

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина
2) проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Не передбачено
2) вторинна фармакодинаміка	Не передбачено
3) фармакологія безпеки	Не передбачено
4) фармакодинамічні взаємодії	Не передбачено
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не передбачено
2) всмоктування	Не передбачено
3) розподіл	Не передбачено
4) метаболізм	Не передбачено
5) виведення	Не передбачено
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не передбачено
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не передбачено
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Не передбачено
2) токсичність у разі повторних введень	Не передбачено
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Не передбачено
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не передбачено
4) канцерогенність: довгострокові випробування	Не передбачено
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не передбачено
додаткові дослідження	Не передбачено
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не передбачено
вплив на фертильність і	Не передбачено

ранній ембріональний розвиток	
ембріотоксичність	Не передбачено
пренатальна і постнатальна токсичність	Не передбачено
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Не передбачено
б) місцева переносимість	Не передбачено
7) інші дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	Не передбачено
імунотоксичність	Не передбачено
дослідження механізмів дії	Не передбачено
лікарська залежність	Не передбачено
токсичність метаболітів	Не передбачено
токсичність домішок	Не передбачено
інше	<p>Два дослідження було проведено для визначення характеристик вакцини, а не з метою оцінки токсичності.</p> <p><i>Дослідження щодо онкогенності, яке проводилося протягом 79 тижнів на новонароджених хом'яках</i></p> <p>Дане дослідження було проведено з метою визначення, чи є вакцина для профілактики вітряної віспи, жива, штам Ока, серія 867/С-Н198, онкогенною при одноразовому підшкірному застосуванні новонародженим хом'якам віком менше ніж 24 години.</p> <p>Під час дослідження, за тваринами спостерігали 5 днів на тиждень щодо ознак захворюваності та смертності. У вихідні та святкові дні, тварин перевіряли лише щодо летальності. Один раз на тиждень тварин оглядали індивідуально шляхом пальпації щодо ознак підшкірних та внутрішньочеревних новоутворень.</p> <p>Не було виявлено летальних випадків, пов'язаних з лікуванням, і після завершення дослідження, 240 тварин, що вижили, було розподілено наступним чином: 88 у групі фізіологічного розчину, 74 в групі розчинника та 78 у групі вакцини. Місця ін'єкцій, всі видимі пошкодження та сумнівні зміни тканин досліджували гістологічно на наявність неоплазії та гіперплазії.</p> <p>З клінічної точки зору, не було виявлено новоутворень, пов'язаних із лікуванням. Гістологічно місця введення вакцини не були помітними, і не було жодних ознак гіперплазії чи неоплазії, пов'язаної з лікуванням. В умовах цього дослідження вакцина не є онкогенною.</p> <p><i>Дворічне дослідження вірусної онкогенності на хом'яках при підшкірному введенні</i></p> <p>Дане дослідження було проведено з метою визначення, чи є вакцина для профілактики вітряної віспи, жива, серія № CL676 (С-Е396), онкогенною.</p>

	<p>Новонародженому потомству хом'яків LVG (SYR) віком менше, ніж 24 години, одноразово вводили підшкірно в міжлопаткову зону ізотонічний розчин (Група I), розчинник (Група II) або вакцину для профілактики вітряної віспи, живу, серія № CL676 (С-Е396). Потомство відлучали у віці 22-24 дні, але воно залишалося в клітках по групам до досягнення віку 4 тижні, а потім їх відбирали по 100 (50 осіб чоловічої статті та 50 осіб жіночої статті) у групу лікування. Не було виявлено клінічних доказів канцерогенного ефекту, спричиненого вакциною або розчинником.</p>
<p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>	<p>Не було виявлено клінічних доказів канцерогенного ефекту, спричиненого вакциною. В результаті проведених досліджень не було виявлено доказів онкогенності вакцини.</p>

Представник Заявника
(власника
реєстраційного посвідчення)



(Handwritten signature)

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

Susan Hendrzak
Associate Director
Regulatory Affairs International

Merck Sharp & Dohme Corp.
P.O. Box 1000, UG2C-50
North Wales, PA 19454-1009



To Health Authorities of Ukraine

November 20, 2020

VARIVAX™ (Varicella Virus Vaccine Live (Oka/Merck))

I, Susan Hendrzak, confirm that information contained in the Clinical and Non-Clinical Annexes for VARIVAX™ (Annex 29 and 30) provided as part of the registration dossier, can be disclosed and posted to the Health Authority website of Ukraine.

A handwritten signature in cursive script that reads "Susan Hendrzak".

Susan Hendrzak
Associate Director
Regulatory Affairs International

Confidential



Сьюзен Хендрзак
Заступник директора
Міжнародна реєстрація лікарських засобів

Мерк Шарп і Доум Корп.,
П.О. Бокс 1000, UG2C-50
Північний Уельс, Пенсильванія 19454-
1009

МСД

До уваги органів охорони здоров'я України

20 листопада 2020 року

ВАРІВАКС™ (Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива) («Ока»/«Мерк»)

Я, Сьюзен Хендрзак (Susan Hendrzak), підтверджую, що інформація, що міститься у Додатках з даними клінічних та доклінічних досліджень (Додаток 29 і 30) для вакцини ВАРІВАКС™, яку було надано як частину реєстраційного досьє, може бути розкрита та розміщена на сайті органів охорони здоров'я України.

Підпис

Сьюзен Хендрзак
Заступник директора
Міжнародна реєстрація лікарських засобів

Конфіденційно



Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike
West Point, PA 19486
USA

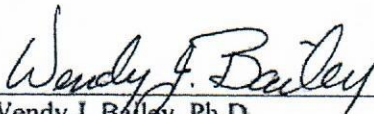


Ukraine

Date: 09-OCT-2020

Subject: V210 VARIVAX™ - Nonclinical portion of Module 2 and Module 4: Justification letter for no nonclinical data or study reports.

This is to inform you that no nonclinical pharmacology or toxicology studies were performed for Varicella Virus Vaccine Live (Oka/Merck), also known as VARIVAX™ and V210. Clinical development, licensure and marketing of VARIVAX™ preceded the introduction of regulatory requirements for conducting nonclinical toxicology and pharmacology testing of vaccines. As a result, standard GLP compliant toxicology studies were not performed as part of the nonclinical evaluation of VARIVAX™ during product development. In addition, as relevant animal models are lacking for performing traditional pharmacological assessments of live virus vaccines, no pharmacology studies were conducted for VARIVAX™. The WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (WHO TRS No.927, 2005), recognizes that limitations of animal testing in reflecting clinical safety and efficacy in humans should be recognized as pathogenesis and immune responses are frequently species-specific. Additionally, the need for and extent of nonclinical testing depends on the availability of clinical data. VARIVAX™ has been a licensed vaccine for over a decade with millions of doses administered to humans. Post-licensure data from VARIVAX™ has demonstrated that the vaccine is generally safe and well tolerated. As such, standard pharmacology and toxicology studies were not performed. For this reason, no data are included in Module 2 and no nonclinical study reports are included in Module 4.



Wendy J. Bailey, Ph.D.
Merck Sharp & Dohme Corp.
Department of Safety Assessment and
Laboratory Animal Resources
770 Sumneytown Pike, WP45-323
West Point, PA 19486

9 OCT 2020
Date

P08599

C Confidential



Мерк Шарп енд Доум Корп.
770 Самнітаун Пайк
Вест-Пойнт, Пенсильванія 19486
США

МЕРК

Україна

Дата: 09 жовтня 2020 р.

Тема: V210 ВАРІВАКС™ - Доклінічна частина Модуля 2 та Модуля 4: Лист-обґрунтування відсутності доклінічних даних та звітів про дослідження.

Повідомляємо про те, що доклінічні фармакологічні та токсикологічні дослідження вакцини проти вірусу вітряної віспи, живої («Ока»/«Мерк»), також відомої як ВАРІВАКС™ та V210, не проводилися. Клінічна розробка, ліцензування та розміщення на ринку ВАРІВАКС™ відбулися раніше введення нормативних вимог щодо проведення доклінічних токсикологічних та фармакологічних досліджень вакцин. В результаті стандартні токсикологічні дослідження у відповідності до вимог GLP не проводилися в рамках доклінічної оцінки ВАРІВАКС™ під час розробки препарату. Крім того, оскільки відсутні відповідні тваринні моделі для проведення традиційних фармакологічних оцінок живих вірусних вакцин, фармакологічні дослідження ВАРІВАКС™ не проводилися. Рекомендації ВООЗ щодо доклінічної оцінки вакцин (ВООЗ TRS № 927, 2005) визнають, що обмеження досліджень на тваринах щодо відображення клінічної безпеки та ефективності у людини слід визнавати патогенезом, а імунні відповіді часто є специфічними для різних видів. Крім того, потреба та обсяг доклінічних досліджень залежить від наявності клінічних даних. ВАРІВАКС™ є зареєстрованою вакциною вже більше десяти років, і людям введено мільйони доз. Дані ВАРІВАКС™ після реєстрації продемонстрували, що вакцина, як правило, безпечна і добре переноситься. Як такі, стандартні фармакологічні та токсикологічні дослідження не проводилися. З цієї причини дані не включені у Модуль 2, а звіти про доклінічні дослідження не включені у Модуль 4.

Підпис

Венді Дж. Бейлі, PhD
Мерк Шарп енд Доум Корп.
Відділ оцінки безпеки та
ресурсів лабораторних тварин
770 Самнітаун Пайк, WP45-323
Вест-Пойнт, Пенсильванія 19486

9 жовтня 2020 року

Дата

P08599



Конфіденційно

Susan Hendrzak
Associate Director
Regulatory Affairs International

Merck Sharp & Dohme Corp.
P.O. Box 1000, UG2C-50
North Wales, PA 19454-1009



To Health Authorities of Ukraine

November 20, 2020

VARIVAX™ (Varicella Virus Vaccine Live (Oka/Merck))

I, Susan Hendrzak, confirm that information contained in the Clinical and Non-Clinical Annexes for VARIVAX™ (Annex 29 and 30) provided as part of the registration dossier, can be disclosed and posted to the Health Authority website of Ukraine.

A handwritten signature in cursive script that reads 'Susan Hendrzak'.

Susan Hendrzak
Associate Director
Regulatory Affairs International

Confidential

The logo features a small triangle containing the letter 'C' followed by the word 'Confidential' in a bold, sans-serif font.

Сьюзен Хендрзак
Заступник директора
Міжнародна реєстрація лікарських засобів

Мерк Шарп і Доум Корп.,
П.О. Бокс 1000, UG2C-50
Північний Уельс, Пенсильванія 19454-
1009

МСД

До уваги органів охорони здоров'я України

20 листопада 2020 року

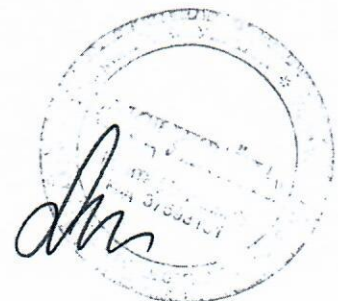
ВАРІВАКС™ (Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива) («Ока»/«Мерк»)

Я, Сьюзен Хендрзак (Susan Hendrzak), підтверджую, що інформація, що міститься у Додатках з даними клінічних та доклінічних досліджень (Додаток 29 і 30) для вакцини ВАРІВАКС™, яку було надано як частину реєстраційного дос'є, може бути розкрита та розміщена на сайті органів охорони здоров'я України.

