ін'єкції	5,3% (5/95)	2,1% (2/95)	5,3% (5/94)
	Варицелоподібний висип, не місце ін'єкції	2,1% (2/95)	1,1% (1/95)	2,1% (2/94)
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	6,3% (6/95)†	12,6% (12/95)	15,1% (14/93)†
† Включає «лихоманку» без точного значення температури.				
<p>Повідомлялося про один (1) серйозний випадок побічної реакції протягом 42-денного періоду після вакцинації для цього дослідження. У цьому дослідженні не було повідомлено про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною. Четверо (4) дітей повідомили про 5 випадків вітряної віспи протягом 42-денного періоду після вакцинації. П'ятдесят п'ять (55) дітей повідомили про 57 випадків вітряної віспи після 42-денного періоду після вакцинації для ін'єкції 1, а 1 дитина повідомила про випадок вітряної віспи після 42-денного періоду після вакцинації при ревакцинації. У цьому дослідженні було зареєстровано два (2) випадки зараження оперізуючим лишаем серед дітей.</p>				
22. Висновок (заключення)	<p>1. Вакцина на рівні БУО 1145, 2925 або 5850 була дуже високоімунотенною у дітей в цьому дослідженні.</p> <p>2. Встановлено, що антитіла до вітряної віспи зберігається протягом щонайменше 1 року після вакцинації у підгрупі дітей з відповіддю через 6 тижнів, оцінених на даний момент часу, які отримували вакцину на рівні БУО 1145, 2925 або 5850.</p> <p>3. Сероконверсія через 2 тижні після вакцинації відбувалась швидше при отриманні вищих рівнів БУО вакцини проти вітряної віспи. Через 6 тижнів після вакцинації більше не було жодних доказів реакції на дозу в цьому діапазоні рівнів БУО.</p> <p>4. Вакцина на рівні БУО 1145, 2925 та 5850, як правило, добре переносилась. Реакції на місці ін'єкції та підвищення температури зростали із збільшенням рівня БУО.</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	Дослідження безпеки, переносимості та імуногенності вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк у здорових дітей при застосуванні внутрішньом'язово у порівнянні з підшкірним введенням Протокол #014		
6. Фаза клінічного випробування	III		
7. Період проведення клінічного випробування	1988 - 1992		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	Спосіб застосування	Кількість вакцинованих	
	ВМ	82	
	ПШ	84	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити безпеку та переносимість однієї партії вакцин, що вводяться або внутрішньом'язово (ВМ), або підшкірно (ПШ) здоровим дітям віком від 12 місяців до 10 років.</p> <p>2. Оцінити швидкість сероконверсії та величину відповіді антитіл у дітей, які отримують однакову дозу вакцини, яку вводять як ВМ, так і ПШ.</p> <p>3. Оцінити стійкість антитіл та зібрати інформацію про захворюваність вітряною віспою або оперізуючим лишаєм через 1 рік після вакцинації.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове, рандомізоване дослідження		
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 10 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи; відсутність захворювання вітряною віспою впродовж 4 тижнів до вступу в дослідження; відсутність відомого імунодефіциту, новоутворень або пригніченого імунітету в результаті прийому кортикостероїдів або іншої імунодепресивної терапії; відсутність відомої чутливості до неоміцину; відсутність іншої імунізації за 1 місяць до вступу в дослідження та впродовж 1 місяця після вакцинації, відсутність використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3 місяці до вступу в дослідження; невагітні.		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк) Спосіб застосування: внутрішньом'язово або підшкірно Дозування: 0,5 мл		
14. Препарат порівняння, доза,	Н/З		



спосіб застосування, сила дії																											
15. Супутня терапія	немає																										
16. Критерії оцінки ефективності	Рівні антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) у день вакцинації, через 6 тижнів та 1 рік після вакцинації.																										
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після вакцинації.																										
18. Статистичні методи	Точний тест Фішера або хі-квадрат Пірсона використовували для перевірки різниці категоріальних даних (вік, стать та рівні сероконверсії) між групами вакцини. Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили щодо титрів логарифму для перевірки відмінностей у титрах антитіл через 6 тижнів після вакцинації між групами вакцин. Двосторонні 95% довірчі інтервали (ДІ) для середнього геометричного титру (GMT) були розраховані шляхом посилення границь довірчих інтервалів для натуральних логарифмів титрів, припускаючи нормальний розподіл логарифмічно перетворених титрів за допомогою натуральних логарифмів. Довірчі інтервали для рівнів сероконверсії (SCR) розраховували за допомогою нормального наближення або ітераційної процедури, заснованої на біноміальному розподілі.																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти у віці від 12 місяців до 10 років. <table border="1" data-bbox="671 1021 1358 1149"> <thead> <tr> <th>Вік</th> <th>Від 11 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>40</td> <td>75</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="671 1178 1246 1245"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>94</td> <td>72</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	40	75	51	Чоловіки	Жінки	94	72														
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																								
Кількість досліджуваних	40	75	51																								
Чоловіки	Жінки																										
94	72																										
20. Результати ефективності	<p><b>Імуногенність:</b> Рівні сероконверсії, середній геометричний титр (GMT) та 95% довірчий інтервал за допомогою аналізу gpELISA через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="671 1368 1422 1608"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Спосіб застосування</th> <th rowspan="2">Рівень сероконверсії (95% ДІ)</th> <th rowspan="2">GMT (95% ДІ)</th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>БУО/доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C R647</td> <td>1625</td> <td>ВМ</td> <td>100% (66/66) (94,6, 100)</td> <td>11,1 (8,2,151)</td> </tr> <tr> <td>C-R647</td> <td>1625</td> <td>ПШ</td> <td>98,5 % (65/66) (91,8, 100)</td> <td>&gt;69† (4,8, 10,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Двоє (2) випробовуваних мали невизначений титр.</p> <p>Не було значущих відмінностей між групами вакцин щодо рівнів сероконверсії. Однак внутрішньом'язове введення вакцини спричинило значно (<math>p = 0,0497</math>) вищі GMT, ніж підшкірне введення.</p> <p><b>Персистенція антитіл за gpELISA у спочатку серонегативних досліджуваних, з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</b></p> <table border="1" data-bbox="671 1872 1422 2000"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Спосіб застосування</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>ВМ</td> <td>100% (36/36)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>ПШ</td> <td>97,4% (38/39)</td> </tr> </tbody> </table>	Вакцина проти вітряної віспи		Спосіб застосування	Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	Партія №	БУО/доза	C R647	1625	ВМ	100% (66/66) (94,6, 100)	11,1 (8,2,151)	C-R647	1625	ПШ	98,5 % (65/66) (91,8, 100)	>69† (4,8, 10,0)	Роки після вакцинації	Спосіб застосування	Рівень персистенції	1	ВМ	100% (36/36)	1	ПШ	97,4% (38/39)
Вакцина проти вітряної віспи		Спосіб застосування	Рівень сероконверсії (95% ДІ)				GMT (95% ДІ)																				
Партія №	БУО/доза																										
C R647	1625	ВМ	100% (66/66) (94,6, 100)	11,1 (8,2,151)																							
C-R647	1625	ПШ	98,5 % (65/66) (91,8, 100)	>69† (4,8, 10,0)																							
Роки після вакцинації	Спосіб застосування	Рівень персистенції																									
1	ВМ	100% (36/36)																									
1	ПШ	97,4% (38/39)																									
21. Результати безпеки	<b>Безпека:</b>																										

	Клінічні дані щодо скарг (з 0 до 42 дня після вакцинації)		
	Скарга	Спосіб застосування	
		ВМ	ІІІ
	Реакція в місці ін'єкції	15,9% (13/82)	26,2% (22/84)
	Варицелоподібний висип, місце ін'єкції	1,2% (1/82)	119% (10/84)
	Варицелоподібний висип, не місце ін'єкції	7,3% (6/82)	9,5% (8/84)
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	10,0% (8/80) <sup>†</sup>	16,9% (14/83)
	<sup>†</sup> Включає «лихоманку» без точного значення температури.		
	<p>У цьому дослідженні не було повідомлено про серйозні побічні ефекти. Два (2) суб'єкти повідомляли про випадки вітряної віспи впродовж 42 днів після вакцинації.</p> <p>Тринадцять (13) суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи після 42-денного періоду поствакцинації для ін'єкції 1; та 2 суб'єкти повідомляли про випадки вітряної віспи після періоду 42 днів після вакцинації. У жодного з досліджуваних дітей не було випадків оперізуючого лишая.</p>		
22. Висновок (заключення)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Вакцина була високо імуногенною у суб'єктів цього дослідження, незалежно від того, вводили її внутрішньом'язово або підшкірно. Показники сероконверсії схожі між групами.</li> <li>2. Величина відповіді на антитіла проти вітряної віспи у групі, яка отримувала вакцину підшкірною ін'єкцією, була меншою, ніж у групі, яка отримувала вакцину внутрішньом'язово.</li> <li>3. Встановлена персистенція антитіл до вітряної віспи протягом щонайменше 1 року після вакцинації у підгрупі респондентів через 6 тижнів, яких оцінювали на даний момент часу, незалежно від того, вводили вакцину внутрішньом'язово або підшкірно.</li> <li>4. Як правило, вакцина добре переносилася незалежно від того, вводили її внутрішньом'язово або підшкірно.</li> </ol>		

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	Дослідження титрації дози вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк у здорових дітей. Протокол #013		
6. Фаза клінічного випробування	III		
7. Період проведення клінічного випробування	з 1988 до 1994 року		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	Розведення	БУО/доза	Кількість випробуваних (N=300)
	нерозведена	1625	48
	1:3	542	50
	1:10	162	52
	1:30	54	50
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити рівні сероконверсії через 6 тижнів у 25-50 дітей у кожній з 4 груп, вакцинованих 4 різними розведеннями вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк: нерозведена, розведення 1:3, 1:10 і 1:30.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість вакцини проти вірусу вітряної віспи у 4 розведеннях, зазначених вище.</p> <p>3. Оцінити персистенцію антитіл через 1 рік після вакцинації у всіх спочатку серопозитивних реципієнтів вакцини, а також у всіх спочатку серонегативних реципієнтів вакцин, які реагували на вакцину.</p>		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження		
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 10 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи; відсутність відомої імунної недостатності, новоутворень або пригніченого імунітету; відсутність відомої чутливості до неоміцину; і відсутність впливу вітряної віспи або оперізуючого лишая за 4 тижні до вступу в дослідження; відсутність використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3 місяці до вступу в дослідження; відсутність іншої імунізації за 1 місяць до вступу в дослідження та через 1 місяць після вакцинації. Досліджувані не можуть бути вагітними.		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила	Жива вакцина проти вітряної віспи Спосіб застосування: підшкірний		

дії	Дозування: 0,5 мл																																															
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З																																															
15. Супутня терапія	Немає																																															
16. Критерії оцінки ефективності	Рівні антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) у день вакцинації, через 6 тижнів та 1 рік після вакцинації.																																															
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після вакцинації.																																															
18. Статистичні методи	Аналіз віку, дослідження, впливу рівня БУО та можливих взаємодій (log БУО як лінійна змінна) на показники сероконверсії проводили за допомогою логістичних моделей. Дисперсійний аналіз (ANOVA) виконували для оцінки впливу віку, дослідження та групи вакцин (та можливих взаємодій) на логарифми титрів. Точний тест Фішера або хі-квадрат Пірсона використовували для перевірки різниці категоріальних даних (вік, стать) між групами вакцин або між дослідженнями, де це було доречно. Усі тести були двосторонніми на рівні значущості 5%.																																															
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти у віці від 12 місяців до 10 років.																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Вік</th> <th>Від 11 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>81</td> <td>71</td> <td>48</td> </tr> </tbody> </table>				Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	81	71	48																																				
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																																													
Кількість досліджуваних	81	71	48																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>110</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table>				Чоловіки	Жінки	110	90																																								
Чоловіки	Жінки																																															
110	90																																															
20. Результати ефективності	<p><b>Імуногенність:</b> Рівень сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу gpELISA через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th>Рівень сероконверсії#</th> <th>GMT</th> </tr> <tr> <th>Номер партії</th> <th>БУО/доза</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C-R647</td> <td>1625</td> <td>100% (06/36)</td> <td>12,1</td> </tr> <tr> <td>542</td> <td>91,2 (31/34)</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>162</td> <td>756 (31/41)</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td>54</td> <td>60,0 (24/40)</td> <td>2,2**</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Значна різниця спостерігалась для групи 4 БУО (p&lt;0,01). ** Значно нижче ніж 162, 542 та 1625 БУО (p&lt;0,01).</p> <p><b>Персистенція антитіл за gpELISA через 1 рік після вакцинації за рівнем БУО у спочатку серонегативних досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th>Рівень персистенції</th> <th>GMT</th> </tr> <tr> <th>Номер партії</th> <th>БУО/доза</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C-R647</td> <td>1625</td> <td>96,6 % (28/29)</td> <td>7,3</td> </tr> <tr> <td>542</td> <td>95,2 % (20/21)</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>162</td> <td>100 % (21/21)</td> <td>16,6</td> </tr> <tr> <td>54</td> <td>77,8 % (14/18)</td> <td>8,1</td> </tr> </tbody> </table>				Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії#	GMT	Номер партії	БУО/доза			C-R647	1625	100% (06/36)	12,1	542	91,2 (31/34)	107		162	756 (31/41)	7,7	54	60,0 (24/40)	2,2**	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень персистенції	GMT	Номер партії	БУО/доза			C-R647	1625	96,6 % (28/29)	7,3	542	95,2 % (20/21)	7,7		162	100 % (21/21)	16,6	54	77,8 % (14/18)	8,1
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії#	GMT																																													
Номер партії	БУО/доза																																															
C-R647	1625	100% (06/36)	12,1																																													
	542	91,2 (31/34)	107																																													
	162	756 (31/41)	7,7																																													
	54	60,0 (24/40)	2,2**																																													
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень персистенції	GMT																																													
Номер партії	БУО/доза																																															
C-R647	1625	96,6 % (28/29)	7,3																																													
	542	95,2 % (20/21)	7,7																																													
	162	100 % (21/21)	16,6																																													
	54	77,8 % (14/18)	8,1																																													
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1625 БУО</th> <th>54.2 БУО</th> <th>162 БУО</th> <th>54 БУО</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Скарга</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Реакції в місці ін'єкції</td> <td>18,8% (9/48)</td> <td>12,0% (6/50)</td> <td>19,2% (10/52)</td> <td>20,0% (10/50)</td> </tr> <tr> <td>Варіцелоподібний висип, місце ін'єкції</td> <td>6,3 (3/48)</td> <td>2,0% (1/50)</td> <td>0% (0/12)</td> <td>5,0% (1/50)</td> </tr> </tbody> </table>					1625 БУО	54.2 БУО	162 БУО	54 БУО	Скарга					Реакції в місці ін'єкції	18,8% (9/48)	12,0% (6/50)	19,2% (10/52)	20,0% (10/50)	Варіцелоподібний висип, місце ін'єкції	6,3 (3/48)	2,0% (1/50)	0% (0/12)	5,0% (1/50)																								
	1625 БУО	54.2 БУО	162 БУО	54 БУО																																												
Скарга																																																
Реакції в місці ін'єкції	18,8% (9/48)	12,0% (6/50)	19,2% (10/52)	20,0% (10/50)																																												
Варіцелоподібний висип, місце ін'єкції	6,3 (3/48)	2,0% (1/50)	0% (0/12)	5,0% (1/50)																																												

	Варицелоподібний висип, не місце ін'єкції	2,1% (1/48)	2,0% (1/50)	5,8 % (3/52)	0%(0/50)
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	27,1% (13/48)	10,0% (5/50)	11,5 % (6/52)	16,0% (8/50)
	Один (1) серйозний побічний ефект був зареєстрований у цьому дослідженні. Три (3) суб'єкти повідомляли про випадки вітряної віспи впродовж 42 днів після вакцинації. Тридцять чотири (34) суб'єкти повідомляли про випадки вітряної віспи впродовж 42-денного періоду після вакцинації для ін'єкції 1; та 8 суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи впродовж 42-денного періоду після вакцинації перед ревакцинацією (ін'єкція 2). У жодного з досліджуваних дітей не було випадків оперізуючого лишая.				
22. Висновок (заключення)	<p>1. Вакцина на рівні 1625 БУО була дуже імуногенною серед дітей у цьому дослідженні; рівні 542, 162 та 54 БУО продемонстрували неоптимальну імуногенність.</p> <p>2. Рівень сероконверсії та GMT зростали із збільшенням БУО.</p> <p>3. Встановлено, що антитіла до вітряної віспи зберігається принаймні протягом 1 року після вакцинації на рівні 1625 БУО у підгрупі дітей, яких тестували на цей момент з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації.</p> <p>4. Як правило, вакцина з 54, 162, 542 та 1625 БУО переносилась добре.</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	Безпека, переносимість та імуногенність вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк при одночасному введенні з вакциною М-М- <sup>TM</sup> II здоровим дітям. Протокол #010 (Дослідження #973)			
6. Фаза клінічного випробування	II			
7. Період проведення клінічного випробування	з 1988 по 1993 рік			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Група	Кількість досліджуваних (N=253)	Кількість досліджуваних, які отримали вакцину М-М- <sup>TM</sup> II, з минулим терміном придатності (N=33)	Кількість ревакцинованих досліджуваних (N=5)
	1	61	6	3
	2	63#	7	0
	3	66	9	2
	4	63#	11	0
# Це число включає 1 суб'єкта в групі 2, який покинув дослідження перед тим, як отримати вакцину проти вітряної віспи через 6 тижнів. ## Це число не включає 1 суб'єкта, зареєстрованого в групі 4, який отримав М-М- <sup>TM</sup> II та вакцину проти вітряної віспи замість М-М- <sup>TM</sup> II та плацебо під час візиту 2.				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Порівняти вакцину проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк) та вакцину М-М-<sup>TM</sup> II, що вводяться одночасно, у різних місцях, з введенням вакцин з 6-тижневим інтервалом, щодо їх безпеки, переносимості та рівнів сероконверсії до вітряної віспи, кору, паротиту та краснухи через 6 тижнів.</p> <p>2. Оцінити безпеку та переносимість вакцини проти вірусу вітряної віспи у порівнянні з плацебо.</p> <p>3. Оцінити персистенцію антитіл через 1 рік після кожної вакцинації.</p>			
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, одноцентрове дослідження, в якому здорових дітей випадковим чином розподіляли до 1 з 4-х груп.			
12. Основні критерії включення	Здорові діти у віці від 15 до 23 місяців без вітряної віспи, кору, свинки та краснухи у клінічному анамнезі та відсутністю попередньої вакцинації проти цих захворювань; відсутністю відомого впливу вітряної віспи, оперізуючого лишая, кору, свинки або краснухи за 4 тижні до вступу в дослідження;			