Підпис

Сьюзен Хендрзак
Заступник директора
Міжнародна реєстрація лікарських засобів

Конфіденційно



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	Введення замороженої вакцини проти кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи (MMRV) здоровим дітям у віці від 4 до 6 років Протокол № 014																																																																																																																																																																												
6. Фаза клінічного випробування	III																																																																																																																																																																												
7. Період проведення клінічного випробування	З 24 серпня 2000 року по 6 травня 2002 року																																																																																																																																																																												
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США																																																																																																																																																																												
9. Кількість досліджуваних	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">ProQuad^T_{M+}</th> <th colspan="2">М-М-РTMП +</th> <th colspan="2">М-М-РTMП +</th> <th colspan="2">ВАРІВАКС</th> <th colspan="2">Всього</th> </tr> <tr> <th colspan="2">плацебо</th> <th colspan="2">плацебо</th> <th colspan="2">СTM</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <th>п</th> <th>(%)</th> <th>п</th> <th>(%)</th> <th>п</th> <th>(%)</th> <th>п</th> <th>(%)</th> <th>п</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>РАНДОМІЗОВАНІ (N)</td> <td>40</td> <td></td> <td>20</td> <td></td> <td>19</td> <td></td> <td>80</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1[†]</td> <td></td> <td></td> <td>5</td> <td></td> <td>5</td> <td></td> <td>2[‡]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Хлопчики (віковий діапазон-роки)</td> <td>20</td> <td>(від 8 до 6)</td> <td>10</td> <td>(від 4 до 6)</td> <td>11</td> <td>(від 8 до 6)</td> <td>42</td> <td>(від 6 до 6)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Дівчата (віковий діапазон-роки)</td> <td>19</td> <td>(від 1 до 6)</td> <td>10</td> <td>(від 4 до 5)</td> <td>77</td> <td>(від 4 до 5)</td> <td>37</td> <td>(від 4 до 6)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Вакциновані:</td> <td>39</td> <td>(100)</td> <td>20</td> <td>(100)</td> <td>19</td> <td>(100)</td> <td>80</td> <td>(100)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>9</td> <td>)</td> <td>5</td> <td>)</td> <td>5</td> <td>)</td> <td>0</td> <td>)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ЗАВЕРШИЛИ</td> <td>39</td> <td>(97,8)</td> <td>20</td> <td>(98,0)</td> <td>18</td> <td>(96,4)</td> <td>78</td> <td>(97,4)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2</td> <td>)</td> <td>1</td> <td>)</td> <td>8</td> <td>)</td> <td>1</td> <td>)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ПРИПІНИЛИ</td> <td>9</td> <td>(2,2)</td> <td>4</td> <td>(2,0)</td> <td>7</td> <td>(3,6)</td> <td>21[†]</td> <td>(2,6)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Втрачений контакт для</td> <td>3</td> <td>(0,7)</td> <td>2</td> <td>(1,0)</td> <td>2</td> <td>(1,0)</td> <td>7</td> <td>(0,9)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>											ProQuad ^T _{M+}		М-М-Р TM П +		М-М-Р TM П +		ВАРІВАКС		Всього		плацебо		плацебо		С TM						п	(%)	п	(%)	п	(%)	п	(%)	п	(%)	РАНДОМІЗОВАНІ (N)	40		20		19		80				1 [†]			5		5		2 [‡]				Хлопчики (віковий діапазон-роки)	20	(від 8 до 6)	10	(від 4 до 6)	11	(від 8 до 6)	42	(від 6 до 6)			Дівчата (віковий діапазон-роки)	19	(від 1 до 6)	10	(від 4 до 5)	77	(від 4 до 5)	37	(від 4 до 6)			Вакциновані:	39	(100)	20	(100)	19	(100)	80	(100)				9)	5)	5)	0)			ЗАВЕРШИЛИ	39	(97,8)	20	(98,0)	18	(96,4)	78	(97,4)				2)	1)	8)	1)			ПРИПІНИЛИ	9	(2,2)	4	(2,0)	7	(3,6)	21 [†]	(2,6)))))			Втрачений контакт для	3	(0,7)	2	(1,0)	2	(1,0)	7	(0,9)))))		
	ProQuad ^T _{M+}		М-М-Р TM П +		М-М-Р TM П +		ВАРІВАКС		Всього																																																																																																																																																																				
	плацебо		плацебо		С TM																																																																																																																																																																								
	п	(%)	п	(%)	п	(%)	п	(%)	п	(%)																																																																																																																																																																			
РАНДОМІЗОВАНІ (N)	40		20		19		80																																																																																																																																																																						
1 [†]			5		5		2 [‡]																																																																																																																																																																						
Хлопчики (віковий діапазон-роки)	20	(від 8 до 6)	10	(від 4 до 6)	11	(від 8 до 6)	42	(від 6 до 6)																																																																																																																																																																					
Дівчата (віковий діапазон-роки)	19	(від 1 до 6)	10	(від 4 до 5)	77	(від 4 до 5)	37	(від 4 до 6)																																																																																																																																																																					
Вакциновані:	39	(100)	20	(100)	19	(100)	80	(100)																																																																																																																																																																					
	9)	5)	5)	0)																																																																																																																																																																					
ЗАВЕРШИЛИ	39	(97,8)	20	(98,0)	18	(96,4)	78	(97,4)																																																																																																																																																																					
	2)	1)	8)	1)																																																																																																																																																																					
ПРИПІНИЛИ	9	(2,2)	4	(2,0)	7	(3,6)	21 [†]	(2,6)																																																																																																																																																																					
))))																																																																																																																																																																					
Втрачений контакт для	3	(0,7)	2	(1,0)	2	(1,0)	7	(0,9)																																																																																																																																																																					
))))																																																																																																																																																																					

	подальшого спостереження Суб'єкт припинив для іншого Суб'єкт відкликав згоду Не відібраний зразок або не зроблений тест	1 (0,2) 3 [†] (0,7) 2 (0,5)	0 (0,0) 2 (1,0) 0 (0,0)	1 (0,5) 0 (0,0) 4 (2,1)	2 (0,2) 5 (0,6) 6 (0,7)
[†] Ця кількість включає 2 суб'єкти, які були рандомізовані, але відкликали згоду на вакцинацію; проте жодної додаткової демографічної інформації про цих суб'єктів немає. [‡] Сюди входить 1 суб'єкт, якому ввели неправильну вакцину. Суб'єкт був рандомізований для прийому ProQuad™ + плацебо, але йому, через необачність, ввели 2 флакони з розріджувачем. Цей суб'єкт вважався таким, що припинив участь у випробуванні через відхилення від протоколу і не вказаний в жодній з підкатегорій припинених у цій таблиці. Батьки/опікуни суб'єкта відкликали згоду відразу після вакцинації.					
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основними цілями дослідження були: (1) показати, що реакція антитіл на кір, паротит та краснуху після дози ProQuad™ (вакцина проти вірусу кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи, жива) у віці 4-6 років буде подібною до реакції антитіл після рекомендованої другої дози М-М-Р™II (вакцина проти вірусу кору, паротиту та краснухи, жива); (2) показати, що реакція антитіл на кір, паротит, краснуху та вітряну віспу після введення дози ProQuad™ у віці 4-6 років буде подібною до реакції антитіл після другої дози М-М-Р™II та ВАРИВАКС™† (вакцина проти вірусу вітряної віспи [Oka/Merck], жива), що вводяться одночасно в окремих місцях для ін'єкції; (3) показати, що доза ProQuad™ у віці 4-6 років, як правило, добре переноситься; та (4) узагальнити наступні параметри імуногенності за групами лікування: показники сероконверсії до кору, паротиту та краснухи у суб'єктів, спочатку серонегативних до відповідного антигену; показники серопозитивності до кору, паротиту та краснухи у всіх суб'єктів; відсоток суб'єктів з титром антитіл до вітряної віспи після вакцинації ≥ 5 grELISA одиниць/мл у суб'єктів, спочатку серонегативних до вітряної віспи, у суб'єктів із титром вітряної віспи перед введенням $< 1,25$ grELISA одиниць/мл, та у всіх суб'єктів; відсоток суб'єктів, що досягли ≥ 4 -кратного зростання титру антитіл до кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи.				
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе (проведене за внутрішніми процедурами засліплення), багатоцентрове рандомізоване дослідження, в якому брали участь здорові діти віком від 4 до 6 років. Суб'єкти були стратифіковані залежно від того, отримували вони первинні дози М-М-Р™II та ВАРИВАКС™ одночасно чи не одночасно. Суб'єкти в межах кожної підгрупи були зараховані до 1 з 3 груп лікування у співвідношенні 2:1:1. Суб'єкти, зараховані до групи 1, отримували по 1 дозі ProQuad™ та плацебо, що вводили одночасно в окремих місцях для ін'єкцій. Суб'єкти, зараховані до групи 2, отримували по 1 дозі М-М-Р™II та одночасно плацебо в окремих місцях для ін'єкцій. Суб'єкти, зараховані до групи 3, отримували по 1 дозі М-М-Р™II та ВАРИВАКС™, які				

	вводили одночасно в окремих місцях для ін'єкцій.
12. Основні критерії включення	Суб'єкти, які брали участь у цьому дослідженні, були здоровими дітьми віком від 4 до 6 років, в яких відсутні випадки кору, паротиту, краснухи чи вітряної віспи в анамнезі, присутня документація про отримання первинних доз MMR™II та ВАРІВАКС™ у віці 12 місяців або старше та принаймні за 1 місяць до вступу на дослідження, та які в останній період часу не входили в контакт з кором, паротитом, краснухою та/або вітряною віспою.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ProQuad™ Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл Плацебо Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	M-M-R™II Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл Плацебо Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл M-M-R™II Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл ВАРІВАКС™ Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл
15. Супутня терапія	Нема
16. Критерії оцінки ефективності	Зразки сироватки отримували від кожного суб'єкта безпосередньо перед досліджуваною вакцинацією та ~6 тижнів після вакцинації. Титри антитіл до кору, паротиту та краснухи оцінювали методом відповідного чутливого імуоферментного аналізу (ІФА). Титри антитіл до вітряної віспи оцінювали за допомогою відповідного чутливого методу імуоферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpIФА). Середнє геометричне титру (GMT) було первинною кінцевою точкою, яка використовувалася для розгляду первинних цілей імуогенності, демонструючи подібні реакції антитіл між 1 та 2 групою, а також між 1 та 3 групою. Успіх дослідження вимагав, щоб нижня межа двостороннього 90%-довірчого інтервалу щодо співвідношення GMT між групами лікування (група 1 проти групи 2 та група 1 проти групи 3) була повністю вище 0,5, тим самим виключаючи 2-кратне зниження GMT у групі 1.
17. Критерії оцінки безпеки	Батьки або законні опікуни заповнили Карту профілактичних щеплень (VRC) для кожного зарахованого суб'єкта. У VRC збиралась інформація про температуру тіла, реакції на місці ін'єкції, системні реакції та інші ліки та вакцини, які суб'єкти отримували протягом 42 днів після вакцинації. Дітям із симптомами кору, короподібного висипу, вітряної віспи, оперізуючого лишая, висипу, подібного до вітряної віспи, або симптомами паротиту було запропоновано повернутися на місце дослідження для обстеження. Було здійснено спробу збору зразків сироватки для додаткового тесту на гострі та реконвалесцентні антитіла. У разі короподібного висипу було здійснено спробу збору додаткових зразків крові для аналізу полімеразної ланцюгової реакції з використанням зворотної

	<p>транскрипції (RT-PCR) рибонуклеїнової кислоти (РНК) циркулюючого кору. Також було здійснено спробу збору зразків уражень у дітей з вітряноподібним та зостер-подібним висипом для виявлення/ідентифікації вірусу вітряної віспи для класифікації висипів, спричинених штамом дикого типу та вакцини, шляхом специфічного аналізу ПЛР.</p>											
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Перша основна гіпотеза щодо подібності кору, паротиту та краснухи за 42 дні після вакцинації між групою 1 (ProQuad™ + плацебо) та групою 2 (М-М-Р™II + плацебо) базувалася на 3 однобічних тестах еквівалентності, по одному для кожного антигену. Було застосовано модель дисперсійного аналізу (ANOVA) з використанням природного логарифму титру після вакцинації як центру відповіді та дослідження, групи лікування, анамнезу стану вакцинації та природного логарифму титру до введення вакцини як фіксованих ефектів. Відхилення нульових гіпотез (H0: GMTA/GMTB ≤ 0,5, де А і В представляють суб'єктів в групі 1 та групі 2 відповідно) на односторонньому рівні 0,05 було еквівалентно необхідності двостороннього 90%-довірчого інтервалу для співвідношення GMT (група 1/група 2) повністю перевищувати 0,5 і, отже, виключати кратне зменшення на 2 (2=1/0,5) або більше. Ця ж методологія була використана для перевірки другої первинної гіпотези щодо подібності («не гірше контролю») стосовно GMT кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи через 42 дні після вакцинації між групою 1 (ProQuad™ + плацебо) та групою 3 (М-М-Р™II + ВАРИВАКС™). Коригування множинності не проводилось, оскільки для успіху цього дослідження потрібно було встановити подібність між групою 1 та групою 2 з точки зору GMT кору, паротиту та краснухи (3 тести для перевірки гіпотези) та між групою 1 та групою 3 щодо GMT кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи (4 тести для перевірки гіпотези). Кожен із цих 7 тестів для перевірки гіпотези проводився на односторонньому рівні 0,05; це контролювало загальну частоту помилок типу I на односторонньому рівні 0,05. По-друге, модель ANOVA також використовувалась для перевірки вторинної гіпотези щодо подібності GMT кору, паротиту та краснухи за 42 дні після вакцинації між групою 3 (М-М-Р™II та ВАРИВАКС™) та групою 2 (М-М-Р™II + плацебо).</p> <p>Для розгляду первинної гіпотези щодо безпеки профіль безпеки групи 1 порівнювали з профілями безпеки групи 2 та групи 3 окремо. Окремі побічні явища, що становлять особливий інтерес, були запропоновані у VRC, включаючи підвищену температуру ($\geq 102^{\circ}\text{F}$ [$\geq 38,9^{\circ}\text{C}$] пероральний еквівалент або аномальна), еритему на місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, набряк у місці ін'єкції, висип на місці ін'єкції, висип, характерний для вітряної віспи, кору, або краснухи, та симптоми паротиту. Для цих побічних явищ, запропонованих у VRC, були надані різниця в частоті захворюваності, пов'язаний з цим двосторонній 95%-довірчий інтервал та значення p. Для побічних явищ, які не були запропоновані у VRC, але виникали із частотою захворюваності щонайменше 1%, була надана різниця в частоті захворюваності та пов'язаний з цим двосторонній 95%-довірчий інтервал, без значення p.</p>											
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові діти, віком 4-6 років.</p> <table border="1" data-bbox="517 1881 1455 2020"> <tr> <td data-bbox="517 1881 657 2020"></td> <td data-bbox="657 1881 810 2020"> ProQuad™ + плацебо (група 1) </td> <td data-bbox="810 1881 963 2020"> MMR™II + плацебо (група 2) </td> <td data-bbox="963 1881 1117 2020"> MMR™II + ВАРИВАКС™ </td> <td data-bbox="1117 1881 1270 2020"> Розчинник (N=1) </td> <td data-bbox="1270 1881 1455 2020"> ВСЬОГО (N=800) </td> </tr> </table>							ProQuad™ + плацебо (група 1)	MMR™II + плацебо (група 2)	MMR™II + ВАРИВАКС™	Розчинник (N=1)	ВСЬОГО (N=800)
	ProQuad™ + плацебо (група 1)	MMR™II + плацебо (група 2)	MMR™II + ВАРИВАКС™	Розчинник (N=1)	ВСЬОГО (N=800)							

	(N=399)	(N=205)	(група 3) (N=195)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Стать					
Чоловіча	208 (52,1)	100 (48,8)	118 (60,5)	0 (0,0)	426 (53,3)
Жіноча	191 (47,9)	105 (51,2)	77 (39,5)	1 (100,0)	374 (46,8)
Вік (Роки)					
Середній СВ	4,3	4,3	4,3	5,0	4,3
Медіана	0,5	0,5	0,5	0,0	0,5
Діапазон	4,0	4,0	4,0	5,0	4,0
Чоловіча	від 4 до 6	від 4 до 6	від 4 до 6	від 5 до 5	від 4 до 6
Жіноча	від 4 до 6	від 4 до 5	від 4 до 5	Нема даних	від 4 до 6
Раса					
Афро-американська	49 (12,3)	19 (9,3)	25 (12,8)	0 (0,0)	93 (11,6)
Азійська/тихоокеанська	8 (2,0)	5 (2,4)	3 (1,5)	0 (0,0)	16 (2,0)
Європеїдна	313 (78,4)	162 (79,0)	153 (78,5)	1 (100,0)	629 (78,6)
Південноамериканська	15 (3,8)	10 (4,9)	7 (3,6)	0 (0,0)	32 (4,0)
Інша	14 (3,5)	9 (4,4)	7 (3,6)	0 (0,0)	30 (3,8)
20. Результати ефективності	Імуногенність:				
	Результати імуногенності зведені в наступній таблиці: Резюме реакцій антитіл на кір, краснуху та вітряну віспу на 6 тижні після вакцинації у суб'єктів, які раніше отримували М-М-Р™ПІ та ВАРІВАКС™ (популяція за протоколом)				
Номер групи (Опис)	n	GMT (95% ДІ)	Показник серопозитивності (95% ДІ)	% ≥4-кратне збільшення титру (95% ДІ)	Збільшення титру кратне середньому геометричному (95% ДІ)
Група 1 (N=399) (ProQuad™ + плацебо)	36 7	1985,9 (1817,6, 2169,9)	100% (99,0%, 100%)	4,9% (2,9%, 7,6%)	1,21 (1,13, 1,30)
Група 2 (N=205) (М-М-Р™ПІ + плацебо)	18 5	2046,9 (1815,2, 2308,)	100% (98,0%, 100%)	4,3% (1,9%, 8,3%)	1,28 (1,17, 1,40)

Група 3 (N=195) (М-М- R^{TMII} + ВАРІВАКС TM)	17 1	2084, 3 (1852, 3, 2345, 5)	99,4% (96,8%, 100%)	4,7% (2,0%, 9,0%)	1,31 (1,17, 1,46)
Паротит[†]					
Група 1 (N=399) (ProQuad TM + плацебо)	36 7	206,0 (188,2 , 225,4)	99,5% (98,0%, 99,9%)	27,2% (22,8%, 32,1%)	2,43 (2,19, 2,69)
Група 2 (N=205) (М-М- R^{TMII} + плацебо)	18 5	308,5 (269,6 , 352,9)	100% (98,0%, 100%)	41,1% (33,9%, 48,5%)	3,69 (3,14, 4,32)
Група 3 (N=195) (М-М- R^{TMII} + ВАРІВАКС TM)	17 1	295,9 (262,5 333,5)	100% (97,9%, 100%)	41,5% (34,0%, 49,3%)	3,36 (2,84, 3,97)
Краснуха[§]					
Група 1 (N=399) (ProQuad TM + плацебо)	36 7	217,3 (200,1 , 236,0)	100% (99,0%, 100%)	32,7% (27,9%, 37,8%)	3,00 (2,72, 3,31)
Група 2 (N=205) (М-М- R^{TMII} + плацебо)	18 5	174,0 (157,3 , 192,6)	100% (98,0%, 100%)	31,9% (25,2%, 39,1%)	2,81 (2,41, 3,27)
Група 3 (N=195) (М-М- R^{TMII} + ВАРІВАКС TM)	17 1	154,1 (138,9 , 170,9)	99,4% (96,8%, 100%)	26,9% (20,4%, 34,2%)	2,47 (2,17, 2,81)
Вітряна віспа[†]					
Група 1 (N=399) (ProQuad TM + плацебо)	36 7	322,2 (278,9 , 372,2)	98,9% (97,2%, 99,7%)	80,7% (76,2%, 84,6%)	12,43 (10,63, 14,53)
Група 2 (N=205) (М-М- R^{TMII} + плацебо)	18 5	N/A	N/A	N/A	N/A
Група 3 (N=195) (М-М- R^{TMII} + ВАРІВАКС TM)	17 1	209,3 (171,2 , 255,9)	99,4% (96,8%, 100%)	71,9% (64,6%, 78,5%)	8,50 (6,69, 10,81)
[†] GMT кору повідомляється в мМО/мл; серопозитивність відповідає ≥ 120 мМО/мл. [‡] GMT паротиту повідомляється в Аб одиниць/мл паротиту; серопозитивність відповідає ≥ 10 Аб одиниць/мл. [§] Титри краснухи, отримані за застарілим форматом, були перетворені у відповідні титри у зміненому форматі. Серостатус краснухи визначали після перетворення в МО/мл; серопозитивність відповідає ≥ 10 МО/мл. [†] GMT вітряної віспи повідомляються в одиницях/мл grIFA; про показник серопозитивності повідомляють у % суб'єктів з титрами					

антитіл після вакцинації ≥ 5 одиниць/мл grIFA.
 Відсотки обчислюються як кількість суб'єктів, які відповідають критерію, поділена на кількість суб'єктів, що беруть участь у аналізі за протоколом.
 grIFA = Імуноферментний аналіз глікопротеїну; IFA = Імуноферментний аналіз; ДІ = Довірчий інтервал; GMT = Середнє геометричне титру; N/A = Не вказується; N = Кількість вакцинованих суб'єктів; n = кількість суб'єктів в аналізі за протоколом.

Через 6 тижні після вакцинації подібність («не гірше контролю») GMT між групою 1 та групою 2 до кору, паротиту та краснухи та між групою 1 та групою 3 до кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи була встановлена на основі заздалегідь визначених критеріїв імуногенності (виключення зменшення у ≥ 2 рази). Хоча GMT паротиту виявився нижчим через 6 тижнів після вакцинації у суб'єктів групи 1, ніж та групи 2 та групи 3, був дотриманий попередньо визначений критерій подібності («не гірше контролю») GMT між цими групами. Ця різниця була також очевидною при порівнянні відсотка суб'єктів, які продемонстрували ≥ 4 -кратне збільшення GMT паротиту від часу перед вакцинацією до часу після вакцинації. Відсоток суб'єктів, котрі досягли ≥ 4 -кратного підвищення GMT кору та краснухи, був аналогічним при порівнянні груп лікування. Показники серопозитивності кору, паротиту та краснухи після вакцинації становив близько 100%. Відсоток суб'єктів із титром вітряної віспи ≥ 5 одиниць/мл grIFA збільшився з 88,0% до 98,9% для суб'єктів групи 1 та з 88,9% до 99,4% для суб'єктів групи 3. Рівень сероконверсії до кору та краснухи у спочатку серонегативних суб'єктів становив 100%. Лише 1 суб'єкт, який спочатку був серонегативним до паротиту, залишився серонегативним після вакцинації.