	відсутністю відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними терапіями; відсутністю чутливості до неоміцину; відсутністю використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3 місяці до вступу в дослідження та протягом 2 місяців після вакцинації; не застосовувалися інші вакцини (АКДС, ОРВ, НіВ та ін.) протягом місяця до вступу в дослідження та протягом місяця, наступного за вакцинацією дослідними вакцинами; відсутністю анафілактичної або іншої негайної реакції (наприклад, кропив'янка, набряк рота і горла, утруднене дихання, гіпотонія або шок) після прийому яєць; і жодної умови, яка, на думку лікаря дослідника, могла б заважати оцінці цілей дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вітряної віспи Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл M-M-R™II Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл ATTENUVAX™ Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл MUMPSVAX™ Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл
15. Супутня терапія	немає
16. Критерії оцінки ефективності	Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) та титри антитіл до кору, паротиту та краснухи, виміряні за допомогою імуноферментний аналіз (ІФА) перед вакцинацією, через 6 тижнів та 12 тижнів після кожної ін'єкції та через один рік після вакцинації.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після кожної вакцинації.
18. Статистичні методи	Для кожного вірусного компонента вакцини був проведений аналіз за протоколом на зразку сироватки через 6 тижнів після вакцинації (27–70 днів після вакцинації) у тих суб'єктів, які спочатку були серонегативними щодо цього компонента. Відмінності в GMT були перевірені з використанням лінійного контрасту 4 груп лікування (½ група 1 + ½ група 3 - ½ група 2 - ½ група 4) у загальній лінійній моделі (GLM у SAS) щодо натуральних логарифмів титрів антитіл для кожного з 4 вірусних компонентів. Рівні сероконверсії для кожного з 4-х вірусних компонентів та частку осіб із титрами антитіл проти вітряної віспи $\geq 5$ одиниць за gpELISA порівнювали між групою з одночасним застосуванням вакцин та групою, яка отримувала вакцини з 6-тижневим інтервалом, використовуючи точний тест Фішера. Двосторонні 95% довірчі інтервали (ДІ) для середньгеометричної різниці кратності між групою з одночасним застосуванням вакцин та групою, яка отримувала вакцини з 6-тижневим інтервалом, через 6 тижнів після вакцинації

	<p>розраховували за допомогою нормального наближення, де середню квадратичну похибку (MSE) від остаточної моделі GLM використовували як оцінку дисперсійного аналізу. Усі суб'єкти, що проходили спостереження, були включені в аналіз та огляд з безпеки. Частки досліджуваних, які повідомляли про будь-яку місцеву реакцію, висип на місці ін'єкції та максимальну температуру <math>\geq 102^\circ\text{F}</math>, у ротовій порожнині, порівнювали між групами, які отримували ін'єкції вакцини M-M-R™ II та вітряної віспи одночасно та групами, які отримували вакцини з 6-тижневим інтервалом, використовуючи точний тест Фішера. Усі тести були двосторонніми на рівні значущості 0,05, а не односторонніми, як зазначено в протоколі дослідження. Були відзначені будь-які відмінності у висновках через вибір двостороннього та одностороннього тесту. Не було коригування кратності через 8 обчислених р-значень, розрахованих для первинних кінцевих точок. Дійсна частота помилок типу I може досягати 0,337, якщо 8 змінних є по суті незалежними. Оскільки GMT та коефіцієнти сероконверсії не є незалежними, справжній коефіцієнт помилок типу I повинен бути менше 0,337.</p>																																																																																		
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові діти у віці з 15 до 23 місяців</p> <table border="1" data-bbox="592 887 1374 949"> <tr> <th>Вік</th> <th>15 - 23 місяців</th> </tr> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>252</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="592 981 1166 1043"> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> <tr> <td>120</td> <td>132</td> </tr> </table>	Вік	15 - 23 місяців	Кількість досліджуваних	252	Чоловіки	Жінки	120	132																																																																										
Вік	15 - 23 місяців																																																																																		
Кількість досліджуваних	252																																																																																		
Чоловіки	Жінки																																																																																		
120	132																																																																																		
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Імуногенність:</b></p> <p>Рівні сероконверсії (SCR) та середній геометричний титр (GMT) у спочатку серонегативних суб'єктів до кору (ELISA), паротиту (ELISA), краснухи (ELISA) та вітряної віспи (gpELISA) через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="592 1196 1358 1442"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Група</th> <th colspan="2">Кір</th> <th colspan="2">Паротит</th> <th colspan="2">Краснуха</th> <th colspan="2">Вітряна віспа</th> </tr> <tr> <th>SCR</th> <th>GMT</th> <th>SCR</th> <th>GMT</th> <th>SCR</th> <th>GMT</th> <th>SCR</th> <th>GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>90,7% (39/43)</td> <td>71,5</td> <td>98,0% (48/49)</td> <td>&gt;53,1<sup>#</sup></td> <td>100% (45/45)</td> <td>&gt;94,9<sup>#</sup></td> <td>100% (47/47)</td> <td>6,2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>89,2% (33/37)</td> <td>84,8</td> <td>100% (39/39)</td> <td>&gt;59,2<sup>#</sup></td> <td>100% (38/38)</td> <td>&gt;96,2<sup>#</sup></td> <td>98,0% (49/50)</td> <td>7,0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>95,1% (39/41)</td> <td>70,5</td> <td>96,1% (49/51)</td> <td>45,9</td> <td>100% (47/47)</td> <td>88,1</td> <td>100% (60/60)</td> <td>7,6</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>95,6% (43/45)</td> <td>65,1</td> <td>100% (49/49)</td> <td>&gt;77,5<sup>#</sup></td> <td>100% (47/47)</td> <td>&gt;109,0<sup>#</sup></td> <td>100% (51/51)</td> <td>6,6</td> </tr> </tbody> </table> <p># Один (1) або більше суб'єктів мали невизначені значення титру.</p> <p>Персистенція антитіл через 1 рік після вакцинації проти кору (ІФА), паротиту (ІФА), краснухи (ІФА) та вітряної віспи (gpELISA) у досліджуваних, які спочатку були серонегативними та з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="592 1599 1385 1765"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Група</th> <th colspan="4">Рівні персистенції антитіл</th> </tr> <tr> <th>Кір</th> <th>Паротит</th> <th>Краснуха</th> <th>Вітряна віспа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100% (30/30)</td> <td>100%(38/38)</td> <td>100% (33/33)</td> <td>100% (35/35)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>100% (20/20)</td> <td>100% (27/27)</td> <td>100% (26/26)</td> <td>100% (38/38)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>100% (32/32)</td> <td>100% (34/34)</td> <td>100% (35/35)</td> <td>100% (45/45)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>100% (36/36)</td> <td>100% 07/371</td> <td>100% (32/32)</td> <td>100% (37/37)</td> </tr> </tbody> </table>	Група	Кір		Паротит		Краснуха		Вітряна віспа		SCR	GMT	SCR	GMT	SCR	GMT	SCR	GMT	1	90,7% (39/43)	71,5	98,0% (48/49)	>53,1 <sup>#</sup>	100% (45/45)	>94,9 <sup>#</sup>	100% (47/47)	6,2	2	89,2% (33/37)	84,8	100% (39/39)	>59,2 <sup>#</sup>	100% (38/38)	>96,2 <sup>#</sup>	98,0% (49/50)	7,0	3	95,1% (39/41)	70,5	96,1% (49/51)	45,9	100% (47/47)	88,1	100% (60/60)	7,6	4	95,6% (43/45)	65,1	100% (49/49)	>77,5 <sup>#</sup>	100% (47/47)	>109,0 <sup>#</sup>	100% (51/51)	6,6	Група	Рівні персистенції антитіл				Кір	Паротит	Краснуха	Вітряна віспа	1	100% (30/30)	100%(38/38)	100% (33/33)	100% (35/35)	2	100% (20/20)	100% (27/27)	100% (26/26)	100% (38/38)	3	100% (32/32)	100% (34/34)	100% (35/35)	100% (45/45)	4	100% (36/36)	100% 07/371	100% (32/32)	100% (37/37)
Група	Кір		Паротит		Краснуха		Вітряна віспа																																																																												
	SCR	GMT	SCR	GMT	SCR	GMT	SCR	GMT																																																																											
1	90,7% (39/43)	71,5	98,0% (48/49)	>53,1 <sup>#</sup>	100% (45/45)	>94,9 <sup>#</sup>	100% (47/47)	6,2																																																																											
2	89,2% (33/37)	84,8	100% (39/39)	>59,2 <sup>#</sup>	100% (38/38)	>96,2 <sup>#</sup>	98,0% (49/50)	7,0																																																																											
3	95,1% (39/41)	70,5	96,1% (49/51)	45,9	100% (47/47)	88,1	100% (60/60)	7,6																																																																											
4	95,6% (43/45)	65,1	100% (49/49)	>77,5 <sup>#</sup>	100% (47/47)	>109,0 <sup>#</sup>	100% (51/51)	6,6																																																																											
Група	Рівні персистенції антитіл																																																																																		
	Кір	Паротит	Краснуха	Вітряна віспа																																																																															
1	100% (30/30)	100%(38/38)	100% (33/33)	100% (35/35)																																																																															
2	100% (20/20)	100% (27/27)	100% (26/26)	100% (38/38)																																																																															
3	100% (32/32)	100% (34/34)	100% (35/35)	100% (45/45)																																																																															
4	100% (36/36)	100% 07/371	100% (32/32)	100% (37/37)																																																																															
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Безпека:</b></p> <p>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</p> <table border="1" data-bbox="592 1823 1449 2018"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Скарга</th> <th colspan="2">Група 1</th> <th colspan="2">Група 2</th> <th colspan="2">Група 3</th> <th colspan="2">Група 4##</th> </tr> <tr> <th>Вітряна віспа + M-M-R™ II</th> <th>Плацебо</th> <th>M-M-R™ II + Плацебо</th> <th>Вітряна віспа</th> <th>Плацебо</th> <th>Вітряна віспа + M-M-R™ II</th> <th>Вітряна віспа</th> <th>M-M-R™ II + Плацебо</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакція в місці ін'єкції, місце вакцинації проти вітряної віспи</td> <td>10.0% (6/60)</td> <td>НЗ</td> <td>НЗ</td> <td>8,1% (5/62)</td> <td>НЗ</td> <td>4,5% (3/66)</td> <td>4.8% (3/63)</td> <td>НЗ</td> </tr> </tbody> </table>	Скарга	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4##		Вітряна віспа + M-M-R™ II	Плацебо	M-M-R™ II + Плацебо	Вітряна віспа	Плацебо	Вітряна віспа + M-M-R™ II	Вітряна віспа	M-M-R™ II + Плацебо	Реакція в місці ін'єкції, місце вакцинації проти вітряної віспи	10.0% (6/60)	НЗ	НЗ	8,1% (5/62)	НЗ	4,5% (3/66)	4.8% (3/63)	НЗ																																																								
Скарга	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4##																																																																												
	Вітряна віспа + M-M-R™ II	Плацебо	M-M-R™ II + Плацебо	Вітряна віспа	Плацебо	Вітряна віспа + M-M-R™ II	Вітряна віспа	M-M-R™ II + Плацебо																																																																											
Реакція в місці ін'єкції, місце вакцинації проти вітряної віспи	10.0% (6/60)	НЗ	НЗ	8,1% (5/62)	НЗ	4,5% (3/66)	4.8% (3/63)	НЗ																																																																											