21. Результати безпеки

Безпека: Результати безпеки зведені в наступній таблиці:
 Резюме клінічних побічних явищ
 (з дня 1 по день 43 після вакцинації)

	ProQuad TM + плацебо (група 1) N=399		M-M- R TM II + плацебо (група 2) N=205		M-M- R TM II + ВАРІВАК С TM (група 3) N=195	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Кількість вакцинованих суб'єктів	39		20		195	
Суб'єкти без подальшого спостереження	9		5		2	
Суб'єкти з подальшим спостереженням	2		0		2	
Кількість (%) суб'єктів:						
Без жодних побічних явищ	39		20		193	
	7		5			
З одним чи більше побічними явищами	89	(22, 4)	45	(22, 0)	47	(24, 4)
Побічні явища на місці ін'єкції	30	(77, 8)	16	(78, 0)	146	(75, 6)
Системні побічні явища	22	(56, 3)	10	(50, 7)	99	(51, 3)
	21	(54, 12)	12	(60, 6)	114	(59, 6)

	7	7)	3	0)	105	1)
З побічними явищами, пов'язаними з вакциною [†]	23	(58,	11	(53,	105	(54,
Побічні явища на місці ін'єкції	1	2)	0	7)		4)
Системні побічні явища	22	(56,	10	(50,	99	(51,
	3	2)	3	2)		3)
	32	(8,1)	19	(9,3)	18	(9,3
)))
З серйозними побічними явищами	1	(0,3)	0	(0,0)	0	(0,0
)))
З серйозними побічними явищами, пов'язаними з вакциною	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0
)))
Які померли	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0
)))
Припинили [‡] через побічне явище	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0
)))
Припинили через побічне явище, пов'язане з вакциною	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0
)))
Припинили через серйозне побічне явище	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0
)))
Припинили через серйозне побічне явище, пов'язане з вакциною	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0
)))
[†] Визначено дослідником, що побічні явища, можливо, очевидно або точно пов'язані з вакциною. [‡] Припинили = Суб'єкти припинили участь у випробуванні. Відсотки обчислені на основі кількості суб'єктів, які спостерігаються після візитів. 1 (Один) суб'єкт у цьому дослідженні був неправильно щеплений. Суб'єкт був рандомізований до групи 1, але через неухважність йому ввели 2 дози розчинника. Цей суб'єкт відкликав згоду на участь у випробуванні відразу після вакцинації та не брав участі в подальшому спостереженні з метою безпеки. Тому додаткових даних по цьому суб'єкту немає; вони не включені в цю таблицю.						
Групу 1 порівнювали з групою 2 та з групою 3 окремо. Частка пацієнтів із принаймні одним побічним явищем (ПЯ) була аналогічна між групами 1 і 2 та між групами 1 і 3. Частота ПЯ на місці ін'єкції також була, як правило, аналогічна між групами лікування. Крім того, частота системних ПЯ, як правило, була аналогічна між групами лікування. Частота ПЯ, пов'язаних з вакциною, виглядає аналогічною між групами 1 і 2 та між групами 1 і 3. Лише 1 суб'єкт повідомив про серйозне ПЯ; однак, воно не розглядається як явище, пов'язане з введенням вакцини. Жоден суб'єкт не припинив участь у випробуванні через ПЯ та жоден суб'єкт не помер під час дослідження. Результатом порівняння груп лікування на предмет різниці ризиків системних ПЯ між групою 1 і групою 2 та між групою 1 і групою 3 була невелика кількість відмінностей (12 із 126), більшість з яких мали довірчі інтервали близькі 0. Загалом, профіль безпеки групи 1 щодо системних ПЯ був аналогічним з групами 2 та 3. Що стосується реакцій на місці ін'єкції, група 1 виявила статистично значно вищий рівень виникнення еритеми на місці ін'єкції ProQuad™, ніж група 2 (значення p=0,012) на місці ін'єкції M-M-R™II або група 3 на місці ін'єкції M-M-R™II (значення p=0,006) та на місці ін'єкції						

	<p>ВАРІВАКС™ (значення $p=0,014$) протягом 1–5 днів після вакцинації. Група 1 також мала більше випадків виникнення набряку порівняно з групою 2 на місці ін'єкції М-М-Р™ІІ (значення $p=0,008$) протягом 1–5 днів після вакцинації. Більшість випадків еритеми та набряку були найменшої категорії за розмірами, від 0 до ≤ 1 (що відповідає ≤ 1 дюйму у VRC). Максимальний розмір еритеми від 0 до ≤ 1 повідомили 78 із 97 суб'єктів у групі 1 на місці ін'єкції ProQuad™, 29 з 32 у групі 2 на місці ін'єкції М-М-Р™ІІ, 23 із 28 у групі 3 на місці ін'єкції М-М-Р™ІІ та 20 із 30 у групі 3 на місці ін'єкції ВАРІВАКС™ протягом 1–5 днів. Частіші випадки виникнення еритеми та набряку протягом 1–5 днів після вакцинації також були відображені для періоду 1–43 днів після вакцинації. Частота виникнення системних клінічних ПЯ, спеціально вказаних у VRC, такі як висип, характерний для кору та вітряної віспи, була низькою, $<1\%$ у всіх трьох групах лікування. Хоча у VRC також був вказаний висип, характерний для краснухи та паротиту, у цьому дослідженні про такі висипи не повідомлялося. Частота виникнення висипу, характерного для кору, виявилася подібною в групі 1 у порівнянні з групою 2 та з групою 3 (0,3% проти 0,0% та 0,5% відповідно). Частота виникнення висипу, характерного для вітряної віспи, також виявилася подібною для групи 1 та групи 2 (0,8%, 0,5% відповідно), а також для групи 1 та групи 3 (0,8%, 0,0% відповідно). Також була оцінена підвищена температура. Частка суб'єктів, які повідомляли про підвищену температуру в групі 1 (10,2%), як правило, була аналогічною пропорційно з групою 2 (9,9%) та групою 3 (9,4%).</p>
22. Висновок	<p>В результаті вакцинації здорових дітей віком від 4 до 6 років, яким раніше вводили вакцину М-М-Р™ІІ та ВАРІВАКС™ як супутню вакцину чи ні, а згодом вводили ProQuad™ та плацебо, М-М-Р™ІІ та плацебо, або М-М-Р™ІІ та ВАРІВАКС™, можна зробити наступні висновки: (1) ProQuad™ можна вводити замість другої дози М-М-Р™ІІ, що вводиться окремо, або другої дози М-М-Р™ІІ та ВАРІВАКС™, що вводяться одночасно, виходячи з наступного: ProQuad™ індукує GMT специфічні для кору, паротиту та краснухи, аналогічні (не нижчі) до GMT, індукованими М-М-Р™ІІ та індукованими М-М-Р™ІІ та ВАРІВАКС™, що вводяться одночасно. ProQuad™ індукує специфічні для вітряної віспи GMT, аналогічні (не нижчі) до тих, що індукуються ВАРІВАКС™, введеним одночасно з М-М-Р™ІІ. ProQuad™, як правило, добре переноситься; профіль побічних явищ ProQuad™ аналогічний із профілем М-М-Р™ ІІ та плацебо або з М-М-Р™ ІІ та ВАРІВАКС™, які вводяться одночасно. (2) М-М-Р™ІІ та ВАРІВАКС™ можна вводити одночасно замість другої дози М-М-Р™ІІ, виходячи з наступного: М-М-Р™ІІ та ВАРІВАКС™, введені одночасно, індукують GMT, специфічні для кору, паротиту та краснухи, аналогічні (не нижчі) тим, які індукуються М-М-Р™ІІ, введеним окремо. М-М-Р™ІІ та ВАРІВАКС™, введені одночасно, та М-М-Р™ІІ, введений окремо, як правило, добре переносяться.</p>

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)



(підпис) 131

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

ЗВІТ
про клінічне випробування

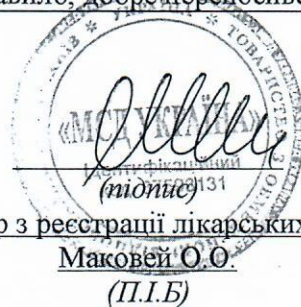
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС																				
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія																				
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США																				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <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	Жива вакцина проти вітряної віспи у здорових дорослих Дослідження №901																				
6. Фаза клінічного випробування	II																				
7. Період проведення клінічного випробування	З 1983 р. по 1997 р.																				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США																				
9. Кількість досліджуваних	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">Груп а</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Кількість щеплених</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Ін'єкція 1 (N=133)</th> <th style="text-align: center;">Ін'єкція 2 (N=69)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td style="text-align: center;">День 0</td> <td style="text-align: center;">59</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">B</td> <td style="text-align: center;">День 0 та -3 місяці</td> <td style="text-align: center;">51</td> <td style="text-align: center;">47</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C</td> <td style="text-align: center;">День 0 та <2 та >4 місяці</td> <td style="text-align: center;">23</td> <td style="text-align: center;">22</td> </tr> </tbody> </table>			Груп а		Кількість щеплених		Ін'єкція 1 (N=133)	Ін'єкція 2 (N=69)	A	День 0	59		B	День 0 та -3 місяці	51	47	C	День 0 та <2 та >4 місяці	23	22
Груп а		Кількість щеплених																			
		Ін'єкція 1 (N=133)	Ін'єкція 2 (N=69)																		
A	День 0	59																			
B	День 0 та -3 місяці	51	47																		
C	День 0 та <2 та >4 місяці	23	22																		
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність 1 або 2 ін'єкцій вакцини проти вітряної віспи здоровим дорослим.</p> <p>2. Оцінити специфічні для вітряної віспи клітинні імунні відповіді у підгрупі учасників.</p> <p>3. Оцінити персистенцію антитіл до вітряної віспи після отримання 1 або 2 ін'єкцій вакцини проти вітряної віспи.</p>																				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове дослідження.																				
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі, у яких відсутні випадки вітряної віспи і які були серологічно сприйнятливі до вітряної віспи [про що свідчить титр антитіл до мембранного антигену флуоресцентним методом (FAMA) менше 1:2]; нормальний ЗАК, позитивна відповідь лімфоцитів in vitro принаймні на 1 мітоген та нормальні імуноглобуліни; відсутність впливу вітряної віспи або оперізуючого лишая в анамнезі за 3 тижні до вступу на дослідження; відсутність вагітності; і відсутність отримання імунного глобуліну вірусу вітряної віспи (VZIG), імунного глобуліну (IG) або будь-якого препарату крові протягом 4 місяців до вступу на дослідження.																				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила	Жива вакцина проти вітряної віспи (Ока/Мерк) Спосіб введення: підшкірно																				

дії	Сила дії: 0,25 мл; 0,5 мл																																																												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нема даних																																																												
15. Супутня терапія	нема																																																												
16. Критерії оцінки ефективності	<p>1. Рівень антитіл до вітряної віспи за допомогою флуоресцентного антитіла до мембранного антигену (FAMA) або імуоферментного аналізу (ІФА) за 4 тижні до вакцинації; через 1, 2 та 3 місяці після ін'єкції 1; через 1 місяць після ін'єкції 2; і кожні 4 місяці після цього.</p> <p>2. Специфічний імунітет проти вітряної віспи за допомогою індексу стимуляції лімфоцитів (LSI) у підгрупі досліджуваних у день вакцинації та через 1-2 місяці після кожної ін'єкції.</p>																																																												
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 2 місяців після кожної ін'єкції.																																																												
18. Статистичні методи	Дані узагальнені – офіційний аналіз не проводився.																																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі																																																												
	Вік		≥18 років																																																										
	Кількість суб'єктів		133																																																										
	Чоловіча			Жіноча																																																									
	48			85																																																									
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність:</p> <p>Індекс сероконверсії та середнє геометричне титру (GMT) методом FAMA після кожної ін'єкції</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Період</th> <th colspan="2">Група А</th> <th colspan="2">Група В</th> <th colspan="2">Група С</th> </tr> <tr> <th>Індекс сероконверсії</th> <th>GMT</th> <th>Індекс сероконверсії</th> <th>GM T</th> <th>Індекс сероконверсії</th> <th>GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Після ін'єкції 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1-й місяць</td> <td>72,3% (34/47)</td> <td>5,7</td> <td>30,4 % (14/46)</td> <td>1,8</td> <td>28,6% (6/21)</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>2-й місяць</td> <td>76,6% (36/47)</td> <td>6,4</td> <td>37,2% (16/43)</td> <td>2,2</td> <td>25,0% (4/16)</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>3-й місяць</td> <td>87,5% (35/40)</td> <td>8,4</td> <td>15,4% (6/39)</td> <td>1,4</td> <td>29,4% (5/17)</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>Після ін'єкції 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1-й місяць</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>66,7% (26/39)</td> <td>4,2</td> <td>66,7% (8/12)</td> <td>4,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA = Не застосовується Серологічний аналіз на 4-й (четвертий) місяць після ін'єкції 2 не проводився.</p> <p>Персистенція антитіл методом FAMA у досліджуваних з</p>						Період	Група А		Група В		Група С		Індекс сероконверсії	GMT	Індекс сероконверсії	GM T	Індекс сероконверсії	GMT	Після ін'єкції 1							1-й місяць	72,3% (34/47)	5,7	30,4 % (14/46)	1,8	28,6% (6/21)	1,8	2-й місяць	76,6% (36/47)	6,4	37,2% (16/43)	2,2	25,0% (4/16)	1,5	3-й місяць	87,5% (35/40)	8,4	15,4% (6/39)	1,4	29,4% (5/17)	1,8	Після ін'єкції 2							1-й місяць	NA	NA	66,7% (26/39)	4,2	66,7% (8/12)	4,0
Період	Група А		Група В		Група С																																																								
	Індекс сероконверсії	GMT	Індекс сероконверсії	GM T	Індекс сероконверсії	GMT																																																							
Після ін'єкції 1																																																													
1-й місяць	72,3% (34/47)	5,7	30,4 % (14/46)	1,8	28,6% (6/21)	1,8																																																							
2-й місяць	76,6% (36/47)	6,4	37,2% (16/43)	2,2	25,0% (4/16)	1,5																																																							
3-й місяць	87,5% (35/40)	8,4	15,4% (6/39)	1,4	29,4% (5/17)	1,8																																																							
Після ін'єкції 2																																																													
1-й місяць	NA	NA	66,7% (26/39)	4,2	66,7% (8/12)	4,0																																																							

	сероконверсію протягом 3 місяців після завершення режиму вакцинації					
	Роки після вакцинації	Відсоток персистенції				
		Група А	Група В	Група С		
	1	70,0%	42,9%	22,2% (2/9)		
	2	(21/30)	(12/28)	33,3% (2/6)		
	3	64,7%	25,0% (5/20)	25,0% (1/4)		
	4	(11/17)	61,5% (8/13)	нема даних		
	5	88,2%	83,3% (5/6)	нема даних		
	6	(15/17)	50,0% (2/4)	нема даних		
	7	88,9% (8/9)	50,0% (1/2)	нема даних		
		100% (1/1)	100% (2/2)			
		нема даних				
		нема даних				
21. Результати безпеки	Безпека:					
		Група А	Група В		Група С	
Скарга	Ін'єкція 1	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	Ін'єкція 1	Ін'єкція 2	
Реакції на місці ін'єкції	1,7% (1/59)	2,0% (1/51)	4,3% (2/47)	4,3% (1/23)	0% (0/21)	
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/59)	0% (0/51)	0% (0/47)	0% (0/23)	0% (0/21)	
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	11,9% (7/59)	3,9% (2/51)	2,1% (1/47)	0% (0/23)	0% (0/21)	
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	0% (0/59)	0% (0/51)	0% (0/47) [†]	0% (0/23)	0% (0/21)	
[†] 1 (один) суб'єкт повідомив про «лихоманку» без числових показників температури.						
Про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною, у цьому						

	дослідженні не повідомлялося. Повідомлено про 10 (десять) випадків вітряної віспи. 1 (один) випадок виник через 8 тижнів після ін'єкції 1; 1 (один) випадок виник протягом 8 тижнів після ін'єкції 2; і 8 (вісім) випадків трапились через понад 8 тижнів після ін'єкції 2. У цьому дослідженні був зареєстрований 1 (один) випадок зараження оперізуючим лишаєм.
22. Висновок (заклучення)	<p>1. На основі аналізу FAMA, обидва режими вакцини (застосування 1 дози та застосування 2 доз) викликали неоптимальну імунну відповідь у дорослих.</p> <p>2. Було показано, що антитіла до вітряної віспи зберігаються принаймні 3 роки після вакцинації лише у 67,6% (23/34) досліджуваних з сероконверсією після завершення режиму вакцинації, які повернулись для подальшого спостереження.</p> <p>3. Режим застосування 1 дози або застосування 2 доз вакцини, як правило, добре переносився.</p>

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)



(підпис)
 131

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	Жива вакцина проти вітряної віспи у дослідженні здорових дітей Дослідження №857
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	З 1984 р. по 1992 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Всього 60
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити клінічну реакцію та відповідь антитіл на вакцину у дітей віком від 12 до 24 місяців. 2. Оцінити персистенцію антитіл приблизно через 1 і 5 років після щеплення.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 до 24 місяців, без вітряної віспи в клінічному анамнезі, без впливу вітряної віспи за 4 тижні до вступу на дослідження, відсутність інших вакцин протягом 1 місяця до або після отримання вакцини проти вітряної віспи, відсутність імунного глобуліну протягом 3 місяців до вступу на дослідження, без імунодефіциту, пухлинних захворювань, пригніченого імунітету, спричиненого застосуванням стероїдів або інших імуносупресивних препаратів, або чутливості до неоміцину.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вітряної віспи (Ока/Мерк) Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає даних
15. Супутня терапія	немає
16. Критерії оцінки ефективності	1. Титр антитіл до вітряної віспи, визначений за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) у день вакцинації та через 4-6 тижнів після вакцинації. 2. Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpІФА) через 1 і 5 років після вакцинації.
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)	<p>Здорові діти, віком від 12 до 24 місяців</p> <table border="1" data-bbox="762 188 1353 331"> <tr> <th>Вік</th> <th>Від 11 до 23 місяців</th> <th>Від 2 до 4 років</th> </tr> <tr> <td>Кількість суб'єктів</td> <td>58</td> <td>2</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="772 362 1343 439"> <tr> <th>Чоловіча</th> <th>Жіноча</th> </tr> <tr> <td>36</td> <td>24</td> </tr> </table>	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Кількість суб'єктів	58	2	Чоловіча	Жіноча	36	24								
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років																	
Кількість суб'єктів	58	2																	
Чоловіча	Жіноча																		
36	24																		
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність:</p> <p>Індекс сероконверсії та середнє геометричне титру (GMT) методом ІФА протягом 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="687 613 1425 792"> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Індекс сероконверсії</th> <th rowspan="2">GMT</th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>PFU/Доза</th> </tr> <tr> <td>C-K472</td> <td>950</td> <td>98,3% (58/59)</td> <td>12,9</td> </tr> </table> <p>Персистенція антитіл за допомогою теста grIFA у досліджуваних з сероконверсією через 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="780 931 1326 1111"> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Відсоток персистенції</th> </tr> <tr> <td>1</td> <td>95,2% (20/21)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>100% (3/3)</td> </tr> <tr> <td>6 *</td> <td>100% (12/12)</td> </tr> </table> <p>* Збір 5-річних зразків крові відкладався до 6 року для 12 досліджуваних.</p>	Вакцина проти вітряної віспи		Індекс сероконверсії	GMT	Партія №	PFU/Доза	C-K472	950	98,3% (58/59)	12,9	Роки після вакцинації	Відсоток персистенції	1	95,2% (20/21)	5	100% (3/3)	6 *	100% (12/12)
Вакцина проти вітряної віспи		Індекс сероконверсії	GMT																
Партія №	PFU/Доза																		
C-K472	950	98,3% (58/59)	12,9																
Роки після вакцинації	Відсоток персистенції																		
1	95,2% (20/21)																		
5	100% (3/3)																		
6 *	100% (12/12)																		
21. Результати безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Клінічні дані (Дні 0-42 після вакцинації)</p> <table border="1" data-bbox="667 1317 1442 1666"> <tr> <th>Скарга</th> <th>Відсоток</th> </tr> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>13,3% (8/60)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>1,6% (1/60)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>6,7% (4/60)</td> </tr> <tr> <td>Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині</td> <td>35,0% (21/60)[†]</td> </tr> </table> <p>[†] Включає суб'єктів з лихоманкою, але без вимірювання температури.</p> <p>Про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною, не повідомлялося. 19 (дев'ятнадцять) суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи після 6-тижневого періоду після вакцинації. Учасники дослідження повідомляли про 1 (один) випадок зараження оперізуючим лишаям. Початок оперізуючого лишая склав 5 років і 9 місяців після вакцинації.</p>	Скарга	Відсоток	Реакції на місці ін'єкції	13,3% (8/60)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	1,6% (1/60)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	6,7% (4/60)	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	35,0% (21/60) [†]								
Скарга	Відсоток																		
Реакції на місці ін'єкції	13,3% (8/60)																		
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	1,6% (1/60)																		
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	6,7% (4/60)																		
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	35,0% (21/60) [†]																		

22. Висновок (заключення)	<ol style="list-style-type: none">1. Вакцина була високоімуногенною у дітей у цьому дослідженні.2. Було показано, що антитіло до вітряної віспи зберігається щонайменше 6 років після вакцинації у підгрупі респондентів, які повернулись для подальшого спостереження.3. Вакцина, як правило, добре переносилася.
---------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 атенуїована																											
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива, у дітей в дитячих яслах/дитсадку Дослідження № 850																											
6. Фаза клінічного випробування	II																											
7. Період проведення клінічного випробування	з 1984 року по 1986 рік																											
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США																											
9. Кількість досліджуваних	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Група</th> <th rowspan="2">Зараховано</th> <th colspan="2">Вакциновано</th> </tr> <tr> <th>Фаза I</th> <th>Фаза II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>32</td> <td>32</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>29</td> <td>0</td> <td>28</td> </tr> </tbody> </table>					Група	Зараховано	Вакциновано		Фаза I	Фаза II	1	32	32	0	2	29	0	28									
Група	Зараховано	Вакциновано																										
		Фаза I	Фаза II																									
1	32	32	0																									
2	29	0	28																									
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити клінічну та серологічну реакцію на вакцину проти вірусу вітряної віспи серед вразливих дітей в дитячих яслах/дитсадку.</p> <p>2. Оцінити передачу вірусу вакцини проти вітряної віспи серед тісних контактів реципієнтів вакцини.</p>																											
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Одноцентрове дослідження на 5 ділянках, проведене у 2 фази. На I фазі досліджувані були рандомізовані для отримання вакцини проти вірусу вітряної віспи (група 1), або для контролю без вакцини (група 2). На II фазі діти в групі 2 були вакциновані. Дизайн дослідження наведено нижче.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Група</th> <th colspan="2">Фаза I</th> <th colspan="3">Фаза II</th> </tr> <tr> <th>День 0</th> <th>Дні 0-55</th> <th>День 56</th> <th>Дні 57-11</th> <th>День 112</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Зразок крові, вакцина</td> <td>Клінічне подальше спостереження</td> <td>Зразок крові</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Зразок</td> <td>Клінічне</td> <td>Зразок</td> <td>Клінічне</td> <td>Зразок</td> </tr> </tbody> </table>					Група	Фаза I		Фаза II			День 0	Дні 0-55	День 56	Дні 57-11	День 112	1	Зразок крові, вакцина	Клінічне подальше спостереження	Зразок крові	-	-	2	Зразок	Клінічне	Зразок	Клінічне	Зразок
Група	Фаза I		Фаза II																									
	День 0	Дні 0-55	День 56	Дні 57-11	День 112																							
1	Зразок крові, вакцина	Клінічне подальше спостереження	Зразок крові	-	-																							
2	Зразок	Клінічне	Зразок	Клінічне	Зразок																							