Реакція в місці ін'єкції, місце вакцинації М-М-Р™ II	1.7% (1/60)	НЗ	3.2% (2/62)	НЗ	НЗ	3.0% (2/66)	НЗ	6.5% (4/62)
Реакція в місці ін'єкції, місце ін'єкції плацебо	НЗ	50% (3/60)	11.3% (7/62)	НЗ	6.1% (4/66)	НЗ	НЗ	11.3% (7/62)
Реакція в місці ін'єкції, місце вакцинації невідоме	0% (0/60)	НЗ	4.8% (3/62)	НЗ	НЗ	1.5% (1/66)	НЗ	3.2% (2/62)
Варичелоподібний висип, місце ін'єкції	0% (0/60)	НЗ	НЗ	0% (0/62)	НЗ	1.5% (1/66)	0% (0/63)	НЗ
Кіроподібний висип, місце ін'єкції	0% (0/60)	НЗ	0% (0/62)	НЗ	НЗ	0% (0/66)	НЗ	1,6% (1/62)
Висип в місці ін'єкції, місце ін'єкції плацебо	НЗ	0% (0/60)	0% (0/62)	НЗ	1.5% (1/66)	НЗ	НЗ	0% (0/62)
Висип в місці ін'єкції, місце ін'єкції невідоме	0%(0/60)	НЗ	0% (0/62)	НЗ	НЗ	0% (0/66)	НЗ	1,6% (1/62)
Варичелоподібний висип, не місце ін'єкції	0%(0/60)	0% (0/60)	0% (0/62)	0* (0/62)	1.5% (1/66)	3.0% (2/66)	0%(0/63)	1,6% (1/62)
Кіроподібний висип, не місце ін'єкції	3,3% (2/60)	0% (0/60)	3.2% (2/62)	1.6% (1/62)	1.5% (1/66)	4.5% (3/66)	0%(0/63)	3.2% (2/62)
Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	33.3% (20/60)	21.7% (13/60)	33.9% (21/62)	26.2% (16/61)#	22.7* (15/66)	34,8% (23/66)	28,6% (18/63)	25,8% (16/62)

# Включає 1 суб'єкта, який повідомив про «лихоманку» без зазначення температури. Суб'єкт, який був зарахований до групи 4, але отримав М-М-Р™ II та вакцину проти вітряної віспи замість М-М-Р™ II та плацебо під час візиту 2, був виключений з цієї таблиці. НЗ = не застосовується

**Клінічні дані (від 0 до 42 днів після вакцинації) для 33 суб'єктів, які отримували М-М-Р™ II після дати закінчення терміну придатності**

Скарга	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4	
	Вітряна віспа + М-М-Р™ II	Плацебо	М-М-Р™ II# Плацебо	Вітряна віспа	Плацебо	Вітряна віспа + М-М-Р™ II	Вітряна віспа	М-М-Р™ II + Плацебо
Реакція у місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини проти вітряної віспи	16,7% (1/6)	НЗ	НЗ	0% (0/7)	НЗ	0% (0/9)	9,1% (1/11)	НЗ
Реакція у місці ін'єкції, місце ін'єкції вакцини М-М-Р™ II	33,3% (2/6)	16,7% (1/6)	14,3% (1/7)	НЗ	НЗ	0% (0/9)	НЗ	10,0% (1/10)
Реакція в місці ін'єкції, місце ін'єкції плацебо	НЗ	0% (0/6)#	0% (0/7)	НЗ	0% (0/9)	НЗ	НЗ	10,0% (1/10)
Варичелоподібний висип, місце ін'єкції	0% (0/6)	НЗ	НЗ	0% (0/7)	НЗ	0% (0/9)	0% (0/11)	НЗ
Кіроподібний висип, місце ін'єкції	0% (0/6)	НЗ	0% (0/7)	НЗ	НЗ	0% (0/9)	НЗ	0% (0/10)
Висип у місці ін'єкції, місце ін'єкції плацебо	НЗ	0% (0/6)	0% (0/7)	НЗ	0% (0/9)	НЗ	НЗ	0% (0/10)
Варичелоподібний висип, не місце ін'єкції	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/7)	0% (0/7)	0% (0/9)	0% (0/9)	0% (0/11)	0% (0/10)
Кіроподібний висип, не місце ін'єкції	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/7)	0% (0/7)	0% (0/9)	22,2% (2/9)	0% (0/11)	0% (0/10)
Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	33,3% (2/6)	0% (0/6)	28,6% (2/7)	28,6% (2/7)	0% (0/9)	11,1% (1/9)	36,4% (4/11)	10,0% (1/10)

# Батьки повідомили про червону пляму на правій верхній руці в день 1 після візиту 2; однак плацебо було введено в ліву руку під час візиту 2. НЗ = не застосовується

Повідомлялося про два (2) серйозні побічні ефекти, які, як вважали, могли бути пов'язані з вакцинацією. У одній (1) дитини розвинувся постінфекційний артрит через 14 днів після вакцинації вакциною проти вітряної віспи, вона була госпіталізована та одужала без лікування. У іншій дитини

	<p>протягом 7 днів розвинулася діарея, блювота та фебрильний напад після поставки вакцинації М-М-Р™ II та плацебо, її госпіталізували та відновили без лікування. У цьому дослідженні п'ять (5) суб'єктів повідомляли про вітряну віспи. Два випадки (2) виникли протягом 42 днів після вакцинації проти вітряної віспи, а 3 - після 42 днів після вакцинації. Не повідомлялося про випадки оперізуючого лишая.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>1. Одночасне введення М-М-Р™ II та вакцини проти вітряної віспи на окремих ділянках викликало подібні гуморальні імунні відповіді, як при застосуванні М-М-Р™ II та вакцини проти вітряної віспи через 6 тижнів.</p> <p>2. Було встановлено, що кір, епідемічний паротит, краснуха та антитіла проти вітряної віспи зберігаються протягом принаймні 1 року після одночасного введення М-М-Р™ II та вакцини проти вітряної віспи в окремих місцях.</p> <p>3. Як правило, вакцина проти вітряної віспи добре переносилась окремо і при введенні одночасно з вакциною М-М-Р™ II. У невеликій групі суб'єктів ненавмисне використання М-М-Р™ II після закінчення терміну придатності, як правило, добре переносилось.</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 атенуєвана	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження безпеки, переносимості та імуногенності вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк у здорових серонегативних дорослих Протокол #008	
6. Фаза клінічного випробування	III	
7. Період проведення клінічного випробування	з 1988 до 1994 року	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США та Канада	
9. Кількість досліджуваних	<b>Номер партії вакцини проти вітряної віспи</b>	<b>Кількість вакцинованих досліджуваних (N = 229)</b>
	37171/C-R452	88
	38040/C-R562	90
	38041/C-R563	17
	34474/C-R320	17
	37172/C-R453	17
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Оцінити безпеку та переносимість вакцини у здорових дорослих.</li> <li>2. Оцінити 6-тижневий коефіцієнт сероконверсії.</li> <li>3. Оцінити опосередковану клітинами імунну відповідь на вакцину у якомога більшої кількості дорослих.</li> <li>4. Оцінити персистенцію антитіл та потребу у бустерних дозах.</li> <li>5. Отримати інформацію про вплив вітряної віспи/оперізуючого лишая щомісяця протягом 2 років після вакцинації та отримати зразок крові через 2 роки після вакцинації.</li> </ol>	
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження	
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі люди у віці $\geq 18$ років, які були серологічно сприйнятливі до вітряної віспи; з відсутністю відомого впливу вітряної віспи або оперізуючого лишая за 4 тижні до вступу в дослідження; з відсутністю відомих імунодефіцитних захворювань, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імуносупресивними препаратами; відсутністю відомої чутливості до неоміцину в анамнезі; відсутністю	