	крові, без вакцини (контроль)	подальше спостереження	крові, вакцина	подальше спостереження	к крові																								
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 1 до 6 років, які відвідували дитячий садок; відсутність вітряної віспи в анамнезі; відсутність імунної недостатності, пухлинних захворювань, пригніченого імунітету, спричиненого стероїдним або іншим імунодепресивним лікуванням, чутливості до неоміцину; відсутність контакту з вірусом вітряної віспи за 4 тижні до вступу на дослідження; відсутність використання імунного глобуліну протягом 3 місяців до вступу на дослідження; та жодних інших щеплень протягом 1 місяця до або після отримання вакцини проти вірусу вітряної віспи.																												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива (Ока/Merck) Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл																												
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не вказується																												
15. Супутня терапія	Немає																												
16. Критерії оцінки ефективності	1. Циркуляція рівнів антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) у день початку дослідження, через 8 тижнів та через 16 тижнів. 2. Клінічна переносимість протягом 56 днів після вакцинації групи 1 та 56 днів після зарахування та вакцинації групи 2.																												
17. Критерії оцінки безпеки	1. Обстеження двічі на тиждень всіх досліджуваних під час I фази на предмет можливого висипу. 2. Щотижневі телефонні дзвінки батькам кожної дитини, яка приймає участь в дослідженні, щоб визначити, чи не входила їх дитина в контакт з вірусом вітряної віспи чи оперізуючого лишая та/або мала висип, характерний для вітряної віспи.																												
18. Статистичні методи	Дані узагальнені – офіційний аналіз не проводився.																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти, від 1 до 6 років <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <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 суб'єктів</td> <td>7</td> <td>43</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Чоловіча</th> <th colspan="2">Жіноча</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">29</td> <td colspan="2">31</td> </tr> </tbody> </table>					Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість суб'єктів	7	43	10	Чоловіча		Жіноча		29		31									
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																										
Кількість суб'єктів	7	43	10																										
Чоловіча		Жіноча																											
29		31																											
20. Результати ефективності	Імуногенність: Показник сероконверсії та середнє геометричне титру (GMT) методом ІФА через 6-8 місяців після вакцинації <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4">Фаза I</th> <th colspan="2">Фаза II</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Група 1 – Реципієнти вакцини</th> <th colspan="2">Група 2 – Невакцинована контрольна</th> <th colspan="2">Група 2 – Вакцинована контрольна</th> </tr> <tr> <th>Показник сероконверсії</th> <th>GMT</th> <th>Показник сероконверсії</th> <th>GMT</th> <th>Показник сероконверсії</th> <th>GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100%</td> <td>11,7</td> <td>0% (0/26)</td> <td>1,3</td> <td>100%</td> <td>15,4</td> </tr> </tbody> </table>					Фаза I				Фаза II		Група 1 – Реципієнти вакцини		Група 2 – Невакцинована контрольна		Група 2 – Вакцинована контрольна		Показник сероконверсії	GMT	Показник сероконверсії	GMT	Показник сероконверсії	GMT	100%	11,7	0% (0/26)	1,3	100%	15,4
Фаза I				Фаза II																									
Група 1 – Реципієнти вакцини		Група 2 – Невакцинована контрольна		Група 2 – Вакцинована контрольна																									
Показник сероконверсії	GMT	Показник сероконверсії	GMT	Показник сероконверсії	GMT																								
100%	11,7	0% (0/26)	1,3	100%	15,4																								

	(30/30)			(23/23)	
21. Результати безпеки	Безпека:				
	Клінічні дані (дні 0-56 після вакцинації)				
		Фаза I		Фаза II	
	Скарга	Група 1 – Реципієнти вакцини	Група 2 – Невакцинована контрольна	Група 2 – Вакцинована контрольна	
	Реакції на місці ін'єкції	6,5% (2/31)	3,4% (1/29)	0% (0/27)	
	Висип, характерний для вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/31)	0% (0/29)	0% (0/27)	
	Висип, характерний для вітряної віспи, не на місці ін'єкції	0% (0/31)	0% (0/29)	0% (0/27)	
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	13,3% (4/30) [†]	3,4% (1/29)	3,7% (1/27)		
† Включає 1 дитину, яка повідомила про "лихоманку" без зазначення показників температури.					
Про серйозні побічні явища, пов'язані з вакциною, не повідомлялося. 5 (п'ять) дітей повідомили випадки вітряної віспи в цьому дослідженні. Про випадки зараження оперізуючим лишаям не повідомлялося.					
22. Висновок	1. Вакцина була високо імуногенною у дітей у цьому дослідженні. 2. Виходячи з обмежених даних, не було доказів передачі вірусу вакцини проти вітряної віспи невакцинованих досліджуваним з контрольної групи. 3. Вакцина, як правило, добре переносилася.				

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)


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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС		
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія		
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США		
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати		
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуїована		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Введення вакцини проти вірусу вітряної віспи здоровим братам та сестрам з ослабленим імунітетом Дослідження № 848		
6. Фаза клінічного випробування	II		
7. Період проведення клінічного випробування	З 1984 року по 1989 рік		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних		Номер партії вакцини проти вірусу вітряної віспи	Кількість суб'єктів (N = 67)
	Група лікування		
	Здорові реципієнти вакцини проти вірусу вітряної віспи	977/С-К472	31
	Здорові реципієнти вакцини проти вірусу вітряної віспи	38449/С- R724	6
Імунокомпрометована невакцинована контрольна група	---	30	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити, чи може вакцинація здорових, вразливих до вітряної віспи братів і сестер зменшити ризик зараження в сім'ї пацієнтів із ослабленим імунітетом до вірусу вітряної віспи.</p> <p>2. Оцінити частоту передачі вірусу вакцини дітям із ослабленим імунітетом, здорові брати та сестри яких вакциновані.</p> <p>3. Оцінити ефективність вакцини в індукуванні антитіл та клітинно-опосередкованого імунітету до вірусу вітряної віспи у здорових дітей.</p> <p>4. Оцінити персистенцію антитіл та клітинно-опосередкованого імунітету до вірусу вітряної віспи у здорових реципієнтів вакцини.</p>		

	5. Оцінити ефективність вакцини у профілактиці клінічної вітряної віспи серед здорових реципієнтів вакцини.										
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове дослідження										
12. Основні критерії включення	Дітей допускали до вакцинації, якщо вони були здоровими, вразливими до вірусу вітряної віспи, віком щонайменше 12 місяців та мали брата або сестру із злоякісною пухлиною. Брат або сестра із злоякісною пухлиною повинні були бути вразливими до вітряної віспи; діагностовані гострим лімфобластним лейкозом, гострим нелімфоцитарним лейкозом, неходжкінською лімфомою або будь-яким злоякісним захворюванням, що вимагало значного обсягу та дози променевої терапії; в стадії ремісії не менше 3 місяців; проходили хіміотерапію, що складалась з підтримуючих препаратів, щонайменше протягом 1 місяця; не отримували радіації щонайменше 3 місяців; мали абсолютну кількість лімфоцитів вище 500/мм ³ , загальну кількість лейкоцитів вище 2500/мм ³ і кількість тромбоцитів вище 100000/мм ³ ; та мали схему лікування, при якій дитячий онколог не очікував значного зниження рівня лейкоцитів протягом 3 тижнів.										
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива (Ока/Merck) Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не вказується										
15. Супутня терапія	Немає										
16. Критерії оцінки ефективності	1. Титр антитіл до вітряної віспи, виміряний за допомогою імуоферментного аналізу дослідника (ІФА), у здорових реципієнтів вакцини у день вакцинації та через 1 і 2 місяці після вакцинації. 2. Титр антитіл до вітряної віспи, виміряний методом ІФА дослідника, у невакцинованих братів і сестер з ослабленим імунітетом через 2 місяці після вакцинації здорових суб'єктів. 3. Титр антитіл до вітряної віспи, виміряний методом ІФА дослідника, через 1, 2 та 3 роки після вакцинації. 4. Клітинно-опосередкований імунітет, виміряний за допомогою індексу трансформації (ТІ), до вірусу вітряної віспи у здорового реципієнта вакцини через 1 і 2 місяці після вакцинації та кожні 12 місяців після цього протягом 3 років. 5. Культури з ротоглотки на вірус вітряної віспи як для реципієнтів вакцини, так і для братів і сестер з ослабленим імунітетом через 2 тижні після вакцинації здорових суб'єктів.										
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)	Діти у віці не менше 12 місяців. <table border="1" data-bbox="715 1816 1238 1928"> <thead> <tr> <th>Вік</th> <th>Від 1 до 12 років</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="628 1962 1321 2040"> <thead> <tr> <th>Чоловіча</th> <th>Жіноча</th> <th>Невідома</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 1 до 12 років	Кількість суб'єктів	37	Чоловіча	Жіноча	Невідома	0	0	37
Вік	Від 1 до 12 років										
Кількість суб'єктів	37										
Чоловіча	Жіноча	Невідома									
0	0	37									