	використання імуноглобуліну або препаратів крові за 3 місяці до вступу в дослідження; відсутністю інших вакцинацій, проведених за місяць до вступу у дослідження та протягом місяця, що настає після кожної імунізації; які не вагітні (як визначено за допомогою тесту на сироватку або сечу протягом 14 днів до вакцинації), жінки в постпубертатному періоді повинні були використовувати прийнятний метод контролю народжуваності протягом 3-х місяців після вакцинації.																																																																								
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вітряної віспи Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл																																																																								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НЗ																																																																								
15. Супутня терапія	немає																																																																								
16. Критерії оцінки ефективності	1. Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) у день вакцинації, через 21 тижні після вакцинації і через 2 або 4 тижні, 6 тижнів, 3 місяці, 6 місяців та 1, 2, 3 та 4 роки після вакцинації. 2. Специфічний клітинно-опосередкований імунітет (КОІ) проти вітряної віспи за допомогою аналізу проліферації лімфоцитів у день вакцинації та через 2 - 4 тижні, 6 тижнів, 3 місяця, 6 місяців та 1 після вакцинації у підгрупі суб'єктів. 3. Активність 2, 5-А синтетази перед вакцинацією та через 3, 7 та 14 днів після вакцинації для оцінки реакції інтерферону на вакцину.																																																																								
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після вакцинації.																																																																								
18. Статистичні методи	Дані узагальнені - офіційний аналіз не проводився.																																																																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі $\geq 18$ років <table border="1" data-bbox="651 1240 1430 1420"> <tr> <td><b>Вік</b></td> <td><b><math>\geq 18</math> років</b></td> </tr> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>229</td> </tr> <tr> <td><b>Чоловіки</b></td> <td><b>Жінки</b></td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>154</td> </tr> </table>	<b>Вік</b>	<b><math>\geq 18</math> років</b>	Кількість досліджуваних	229	<b>Чоловіки</b>	<b>Жінки</b>	75	154																																																																
<b>Вік</b>	<b><math>\geq 18</math> років</b>																																																																								
Кількість досліджуваних	229																																																																								
<b>Чоловіки</b>	<b>Жінки</b>																																																																								
75	154																																																																								
20. Результати ефективності	<p><b>Імуногенність:</b> Рівні сероконверсії та середній геометричний титр (GMT)</p> <table border="1" data-bbox="651 1485 1437 1704"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th colspan="2">2 тижні</th> <th colspan="2">4 тижні</th> <th colspan="2">6 тижнів</th> </tr> <tr> <th>Номер партії</th> <th>PFU/ Доза</th> <th>Рівень сероконверсії</th> <th>GMT</th> <th>Рівень сероконверсії</th> <th>GMT†</th> <th>Рівень сероконверсії</th> <th>GMT†</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-R452</td> <td>1140</td> <td>35,6% (116/45)</td> <td>0,4</td> <td>70,0% (7/10)</td> <td>3,9</td> <td>89,1% (49/55)</td> <td>&gt;3,7</td> </tr> <tr> <td>C-R562</td> <td>1145</td> <td>34,8% (16/16)</td> <td>0,4</td> <td>55,6% (5/9)</td> <td>&gt;2,0</td> <td>87,9% (51/58)</td> <td>4,0</td> </tr> <tr> <td>C-R563</td> <td>SIS</td> <td>50,0% (13/6)</td> <td>0,5</td> <td>100% (1/1)</td> <td>2,2</td> <td>90,0% (9/10)</td> <td>2,6</td> </tr> <tr> <td>C-R320</td> <td>3010</td> <td>60,0% (3/5)</td> <td>0,7</td> <td>75,0% (3/4)</td> <td>1,4</td> <td>87,9% (7/8)</td> <td>&gt;28</td> </tr> <tr> <td>CR453</td> <td>3265</td> <td>33,3% (2/6)</td> <td>0,4</td> <td>66,7% (2/3)</td> <td>1,5</td> <td>80,0% (8/10)</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Об'єднаний</td> <td>-</td> <td>37,0 % (40/108)</td> <td>0,4</td> <td>66,7% (18/27)</td> <td>&gt;2,4</td> <td>87,9% (124/141)</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Якщо 1 або більше суб'єктів мали невизначений титр, GMT повідомляється зі знаком "&gt;"</p> <p><b>Специфічний клітинно-опосередкований імунітет (КОІ)† проти вітряної віспи у досліджуваних, у яких до вакцинації не було виявлено КОІ, специфічного до вітряної віспи</b></p> <table border="1" data-bbox="743 1839 1358 1962"> <thead> <tr> <th>Час</th> <th>Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 тижні</td> <td>54 % (7/13)</td> </tr> <tr> <td>6 тижнів</td> <td>78,9% (15/19)</td> </tr> <tr> <td>1 рік</td> <td>85,0 % (17/20)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Немає даних щодо КОІ через 3 та 6 місяців після вакцинації.</p>	Вакцина проти вітряної віспи		2 тижні		4 тижні		6 тижнів		Номер партії	PFU/ Доза	Рівень сероконверсії	GMT	Рівень сероконверсії	GMT†	Рівень сероконверсії	GMT†	C-R452	1140	35,6% (116/45)	0,4	70,0% (7/10)	3,9	89,1% (49/55)	>3,7	C-R562	1145	34,8% (16/16)	0,4	55,6% (5/9)	>2,0	87,9% (51/58)	4,0	C-R563	SIS	50,0% (13/6)	0,5	100% (1/1)	2,2	90,0% (9/10)	2,6	C-R320	3010	60,0% (3/5)	0,7	75,0% (3/4)	1,4	87,9% (7/8)	>28	CR453	3265	33,3% (2/6)	0,4	66,7% (2/3)	1,5	80,0% (8/10)	25	Об'єднаний	-	37,0 % (40/108)	0,4	66,7% (18/27)	>2,4	87,9% (124/141)	36	Час	Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів	2 тижні	54 % (7/13)	6 тижнів	78,9% (15/19)	1 рік	85,0 % (17/20)
Вакцина проти вітряної віспи		2 тижні		4 тижні		6 тижнів																																																																			
Номер партії	PFU/ Доза	Рівень сероконверсії	GMT	Рівень сероконверсії	GMT†	Рівень сероконверсії	GMT†																																																																		
C-R452	1140	35,6% (116/45)	0,4	70,0% (7/10)	3,9	89,1% (49/55)	>3,7																																																																		
C-R562	1145	34,8% (16/16)	0,4	55,6% (5/9)	>2,0	87,9% (51/58)	4,0																																																																		
C-R563	SIS	50,0% (13/6)	0,5	100% (1/1)	2,2	90,0% (9/10)	2,6																																																																		
C-R320	3010	60,0% (3/5)	0,7	75,0% (3/4)	1,4	87,9% (7/8)	>28																																																																		
CR453	3265	33,3% (2/6)	0,4	66,7% (2/3)	1,5	80,0% (8/10)	25																																																																		
Об'єднаний	-	37,0 % (40/108)	0,4	66,7% (18/27)	>2,4	87,9% (124/141)	36																																																																		
Час	Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів																																																																								
2 тижні	54 % (7/13)																																																																								
6 тижнів	78,9% (15/19)																																																																								
1 рік	85,0 % (17/20)																																																																								

	<p align="center"><b>Персистенція антитіл за grELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Час після вакцинації</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 рік</td> <td>89,5 % (85/95)</td> </tr> <tr> <td>2 роки</td> <td>88,5 % (23/26)</td> </tr> <tr> <td>3 роки</td> <td>100% (3/3)</td> </tr> <tr> <td>4 роки</td> <td>83,3 % (10/12)</td> </tr> <tr> <td>5 років</td> <td>100 % (2/2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>† Дані не доступні для оцінки персистенції антитіл до вітряної віспи за 6 місяців.  †† Збір зразків крові за 4 років відкладався до 5 року для 2 досліджуваних</p>	Час після вакцинації	Рівень персистенції	1 рік	89,5 % (85/95)	2 роки	88,5 % (23/26)	3 роки	100% (3/3)	4 роки	83,3 % (10/12)	5 років	100 % (2/2)
Час після вакцинації	Рівень персистенції												
1 рік	89,5 % (85/95)												
2 роки	88,5 % (23/26)												
3 роки	100% (3/3)												
4 роки	83,3 % (10/12)												
5 років	100 % (2/2)												
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Безпека:</b></p> <p align="center"><b>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>Відсоток</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>17,1% (36/211)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>5,2% (11/211)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>4,3% (9/211)</td> </tr> <tr> <td>Температура <math>\geq 102^{\circ}\text{F}</math>, в ротовій порожнині</td> <td>1,5% (3/202)<sup>†</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>†</sup> Включає суб'єктів з лихоманкою, але без вимірювання температури.</p> <p>Два (2) серйозні побічні ефекти були зареєстровані у цих суб'єктів, які повідомляли про випадки вітряної віспи; 1 випадок був зареєстрований через 6 тижнів після вакцинації, а 29 випадків - через 6 тижнів після вакцинації.  Не повідомлялося про випадки оперізуючого лишая.</p>	Скарга	Відсоток	Реакції на місці ін'єкції	17,1% (36/211)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	5,2% (11/211)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	4,3% (9/211)	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	1,5% (3/202) <sup>†</sup>		
Скарга	Відсоток												
Реакції на місці ін'єкції	17,1% (36/211)												
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	5,2% (11/211)												
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	4,3% (9/211)												
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , в ротовій порожнині	1,5% (3/202) <sup>†</sup>												
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. При використанні режиму вакцинації 1 дозою вакцини проти вітряної віспи спостерігається субоптимальна імунна відповідь у дорослих у цьому дослідженні.</li> <li>2. Титр антитіл до вітряної віспи не зберігав високі рівні протягом 4 років після вакцинації.</li> <li>3. Всі 5 партій вакцини, як правило, добре переносились.</li> </ol>												

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	Дослідження безпеки, переносимості та імуногенності вакцини проти вітряної віспи Ока/Мерк у здорових дітей та підлітків Протокол #007		
6. Фаза клінічного випробування	II/III		
7. Період проведення клінічного випробування	1987		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США и Канада		
9. Кількість досліджуваних	Тип партії вакцини	Номер партії вакцини проти вітряної віспи	Кількість випробуваних (N=4199)
	Виробництво	C-R319 C-R452 C-R562 C-R647 C-R724 C-T683	514 815 920 827 765 23
	Високі титри Виробництво Нове виробництво (використовується лише для бустерної ін'єкції)	C-R320 C-R453 C-W595	169 166 407
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити безпеку та переносимість 5 виробничих партій вакцини проти вітряної віспи у здорових дітей та підлітків.</p> <p>2. Оцінити коефіцієнт сероконверсії через 6 тижнів у підгрупі дітей та підлітків.</p> <p>3. Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність 2-х додаткових партій вакцини з більш високими титрами у здорових дітей та підлітків.</p> <p>4. Оцінити порівнянність 2 додаткових партій вакцини з вищими титрами зараженості до перших 5 виробничих партій щодо безпеки, переносимості та імуногенності.</p> <p>5. Оцінити персистенцію антитіл через 1, 2, 3 та 4 роки після первинної вакцинації вакциною проти вітряної віспи у дітей та підлітків.</p> <p>6. Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність другої ін'єкції нової виробничої партії вакцини проти вітряної віспи, введеної через 4–6 років після першої ін'єкції.</p> <p>7. Оцінити стійкість підвищення титру антитіл через 3 місяці після другої ін'єкції вакцини.</p> <p>8. Оцінювати персистенцію антитіл щорічно протягом 10 років після бустерної вакцинації у підгрупі учасників та збирати</p>		

	інформацію про вплив вітряної віспи та/або оперізуючого лишая у цій популяції та результати впливу.				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження				
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 17 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи; відсутність відомих імунодефіцитних станів, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених кортикостероїдами або іншими імунодепресивними терапіями; відсутність відомої чутливості до неоміцину; відсутність відомого впливу вітряної віспи або оперізуючого лишая протягом 4 тижнів до вступу в дослідження, що стосується постійних контактів з домочадцями або партнерами по роботі, контактів у лікарні чи при народженні; відсутність інших щеплень, проведених за місяць до вступу в дослідження та за місяць, що настає після отримання вакцини, проти вітряної віспи; відсутність використання імуного глобуліну або препаратів крові за 3 місяці до вступу в дослідження та за 2 місяці після вакцинації; а також не вагітні, як визначено за допомогою тесту на вагітність за сечею або сироваткою, за 1-2 тижні до вступу в дослідження, і жінки в постпубертатному періоді повинні були погодитися використовувати прийнятний метод контролю народжуваності протягом 3 місяців після вакцинації.				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вітряної віспи 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 за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) або імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) у день вакцинації, через 2 тижні та/або 4 тижні після вакцинації (лише у підгрупі), через 6 тижнів після вакцинації та щорічно до 10 років після вакцинації.				
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після кожної ін'єкції.				
18. Статистичні методи	95% довірчі інтервали (ДІ) для середнього геометричного титру (GMT) були розраховані шляхом посилення границь довірчих інтервалів для натуральних логарифмів титрів, припускаючи нормальний розподіл логарифмічно перетворених титрів у натуральний логарифм. Довірчі інтервали для швидкості сероконверсії розраховували за допомогою ітераційної процедури, заснованої на біноміальному розподілі.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти віком від 12 місяців до 17 років				
	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥13 років
	Кількість досліджуваних	1 458	1 550	1 107	84
	Чоловіки		Жінки		
	2 158		2 041		
20. Результати ефективності	Імуногенність: Швидкість сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу gpELISA через 6 тижнів після вакцинації 1				
	Тип партії вакцини	Номер партії	Рівень сероконверсії	GMT	

Виробництво	C-R319	96,3% (394/409)	10,4
	C-R452	97,6% (612/627)	10,2
	CR562	93,7% (609/650)	>8,0†
	C-R647	96,7% (586/606)	10,4
	C-R724	96,7% (493/510)	>9,9†
	C-T683 ††	---	---
	Високий титр	C-R320	93,2% (124/133)
Виробництво	C-R453	99,2% (129/130)	7,1

† Якщо 1 або більше досліджуваних мали невизначений титр, GMT повідомляється зі знаком ">".  
†† Зразків сироватки після вакцинації не отримано.  
Немає даних після вакцинації через 2 та/або 4 тижня.

**Швидкість сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу grELISA для досліджуваних, які отримали 1 ін'єкцію на 0-й день, і бустерну ін'єкцію через 4 - 6 років**

Час	Виробнича партія для ін'єкцій 1 та нова виробнича партія для ін'єкцій 2		Виробнича партія з високим титром для ін'єкцій 1 та нова виробнича партія для ін'єкцій 2	
	Рівень сероконверсії	GMT	Рівень сероконверсії	GMT
6 тижнів після ін'єкції 1	100% (350/350)	16,7	100% (15/15)	15,6
7-10 днів після ін'єкції 2	100% (263/263)	151,9	100% (8/8)	188,3
3 місяці після ін'єкції 2	100% (312/312)	121,3	100% (7/7)	175,1

**Клітинно-опосередкований імунітет (КОІ) у досліджуваних, у яких не був виявлений КОІ, специфічний для вітряної віспи перед вакцинацією**

Дослідження	Лабораторія	Час після вакцинації	Позитивна реакція лімфоцитів на антиген вітряної віспи
965	Дитяча лікарня Філадельфії	6 тижнів	96,4% (27/28)
967	Стенфордський університет	6 тижнів	95,3% (41/43)

**Порівняння гуморальної† та клітинної†† імунної відповіді у дітей, спочатку серонегативних†††, які отримали вакцини виробничих партій 1987 року**

Дослідження	N	Відповідь через 6 тижнів після вакцинації		
		Позитивні антитіла та позитивний КОІ	Позитивні антитіла та негативний КОІ	Негативні антитіла та позитивний КОІ
965	27	88,9% (24/27)	7,4% (2/27)	3,7% (1/27)
967	35	100% (35/35)	0	0
Об'єднаний	62	95,2% (59/62)	3,2% (2/62)	1,6% (1/62)

† Антитіла до вітряної віспи за grELISA.  
†† Проліферативна відповідь лімфоцитів на антиген вірусу вітряної віспи.  
††† grELISA та негативний специфічний КОІ для вітряної віспи після вакцинації.

**Персистенція антитіл за grELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації та які отримали лише 1 ін'єкцію вакцини**

Років після вакцинації	Тип партії вакцини	
	Виробництво	Виробництво з високими титрами
1	98,9% (2159/2182)	98,6% (219/222)
2	99,1% (883/891)	100% (23/23)
3	97,8% (542/554)	--
4	99,0% (485/490)	100% (8/8)
5	97,9% (278/284)	--
6	100% (15/15)	--

**21. Результати безпеки**

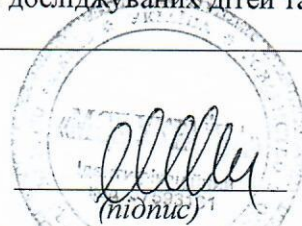
**Безпека:  
Клінічні дані (з 0 до 42 дня після ін'єкції 1)**

Побічний ефект	Виробнича партія						Партія з високим титром	
	C-R319	C-R452	C-R562	C-R647	C-R724	C-T683	C-R320	C-R453
Реакція в місці	14,6%	15,0%	16,7%	16,6%	19,3%	4,3%	21,8%	22,2%



	ін'єкції	(75/513)	(122/812)	(153/914)	(1367820)	(147/763)	(1/23)	(36/165)	(36/162)
	Варицелоподібний висип, місце ін'єкції	2,1% (11/513)	3,7% (30/812)	5,3% (48/914)	4,3% (35/820)	2,5% (19/763)	0% (0/23)	1,8% (3/165)	1,2% (2/162)
	Варицелоподібний висип, не місце ін'єкції	4,7% (24/513)	4,3% (35/812)	5,3% (48/914)	3,7% (30/820)	3,1% (24/763)	4,3% (1/23)	2,4% (4/165)	1,9% (3/162)
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , у порожнині рота †	13,1% (67/512)	14,1% (114/810)	14,7% (134/914)	17,8% (145/814)	14,4% (110/762)	17,4% (4/23)	19,0% (31/163)	13,8% (22/160)
† Включає досліджуваних, які повідомили про лихоманку без точного значення температури.									
<b>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після ін'єкції 2)</b>									
	Побічний ефект	Виробнича партія для ін'єкцій 1 та нова виробнича партія для ін'єкцій 2				Партія з високим титром для ін'єкцій 1 та нова виробнича партія для ін'єкцій 2			
	Реакція в місці ін'єкції	45,5% (168/369)				46,7% (7/15)			
	Варицелоподібний висип, місце ін'єкції	1,1% (4/369)				0% (0/15)			
	Варицелоподібний висип, не місце ін'єкції	1,4% (5/369)				0% (0/15)			
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$ , у порожнині рота †	6,2% (23/370)				13,3% (2/15)			
† Включає досліджуваних, які повідомили про лихоманку без точного значення температури									
	У цьому дослідженні повідомлялося про вісімнадцять (18) серйозних побічних реакцій. Сімсот сорок сім (747) досліджуваних повідомили про випадки вітряної віспи з початку цього дослідження у 1987 році. Шістсот сімдесят (670) з зареєстрованих випадків вітряної віспи отримали виробничу партію вакцини; 73 отримали високотитровану партію вакцини; 3 отримали нову виробничу партію вакцини (бустерна доза); і 1 отримав ревакцинацію вакциною з виробничої партії та бустерну ін'єкцію з нової партії вакцини. Повідомлялося про п'ять (5) випадків оперізуючого лишая.								
22. Висновок (заключення)	<p>1. У цьому дослідженні перші 5 виробничих партій вакцин схожі за своєю безпекою, переносимістю та імуногенністю у дітей та підлітків.</p> <p>2. У цьому дослідженні 2 партії вакцин з високим титром є схожими щодо їх безпеки, переносимості та імуногенності у дітей та підлітків.</p> <p>3. Перші 5 виробничих партій та 2 партії вакцин з високим титром були схожими щодо безпеки, переносимості та рівня сероконверсії; однак перші 5 виробничих партій показали вищі GMT, ніж 2 партії з високим титром.</p> <p>4. Встановлено, що рівень антитіл до вітряної віспи зростає після введення бустерної ін'єкції через 4–6 років після ін'єкції 1.</p> <p>5. Встановлено, що антитіла до вітряної віспи зберігається принаймні протягом 5 років після вакцинації першими 5 виробничими партіями та двома партіями вакцини з високим титром у підгрупі досліджуваних дітей та підлітків, оцінених на цей момент.</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	Багатоцентрове дослідження безпеки, переносимості та імуногенності паралельних ін'єкцій в окремих центрах вакцин КОМВАКС™, М-М-Р™ II та ВАРІВАКС™ у здорових дітей у порівнянні з ін'єкціями КОМВАКС™, після яких через шість тижнів одночасно застосовували ін'єкції М-М-Р™ II та ВАРІВАКС™ V121 Протокол 009	
6. Фаза клінічного випробування	III	
7. Період проведення клінічного випробування	з 22 грудня 1995 року по 22 жовтня 1997 року	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США	
9. Кількість досліджуваних		
<b>ПІДРАХУНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ</b>	<b>Групи лікування</b>	
	PR-MMR-V	PR потім MMR+V Через 6 тижнів
БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	410	412
Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	229 (12 - 15)	222 (12 - 15)
Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	181 (12 - 15)	190 (12 - 15)
ЗАВЕРШИЛИ:	377	377
ПРИПИНИЛИ УЧАСТЬ: Загалом	33	35
Клінічні побічні реакції	0	1
Відмовилися від подальшої участі	3	11
Втрачені для подальшого спостереження	25	15
Відхилення від протоколу	0	6
Відсутній необхідний зразок крові	0	2
CN 80162 та CN 83192 були рандомізовані відповідно до групи з супутньою та несупутньою вакцинацією, але не були вакциновані. Ці досліджувані виключені з цієї таблиці.		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оригінальний протокол: (1) Визначити, чи викликає одночасне введення вакцин КОМВАКС™, М-М-Р™ II і ВАРІВАКС™ через 6 тижнів відповідь антитіл до Haemophilus influenzae тип b (Hib) (титри антитіл проти PRP > 1,0 мкг/мл), гепатиту В (титри анти-HBs ≥ 10 МО/мл), вітряної віспи (титри анти-VZV ≥ 5 gpELISA одиниць), кору, епідемічного паротиту та краснухи (рівні сероконверсії), аналогічні показникам відповіді антитіл в контрольній групі, що отримувала КОМВАКС™ з інтервалом 6 тижнів між М-М-Р™ II і ВАРІВАКС™ (Групи з одночасно застосовуваними вакцинами та контрольні групи будуть вважатися схожими, якщо різниця в показниках [контрольна група мінус супутня група] становить менше 10 процентних пунктів для всіх компонентів вакцини.) (2) Визначити, чи не буде у суб'єктів, які отримують КОМВАКС™, М-М-Р™ II і ВАРІВАКС™ одночасно, різниці в підвищенні температури	