20. Результати ефективності	<p>Імуногенність: Показник сероконверсії методом ІФА через 2 місяці після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="512 250 1417 427"> <thead> <tr> <th>Група</th> <th>Показник сероконверсії</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Здорові реципієнти вакцини</td> <td>89,2% (33/37)</td> </tr> <tr> <td>Невакциновані брати і сестри з ослабленим імунітетом</td> <td>3,3% (1/30)⁺</td> </tr> </tbody> </table> <p>Дані за один місяць не були отримані. ⁺ 1 (одна) дитина з ослабленим імунітетом із рабдоміосаркомою хворіла на VZV-інфекцію дикого типу.</p> <p>Персистенція антитіл методом ІФА у здорових реципієнтів вакцини з сероконверсією через 2 місяці після вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="564 672 1382 813"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Показник персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 рік</td> <td>85,3% (29/34)</td> </tr> <tr> <td>2 роки</td> <td>92,9% (13/14)</td> </tr> <tr> <td>3 роки</td> <td>87,5% (14/16)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Клітинно-опосередкований імунітет, специфічний проти вітряної віспи</p> <table border="1" data-bbox="512 918 1437 1128"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Період після вакцинації здорового суб'єкта</th> <th colspan="2">Позитивний індекс трансформації ($\geq 3,0$)</th> </tr> <tr> <th>Здорові реципієнти вакцини</th> <th>Невакциновані брати і сестри з ослабленим імунітетом</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 місяці</td> <td>64%[†]</td> <td>3,3% (1/30)⁺</td> </tr> <tr> <td>Від 1 до 3 років</td> <td>Від 44% до 48%⁺</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Дворічні дані були недоступні. ⁺ 1 (одна) дитина з ослабленим імунітетом із рабдоміосаркомою хворіла на VZV-інфекцію дикого типу. [†] Знаменник не вказаний у джерелі даних.</p>	Група	Показник сероконверсії	Здорові реципієнти вакцини	89,2% (33/37)	Невакциновані брати і сестри з ослабленим імунітетом	3,3% (1/30) ⁺	Роки після вакцинації	Показник персистенції	1 рік	85,3% (29/34)	2 роки	92,9% (13/14)	3 роки	87,5% (14/16)	Період після вакцинації здорового суб'єкта	Позитивний індекс трансформації ($\geq 3,0$)		Здорові реципієнти вакцини	Невакциновані брати і сестри з ослабленим імунітетом	2 місяці	64% [†]	3,3% (1/30) ⁺	Від 1 до 3 років	Від 44% до 48% ⁺	
Група	Показник сероконверсії																									
Здорові реципієнти вакцини	89,2% (33/37)																									
Невакциновані брати і сестри з ослабленим імунітетом	3,3% (1/30) ⁺																									
Роки після вакцинації	Показник персистенції																									
1 рік	85,3% (29/34)																									
2 роки	92,9% (13/14)																									
3 роки	87,5% (14/16)																									
Період після вакцинації здорового суб'єкта	Позитивний індекс трансформації ($\geq 3,0$)																									
	Здорові реципієнти вакцини	Невакциновані брати і сестри з ослабленим імунітетом																								
2 місяці	64% [†]	3,3% (1/30) ⁺																								
Від 1 до 3 років	Від 44% до 48% ⁺																									
21. Результати безпеки	<p>Безпека: Клінічні дані (день 0-42 після вакцинації) у здорових реципієнтів вакцини</p> <table border="1" data-bbox="512 1373 1437 1653"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>Відсоток</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>15,2% (5/33)</td> </tr> <tr> <td>Висип, характерний для вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>3,0% (1/33)</td> </tr> <tr> <td>Висип, характерний для вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/33)</td> </tr> <tr> <td>Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині</td> <td>3,1% (1/32)⁺</td> </tr> </tbody> </table> <p>На основі даних, отриманих у MRL за 0-42 дні спостереження. ⁺ 1 (один) суб'єкт повідомив про "лихоманку" без зазначення показників температури.</p> <p>Про серйозні побічні явища, пов'язані з вакциною, не повідомлялося. Повідомлялось про 6 (шість) випадків вітряної віспи через 2 місяці після вакцинації. Про випадки зараження оперізуючим лишаєм серед суб'єктів дослідження не повідомлялося.</p> <p>Передача: Клінічна та лабораторна оцінка передачі вірусу вакцини</p>	Скарга	Відсоток	Реакції на місці ін'єкції	15,2% (5/33)	Висип, характерний для вітряної віспи, на місці ін'єкції	3,0% (1/33)	Висип, характерний для вітряної віспи, не на місці ін'єкції	0% (0/33)	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	3,1% (1/32) ⁺															
Скарга	Відсоток																									
Реакції на місці ін'єкції	15,2% (5/33)																									
Висип, характерний для вітряної віспи, на місці ін'єкції	3,0% (1/33)																									
Висип, характерний для вітряної віспи, не на місці ін'єкції	0% (0/33)																									
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	3,1% (1/32) ⁺																									

проти вітряної віспи дітям з ослабленим імунітетом після імунізації їх здорових братів і сестер		
Оцінка	Невакциновані брати і сестри з ослабленим імунітетом	Здорові реципієнти вакцини
Клінічна Везикулярний висип протягом 2 місяців після імунізації	3,3% (1/30) ⁺	2,7% (1/37) [†]
Лабораторна		
Виділення вірусу вакцини з ротоглоткової секреції [‡]	0% (0/14)	0% (0/17)
Показник сероконверсії (ІФА) [§]	3,3% (1/30) ⁺	89,2% (33/37)
Клітинно-опосередкований імунітет (позитивна трансформація лімфоцитів до антигенів вітряної віспи) [§]	3,3% (1/30) ⁺	63,9% (23/26)
<p>⁺ Вірус вітряної віспи (VZV) дикого типу був виділений та пов'язаний із реакціями на сероконверсію та клітинно-опосередкований імунітет (СМІ) у 1 дитини з рабдоміосаркомою.</p> <p>[†] Висип на місці ін'єкції у вигляді 2 невеликих папул – з культури ураження не виділено вірусу вітряної віспи.</p> <p>[‡] Культури брали у підгрупи учасників через 2 тижні після імунізації.</p> <p>[§] Показник сероконверсії та клітинно-опосередкований імунітет вимірювали через 2 місяці після імунізації.</p>		
Клінічна та лабораторна оцінки показали, що відсутні дані про передачу вірусу вакцини від здорового вакцинованого брата чи сестри до невакцинованого брата або сестри з ослабленим імунітетом.		
22. Висновок	<p>1. Вакцина була імуногенною серед здорових суб'єктів, вакцинованих у цьому дослідженні.</p> <p>2. Підгрупу 2-місячних респондентів спостерігали 1 рік після вакцинації. Антитіло до вітряної віспи не зберігалось у високих показниках.</p> <p>3. Не було жодних клінічних чи серологічних доказів передачі вірусу вакцини від вакцинованих здорових дітей їхнім невакцинованим братам та сестрам з ослабленим імунітетом протягом 2 місяців після вакцинації.</p> <p>4. 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	Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива, у здорових дорослих Дослідження № 846
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	з 1984 року по 1988 рік
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Всього 7
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Для оцінки клінічної реакції та відповіді антитіл на вакцину проти вірусу вітряної віспи Ока/Мерск у вразливих дорослих людей віком ≥ 18 років.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі, віком ≥ 18 років, які: (1) Були серонегативними щодо антитіл до вірусу вітряної віспи. (2) Не входили в контакт з вірусом вітряної віспи протягом 4 тижнів до вступу на дослідження. (3) Мали негативний серологічний тест на вагітність за 1-2 тижні до вакцинації. (4) В анамнезі відсутнє введення імунноглобуліну протягом 3 місяців до вступу на дослідження. (5) Не мали новоутворень, імунної недостатності чи пригніченого імунітету, спричиненого стероїдним або іншим імунодепресивним лікуванням. (6) Не мали чутливості до неоміцину. (7) погодилися використовувати прийнятний метод контрацепції протягом 3 місяців після вакцинації (лише жінки).

	(8) Не отримували інших щеплень (від правця, краснухи, гепатиту В тощо) протягом місяця до та після отримання цієї вакцини. (9) Не контактували з пацієнтами з високим ризиком зараження вірусом вітряної віспи протягом 6 тижнів після вакцинації.														
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива (Ока/Merck) Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл														
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не вказується														
15. Супутня терапія	Немає														
16. Критерії оцінки ефективності	Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) у день вакцинації, через 4-6 тижнів після вакцинації та через 1 рік після вакцинації.														
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після ін'єкції.														
18. Статистичні методи	Дані узагальнені – офіційний аналіз не проводився.														
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі, ≥ 18 років. <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Вік</th> <th>≥ 18 років</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Чоловіча</th> <th>Жіноча</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	≥ 18 років	Кількість суб'єктів	7	Чоловіча	Жіноча	1	6						
Вік	≥ 18 років														
Кількість суб'єктів	7														
Чоловіча	Жіноча														
1	6														
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність: Показник сероконверсії та середнє геометричне титру (GMT) методом ІФА через 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вірусу вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Показник сероконверсії</th> <th rowspan="2">GMT</th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>БУО/Доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>С-К472</td> <td>950</td> <td>100% (3/3)</td> <td>7,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Персистенція антитіл методом ІФА у початково серонегативних досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації*</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Показник персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Зразки крові не вдалося отримати у жодного з суб'єктів, як було заплановано на 1 рік після вакцинації.</p>	Вакцина проти вірусу вітряної віспи		Показник сероконверсії	GMT	Партія №	БУО/Доза	С-К472	950	100% (3/3)	7,1	Роки після вакцинації	Показник персистенції	4	100% (1/1)
Вакцина проти вірусу вітряної віспи		Показник сероконверсії	GMT												
Партія №	БУО/Доза														
С-К472	950	100% (3/3)	7,1												
Роки після вакцинації	Показник персистенції														
4	100% (1/1)														
21. Результати безпеки	<p>Безпека: Клінічні дані (день 0-42 після вакцинації)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>Відсоток</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>14,3% (1/7)</td> </tr> <tr> <td>Висип, характерний для вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/7)</td> </tr> <tr> <td>Висип, характерний для вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/7)</td> </tr> <tr> <td>Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині</td> <td>0% (0/7)</td> </tr> </tbody> </table>	Скарга	Відсоток	Реакції на місці ін'єкції	14,3% (1/7)	Висип, характерний для вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/7)	Висип, характерний для вітряної віспи, не на місці ін'єкції	0% (0/7)	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	0% (0/7)				
Скарга	Відсоток														
Реакції на місці ін'єкції	14,3% (1/7)														
Висип, характерний для вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/7)														
Висип, характерний для вітряної віспи, не на місці ін'єкції	0% (0/7)														
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	0% (0/7)														

	Про серйозні побічні явища, пов'язані з вакциною, не повідомлялося. Про випадки вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації не повідомлялося. Про випадки зараження оперізуючим лишаєм серед суб'єктів дослідження не повідомлялося.
22. Висновок	(1) Вакцина була високо імуногенною у суб'єктів цього дослідження. (2) Вакцина, як правило, добре переносилась.

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, кодований номер клінічного випробування	Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива, у здорових дітей та підлітків Дослідження № 845
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	З 1984 року по 1991 рік
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Всього 202
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити клінічну реакцію та відповідь антитіл на вакцину проти вірусу вітряної віспи Ока/Merck у дітей та підлітків віком від 1 до 18 років. 2. Оцінити стійкість антитіл щорічно протягом 6 років після вакцинації. 3. Оцінити клітинно-опосередковану імунну відповідь приблизно через 6 років після вакцинації. 4. Оцінити перебування в контакті з вірусом вітряної віспи та оперізуючого лишая та результати цього. 5. Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність після повторної вакцинації будь-якого суб'єкта, який втратив антитіло.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові діти та підлітки віком від 1 до 18 років, в яких відсутня в анамнезі вітряна віспа, які не входили в контакт з вірусом вітряної віспи за 4 тижні до вступу на дослідження, відсутні будь-які вакцини протягом 1 місяця до та після отримання вакцини проти вірусу вітряної віспи, відсутній імунний глобулін протягом 3 місяців до вступу на дослідження, відсутній імунодефіцит, пухлинні захворювання, пригнічений імунітет, спричинений стероїдним або іншим