	<p>(<math>\geq 103^{\circ}\text{F}</math>, ректально), ніж у суб'єктів контрольної групи, яким вводили КОМВАКС™, а потім з інтервалом в 6 тижнів М-М-Р™ II і ВАРІВАКС™. (3) Визначити, чи всі вакцини безпечні і добре переносяться через 6 тижнів після кожної ін'єкції.</p> <p><u>Поправка 01:</u> (1) Визначити, чи мають 3 партії вакцини ВАРІВАКС™ (вироблені з недавно ліцензованого технологічного матеріалу 6-3-3-3) таку же імуногенність, яка визначається за рівнями сероконверсії для будь-якого виявленого антитіла через 6 тижнів після вакцинації. (2) Визначити, чи схожа імуногенність вакцини ВАРІВАКС™ (визначена за сероконверсією до будь-якого виявленого антитіла), виробленої з недавно ліцензованого матеріалу 6-3-3-3, з ліцензованою в даний час вакциною, виробленою з матеріалу 9-6-6-6. (3) Визначити, чи схожа імуногенність вакцини ВАРІВАКС™ (визначена за титрами анти-VZV <math>\geq 5</math> grELISA одиниць), виробленої з недавно ліцензованого матеріалу 6-3-3-3, з імуногенністю ліцензованої в даний час вакцини, виробленої з матеріалу 9-6-66.</p> <p><u>Поправка 03:</u> Змінено ціль 2 початкового протоколу: (1) Визначити, чи не буде у суб'єктів, які отримують КОМВАКС™, М-М-Р™ II і ВАРІВАКС™ одночасно, різниці в підвищенні температури (<math>\geq 103^{\circ}\text{F}</math> ректальна, <math>\geq 102^{\circ}\text{F}</math> пахвова), ніж у суб'єктів контрольної групи, яким вводили КОМВАКС™, потім з інтервалом в 6 тижнів М-М-Р™ II і ВАРІВАКС™.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження. Суб'єкти були рандомізовані для одночасного прийому КОМВАКС™, М-М-Р™ II та ВАРІВАКС™ (супутня група) або КОМВАКС™, після чого через 6 тижнів М-М-Р™ II та ВАРІВАКС™ (несупутня група). Відповідно до Поправки 01, суб'єкти були рандомізовані до 1 з 8 підгруп для порівняння безпеки, переносимості та імуногенності 3 партій нової вакцини проти вітряної віспи 6-3-3-3 між собою та з вакциною проти вітряної віспи 9-6-6-6. Потім це було включено в оригінальний дизайн дослідження. Далі КОМВАКС™, М-М-Р™ II та ВАРІВАКС™ будуть називатися PR, MMR та V відповідно.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові немовлята та діти віком від 12 до 15 місяців, які були зареєстровані та виконали Протокол 029 PedvaxHIV™<sub>†</sub>, або немовлята та діти, не включені до Протоколу 029, які пройшли первинну серію з 2-х доз вакцини PedvaxHIV™ або будь-яку первинну серію з 3-х доз вакцини PRP-T (ActHIV™ або OmniHIV™), вакцини HbOC (HibTITER™ або TETRAMUNE™) або будь-яку змішану серію вакцини PRP-T та/або HbOC. Усі немовлята та діти, які були включені у дослідження, також повинні отримувати принаймні 2 дози вакцини проти гепатиту В до вступу в дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>КОМВАКС™ Спосіб застосування: Внутрішньом'язовий Дозування: 0,5 мл М-М-Р™ II Спосіб застосування: Підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>

	<p>ВАРІВАКС™ Спосіб застосування Підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>КОМВАКС™ (інтервал 6 тижнів від М-М-Р™ II та ВАРІВАКС™) Спосіб застосування Внутрішньом'язовий Дозування: 0,5 мл М-М-Р™ II Спосіб застосування Підшкірний Дозування: 0,5 мл ВАРІВАКС™ Спосіб застосування Підшкірний Дозування: 0,5 мл</p>
15. Супутня терапія	Немає
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Дослідницькі лабораторії Мерк (MRL) визначали рівень відповіді антитіл через 6 тижнів після вакцинації за допомогою відповідних аналізів. Інтерес представляли <i>Haemophilus influenza</i> тип b (титри анти-PRP &gt; 1,0 мкг/мл), гепатит В (титри анти-HBs ≥ 10 мМО/мл), вітряна віспа (титри анти-VZV ≥ 5 grELISA одиниць та рівні сероконверсії до вітряної віспи) та показники сероконверсії до кору, паротиту та краснухи.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Частота генералізованих вітряноподібних висипів, інших системних побічних ефектів (ПЕ) (дні 0-42), ПЕ у місці ін'єкції (дні 0-5) та високої температури (≥ 103°F, ректальна, ≥ 102°F пахвова) (дні від 0 до 14) оцінювали після вакцинації.</p>
18. Статистичні методи	<p>Всі аналізи імуногенності проводились із використанням методу, що відповідає протоколу. Що стосується первинних гіпотез імуногенності, відповіді антитіл порівнювали між супутніми та несупутніми (контрольними) групами лікування щодо їх подібності. Подібність оцінювали, виключаючи заздалегідь визначену клінічно важливу різницю у 10 відсоткових пунктів через 6 тижнів після вакцинації для відсотка суб'єктів, у яких: титри анти-PRP &gt; 1,0 мкг/мл; титр анти-HBs ≥ 10 мМО/мл; титри анти-VZV ≥ 5 grELISA одиниць; сероконверсія до кору, паротиту та краснухи. Рівні відповіді порівнювали за допомогою тесту для виявлення ненульової різниці пропорцій при <math>\alpha=0,025</math>, односторонній метод, зі стратифікацією за географічним регіоном. Окреме значення <math>p \leq 0,025</math> означає, що 2 групи лікування індукували подібні гуморальні імунні відповіді щодо кожної конкретної кінцевої точки. Потрібен був успіх для всіх шести кінцевих точок, і тому не було зроблено коригування кратності до загальної частоти помилок <math>\alpha=0,025</math>. З 300 оцінюваних суб'єктів на групу лікування та припускаючи незалежність шести тестів гіпотез (по одному для кожного тестованого антигену), це дослідження мало 88% силу, щоб виключити різницю у відповіді на 10 відсотків.</p> <p>Для аналізу партії та процесу виробництва вакцини проти вітряної віспи аналізували лише дані серологічного тесту для суб'єктів, прийнятих після впровадження Поправки 009-01. Для порівняння партії вакцини проти вітряної віспи коефіцієнти сероконверсії (SCR) для кожної партії</p>

порівнювали для визначення подібності. Подібність оцінювали шляхом виключення заздалегідь визначеної клінічно важливої різниці в 10 відсоткових пунктів через 6 тижнів після вакцинації. SCR порівнювали за допомогою методу, запропонованого Wiens, Heuse та Matthews, для виявлення ненульової різниці пропорцій при  $\alpha=0,05$ , односторонній метод, зі стратифікацією за географічним регіоном та лікуванням (супутнє застосування проти несупутнього застосування). Було проведено порівняння для кожної пари з трьох партій вакцини проти вітряної віспи 6-3-3-3 при  $\alpha=0,05$ , односторонній метод, який контролює загальний рівень помилок для цієї гіпотези. Значення  $p \leq 0,05$  означає, що 3 партії викликали подібні SCR. Якщо 150 суб'єктів на партію підлягали оцінці та справжні SCR були ідентичними, це дослідження мало 89% силу, щоб виключити різницю в SCR у 10 відсотків.

Коли три партії вакцин проти вітряної віспи 6-3-3-3 були оголошені подібними, їх об'єднали для порівняння з групою вакцини проти вітряної віспи 9-6-6-6 та для порівняння двох процесів виробництва вакцини проти вітряної віспи (6-3-3-3 проти 9-6-6-6). Для порівняння процесів виробництва вакцини проти вітряної віспи, порівнювали SCR для кожного процесу для визначення подібності. Подібність оцінювали шляхом виключення заздалегідь визначеної клінічно важливої різниці в 10 відсоткових пунктів через 6 тижнів після вакцинації. Рівні SCR порівнювали за допомогою тесту для виявлення ненульової різниці пропорцій при  $\alpha=0,025$ , односторонній метод, зі стратифікацією за географічним регіоном (супутнє застосування проти несупутнього застосування). Значення  $p \leq 0,025$  означає, що 2 процеси викликали подібні SCR. Якщо підлягали оцінці 450 суб'єктів для об'єднаного аналізу процесу 6-3-3-3 та 150 суб'єктів для процесу 9-6-6-6 та справжні SCR були ідентичними для двох процесів виробництва вакцини проти вітряної віспи, це дослідження мало силу  $>99\%$ , щоб виключити різницю в SCR у 10 відсотків.

Усі суб'єкти, які були вакциновані та проходили спостереження за безпекою, брали участь в аналізі безпеки. Що стосується первинної гіпотези безпеки, порівнювали частоту високої температури ( $\geq 103^\circ\text{F}$  ректальна,  $\geq 102^\circ\text{F}$  пахвова), про яку повідомляли в інтервалі з 0 до 14 дня після обох візитів між групами супутнього та не супутнього (контрольного) лікування щодо їх подібності. Подібність у 2 групах лікування оцінювали шляхом виключення заздалегідь визначеної клінічно важливої різниці в 15 відсоткових пунктів. Значення  $p \leq 0,025$  означає, що 2 групи лікування повідомляли про подібні високі рівні лихоманки. Якщо у 450 пацієнтів на одну групу лікування справжні показники лихоманки у супутніх та не супутніх групах лікування були однаковими, це дослідження мало  $> 99\%$  силу, щоб виключити різницю у 15 відсотків для високої частоти лихоманки.

На додаток до цього аналізу були проведені більш традиційні порівняння інших параметрів безпеки, таких як

	<p>частота побічних ефектів на місці ін'єкції в дні 0 - 5 після вакцинації та частота специфічних системних побічних ефектів в дні 0 - 42 після вакцинації, про які повідомляли принаймні 1% випробовуваних в будь-якій групі лікування. Порівняння проводили між групами лікування та між 3 групами консистенції вакцини проти вітряної віспи та двома процесами вакцинації проти вітряної віспи. Ці параметри безпеки порівнювали за допомогою точного тесту Фішера, <math>\alpha=0,05</math>, двосторонній рівень та відхилення нульових гіпотез у цій ситуації мали на меті зробити висновок, що параметри безпеки, що порівнюються, були статистично різними.</p>															
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Групи лікування</th> </tr> <tr> <th>PR+MMR+V</th> <th>PR потім MMR+V Через 6 тижнів</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом</td> <td>410</td> <td>412</td> </tr> <tr> <td>Хлопчики (віковий діапазон - місяці)</td> <td>229 (12 - 15)</td> <td>222 (12 - 15)</td> </tr> <tr> <td>Дівчатка (віковий діапазон - місяці)</td> <td>181 (12 - 15)</td> <td>190 (12 - 15)</td> </tr> </tbody> </table>			Групи лікування		PR+MMR+V	PR потім MMR+V Через 6 тижнів	БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	410	412	Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	229 (12 - 15)	222 (12 - 15)	Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	181 (12 - 15)	190 (12 - 15)
	Групи лікування															
	PR+MMR+V	PR потім MMR+V Через 6 тижнів														
БУЛИ ПРИЙНЯТІ У ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом	410	412														
Хлопчики (віковий діапазон - місяці)	229 (12 - 15)	222 (12 - 15)														
Дівчатка (віковий діапазон - місяці)	181 (12 - 15)	190 (12 - 15)														
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Імуногенність:</b> Відповіді антитіл через 6 тижнів після вакцинації, порівнюючи заздалегідь визначені клінічні кінцеві точки, передбачали, що 2 групи лікування індукували подібні (різниця &lt;10 процентних пунктів у частоті відповіді) гуморальні відповіді щодо кожної конкретної кінцевої точки (<math>p \leq 0,025</math>). Здається, існує подібний розподіл титрів антитіл до PRP, HBsAg, кору, свинки, краснухи та вітряної віспи в обох групах лікування. Рівень SCR через 6 тижнів після вакцинації для вакцини проти вітряної віспи 6-3-3-3 (100%) був подібним (різниця &lt;10 процентних пунктів) серед усіх 3 партій (<math>p &lt; 0,05</math>). Відсоток пацієнтів з 6-тижневим титром антитіл до вітряної віспи <math>\geq 5</math> одиниць gpELISA становив 93,7% (партія 0131D), 88,7% (партія 0132D) та 93,6% (партія 0133D). Для цієї кінцевої точки не було заздалегідь визначених критеріїв подібності, але оскільки верхня межа 90% довірчого інтервалу різниці становила 11,6 відсоткових пунктів, з 95% впевненістю було зроблено висновок, що максимальна різниця між будь-якими 2-ма з 3 партій буде менше 11,6 відсоткових пунктів. Розподіл титрів антитіл до вітряної віспи виявився однаковим для трьох партій вакцини проти вітряної віспи 6-3-3-3. Рівень SCR через 6 тижнів після вакцинації для осіб, які отримували вакцину проти вітряної віспи 6-3-3-3, був подібним (100%) до тих, хто отримував вакцину проти вітряної віспи 9-6-6-6 (100%), <math>p \leq 0,025</math>. Хоча жодного попередньо визначеного критерію не було встановлено, 95% довірчий інтервал для різниці у частці пацієнтів, у яких титри антитіл до вітряної віспи <math>\geq 5</math> одиниць gpELISA, виключав різницю у 10 відсоткових пунктів. Отже, з 97,5% впевненістю, абсолютна різниця між двома процесами вважалася менше ніж 7,8 відсотковий пункт. Розподіл титрів антитіл проти вітряної віспи виявився однаковим для обох процесів виробництва вакцини проти вітряної віспи.</p>															
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Безпека:</b> Отримані статистичні докази (<math>p \leq 0,025</math>) про те, що частка суб'єктів, які повідомили про високу температуру,</p>															

	<p>була однаковою (різниця менше 15 відсоткових пунктів), коли PR застосовували одночасно з MMR та V, у порівнянні з тим, коли спочатку вводили PR, а через 6 тижнів MMR та V.</p> <p>Партії вакцини проти вітряної віспи, процеси та групи лікування тестували щодо різниці у частці досліджуваних з:</p> <p>(1) ПЕ у місці ін'єкції в інтервалі з 0 до 5 дня після кожного візиту з частотою 1% або більше в будь-якій групі лікування; (2) системні ПЕ з 0 до 42 дня після кожного візиту, з частотою 1% або більше в будь-якій групі лікування; та (3) всі випадки підвищення температури з 0 до 14 дня після кожного візиту. Для суб'єктів, які повідомляють про один або більше клінічних побічних ефектів, про один або більше побічних ефектів у місці ін'єкції або про один або більше системних побічних ефектів, статистичного значення для порівняння 3-х партій вакцин проти вітряної віспи, порівняння двох процесів виробництва вакцини проти вітряної віспи, та порівняння 2-х груп лікування не знайдено.</p> <p>14 суб'єктів (8 у супутній групі та 6 у несупутній групі) повідомляли про серйозні побічні ефекти з 0 до 42 дня після кожного візиту. Двоє з 14 випробовуваних мали ПЕ (тобто підвищення температури), які дослідник вважав можливо пов'язаними із досліджуваними вакцинами. Припинення участі у дослідженні одного суб'єкта через побічні ефекти, які виникли під час дослідження, дослідник не вважав зв'язаним з застосуванням досліджуваних вакцин. Жоден із зареєстрованих випробовуваних не помер під час дослідження.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У здорових немовлят та дітей віком від 12 до 15 місяців:</p> <p>(1) Через 6 тижнів після вакцинації імунні відповіді у суб'єктів, які одночасно отримували ін'єкції PR, MMR та V, подібні до реакцій у суб'єктів, які отримували PR, а через 6 тижнів MMR та V, щодо всіх введених антигенів. (2) Три партії вакцин проти вітряної віспи 6-3-3-3 подібні між собою щодо імуногенності, переносимості та безпеки. (3) Вакцина проти вітряної віспи 6-3-3-3 подібна до вакцини проти вітряної віспи 9-6-6-6 щодо імуногенності, переносимості та безпеки. (4) Частота виникнення високої температури (відсоток осіб, у яких температура <math>\geq 103</math> °F, ректальний еквівалент) є подібною між суб'єктами, які одночасно отримували PR+MMR+V, та суб'єктами, які отримували PR, а потім M-M-R та V через 6 тижнів. (5) Усі вакцини, введені в цьому дослідженні, як правило, добре переносяться.</p>

Представник Заявника (власника  
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

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