	імунодепресивним лікуванням, та чутливість до неоміцину. У анамнезі суб'єктів віком від 13 до 18 років мала бути відсутня вагітність, тобто суб'єкти мали бути сексуально неактивними або мати негативний серологічний тест на вагітність.																										
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вірусу вітряної віспи, жива (Ока/Merck) Спосіб введення: підшкірно Сила дії: 0,5 мл																										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не вказується																										
15. Супутня терапія	Немає																										
16. Критерії оцінки ефективності	1. Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) у день вакцинації та через 4-6 тижнів після вакцинації. 2. Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу глікопротеїну (gpІФА) щорічно після вакцинації.																										
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 діти та підлітки, віком 1-18 років. <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <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> <th>≥13 років</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість суб'єктів</td> <td>18</td> <td>86</td> <td>79</td> <td>19</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>Чоловіча</th> <th>Жіноча</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>96</td> <td>106</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥13 років	Кількість суб'єктів	18	86	79	19	Чоловіча	Жіноча	96	106												
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥13 років																							
Кількість суб'єктів	18	86	79	19																							
Чоловіча	Жіноча																										
96	106																										
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність: Показник сероконверсії та середнє геометричне титру (GMT) методом ІФА через 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вірусу вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Показник сероконверсії</th> <th rowspan="2">GMT</th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>БУО/Доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>С-К472</td> <td>950</td> <td>97,0% (161/166)</td> <td>12,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Персистенція антитіл методом gpІФА у досліджуваних з сероконверсією через 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Показник</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100% (78/78)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>75,0% (3/4)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>75,0% (3/4)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>100% (23/23)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>100% (39/39)</td> </tr> <tr> <td>7*</td> <td>100% (25/25)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Збір 6-річної проби крові відкладався до 7 року для 25 досліджуваних.</p> <p>Клітинно-опосередкований імунітет через 6-7 років після</p>	Вакцина проти вірусу вітряної віспи		Показник сероконверсії	GMT	Партія №	БУО/Доза	С-К472	950	97,0% (161/166)	12,8	Роки після вакцинації	Показник	1	100% (78/78)	2	75,0% (3/4)	3	75,0% (3/4)	4	100% (23/23)	5	100% (1/1)	6	100% (39/39)	7*	100% (25/25)
Вакцина проти вірусу вітряної віспи		Показник сероконверсії	GMT																								
Партія №	БУО/Доза																										
С-К472	950	97,0% (161/166)	12,8																								
Роки після вакцинації	Показник																										
1	100% (78/78)																										
2	75,0% (3/4)																										
3	75,0% (3/4)																										
4	100% (23/23)																										
5	100% (1/1)																										
6	100% (39/39)																										
7*	100% (25/25)																										

		вакцинації	
		Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів	
		38,2% (26/68)	
21. Результати безпеки	Безпека:		
	Клінічні дані (день 0-42 після вакцинації)		
	Скарга	Відсоток	
	Реакції на місці ін'єкції	15,4% (31/201)	
	Висип, характерний для вітряної віспи, на місці ін'єкції	2,0% (4/201)	
	Висип, характерний для вітряної віспи, не на місці ін'єкції	5,0% (10/201)	
	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	12,4% (25/201)	
	У цьому дослідженні не повідомлялося про серйозні побічні явища, пов'язані з вакциною. Двоє випробовуваних повідомили про вітряну віспу в 42-денний період після вакцинації. Повідомлялося про випадки вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації у 18 суб'єктів. Жодного з випадків зараження оперізуючим лишаям не зареєстровано серед учасників дослідження.		
22. Висновок	1. Вакцина була високо імуногенною у дітей та підлітків у цьому дослідженні. 2. Було показано, що антитіло до вітряної віспи зберігається у підгрупі респондентів, які повернулись для подальшого спостереження через 6-7 років після вакцинації. 3. Вакцина, як правило, добре переносилася.		

Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)




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

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАРІВАКС
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	Мерк Шарп і Доум Корп., США
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Вакцина для профілактики вітряної віспи жива атенуїрована
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Жива вакцина проти вітряної віспи у здорових дітей Дослідження № 827
6. Фаза клінічного випробування	
7. Період проведення клінічного випробування	З 1984 р. по 1986 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Усього 87
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити клінічну реакцію та відповідь антитіл на живу вакцину проти вітряної віспи (Ока/Мерк) у дітей віком від 12 до 24 місяців. 2. Оцінити персистенцію антитіл через 1 рік після вакцинації.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 до 24 місяців без вітряної віспи у клінічному анамнезі, без впливу вітряної віспи за 4 тижні до вступу на дослідження, відсутність інших вакцин протягом 1 місяця до або після отримання вакцини проти вітряної віспи, відсутність імунного глобуліну протягом 3-х місяців до вступу на дослідження, відсутність імунодефіциту, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричиненого застосуванням стероїдними або іншими імуносупресивними препаратами, або чутливості до неоміцину
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вітряної віспи (Ока/Мерк), ліофілізована Спосіб застосування: підшкірно. Дозування: 0,5 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає даних
15. Супутня терапія	немає
16. Критерії оцінки ефективності	1. Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою флуоресцентного антитіла до мембранного антигену (ФАМА) до вакцинації та через 4–6 тижнів після вакцинації. 2. Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну

	(grIΦA) через 1 рік після вакцинації.																		
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 діти віком від 12 до 24 місяців <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Вік</td> <td>З 11 до 23 місяців</td> <td>Віком від 2 до 4 років</td> </tr> <tr> <td>Кількість суб'єктів</td> <td>85</td> <td>2</td> </tr> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; margin-top: 10px;"> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>Жінки</td> </tr> <tr> <td>39</td> <td>48</td> </tr> </table>	Вік	З 11 до 23 місяців	Віком від 2 до 4 років	Кількість суб'єктів	85	2	Чоловіки	Жінки	39	48								
Вік	З 11 до 23 місяців	Віком від 2 до 4 років																	
Кількість суб'єктів	85	2																	
Чоловіки	Жінки																		
39	48																		
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність:</p> <p>Рівень сероконверсії і середній геометричний титр (GMT) методом FAMA через 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</td> <td>Рівень сероконверсії</td> <td>GMT</td> </tr> <tr> <td>Номер партії</td> <td>PFU /Доза</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C-K472</td> <td>950</td> <td>98,8 % (80/81)</td> <td>22,7</td> </tr> </table> <p>Персистенція антитіл за допомогою gr IΦA у досліджуваних дітей з сероконверсією через 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Роки після вакцинації</td> <td>Відсоток персистенції</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>100 % (53/53)</td> </tr> <tr> <td>2*</td> <td>100 % (6/6)</td> </tr> </table> <p>* Збір 1-річних зразків крові відкладався до 6 року дітей.</p>	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT	Номер партії	PFU /Доза			C-K472	950	98,8 % (80/81)	22,7	Роки після вакцинації	Відсоток персистенції	1	100 % (53/53)	2*	100 % (6/6)
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT																
Номер партії	PFU /Доза																		
C-K472	950	98,8 % (80/81)	22,7																
Роки після вакцинації	Відсоток персистенції																		
1	100 % (53/53)																		
2*	100 % (6/6)																		
21. Результати безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Дані клінічних досліджень (Дні 0 - 42 після вакцинації)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Скарга</td> <td>Відсоток</td> </tr> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>11,5% (10/87)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>1,1% (1/87)</td> </tr> <tr> <td>Висип подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>9,2% (8/87)</td> </tr> <tr> <td>Температура ≥ 102 °F, в ротовій порожнині</td> <td>18,6% (16/86)</td> </tr> </table> <p>Про серйозні побічні реакції, пов'язані з вакцинами, не повідомлялося у цьому дослідженні. Три суб'єкти повідомили про випадки вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації. У жодного з учасників дослідження не було зареєстровано випадки оперізуючого лишая.</p>	Скарга	Відсоток	Реакції на місці ін'єкції	11,5% (10/87)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	1,1% (1/87)	Висип подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	9,2% (8/87)	Температура ≥ 102 °F, в ротовій порожнині	18,6% (16/86)								
Скарга	Відсоток																		
Реакції на місці ін'єкції	11,5% (10/87)																		
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	1,1% (1/87)																		
Висип подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	9,2% (8/87)																		
Температура ≥ 102 °F, в ротовій порожнині	18,6% (16/86)																		
22. Висновок (заключення)	<p>1. У цьому дослідженні вакцина була високоімуногенною у дітей.</p> <p>2. Вакцина, як правило, добре переносилася.</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	Жива вакцина проти вітряної віспи у здорових дітей Дослідження № 826А
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	З 1984 р. по 1987 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	9
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити клінічну реакцію та імунну відповідь на вакцину проти вітряної віспи у сприйнятливих дорослих віком ≥ 18 років (включаючи батьків дітей у дослідженні 826В, студентів-медсестер та загальної популяції). 2. Отримати зразок крові для визначення стійкості антитіл до вітряної віспи та інформації про вплив через 7 та 8 років після вакцинації у початково серонегативних дорослих, які перенесли сероконверсію через 6 тижнів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові дорослі, вік ≥ 18 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи, були серонегативними щодо антитіл до вітряної віспи, не мали відомого впливу вітряної віспи за 4 тижні до вступу в дослідження, не застосовували імуноглобуліну за 3 місяці до вступу на дослідження, не проводились інші вакцинації за 1 місяць до або через 1 місяць після вступу в дослідження та не було контактів з пацієнтами з високим ризиком зараження вітряною віспою протягом 6 тижнів після вакцинації. Суб'єкти не могли бути вагітними (як визначено за допомогою тесту на вагітність у сироватці крові протягом тижня до вступу в дослідження), і вони повинні були погодитися використовувати прийнятний метод контролю народжуваності протягом 3 місяців після вакцинації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вітряної віспи (Ока/Мерк) Спосіб застосування: підшкірний. Дозування: 0,5 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нема даних
15. Супутня терапія	немає
16. Критерії оцінки ефективності	Рівні антитіл до вітряної віспи методом імуноферментного

	аналізу (ІФА) у день вакцинації, у 4-6 тижнів, через 1, 7 та 8 років після вакцинації.																
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)	<table border="1"> <tr> <td>Вік</td> <td>≥ 18 років</td> </tr> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>9</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>Жінки</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>7</td> </tr> </table>	Вік	≥ 18 років	Кількість досліджуваних	9	Чоловіки	Жінки	2	7								
Вік	≥ 18 років																
Кількість досліджуваних	9																
Чоловіки	Жінки																
2	7																
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність:</p> <p>Індекс сероконверсії і середній геометричний титр (GMT) методом ІФА через 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th>Індекс сероконверсії</th> <th>GMT</th> </tr> <tr> <th>Партія №</th> <th>PFU/Доза</th> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-K472</td> <td>950</td> <td>85,7% (6/7)</td> <td>5,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Персистенція* антитіл за допомогою ІФА у досліджуваних з сероконверсією через 4 - 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>83,3 % (5/6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Немає даних для 7 та 8 років після вакцинації</p>	Вакцина проти вітряної віспи		Індекс сероконверсії	GMT	Партія №	PFU/Доза			C-K472	950	85,7% (6/7)	5,1	Роки після вакцинації	Рівень персистенції	1	83,3 % (5/6)
Вакцина проти вітряної віспи		Індекс сероконверсії	GMT														
Партія №	PFU/Доза																
C-K472	950	85,7% (6/7)	5,1														
Роки після вакцинації	Рівень персистенції																
1	83,3 % (5/6)																
21. Результати безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Дані клінічних досліджень (Дні 0 - 42 після вакцинації)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>Показник</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>55,6% (5/9)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/9)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>11,1% (1/9)</td> </tr> <tr> <td>Температура ≥ 102 °F, в ротовій порожнині</td> <td>0% (0/9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Про серйозні побічні реакції, пов'язані з вакциною, не повідомлялося. У цьому дослідженні два суб'єкти повідомляли про випадки вітряної віспи через 42 дні після вакцинації. Не повідомляли про випадки оперізуючого лишая.</p>	Скарга	Показник	Реакції на місці ін'єкції	55,6% (5/9)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/9)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	11,1% (1/9)	Температура ≥ 102 °F, в ротовій порожнині	0% (0/9)						
Скарга	Показник																
Реакції на місці ін'єкції	55,6% (5/9)																
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/9)																
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	11,1% (1/9)																
Температура ≥ 102 °F, в ротовій порожнині	0% (0/9)																
22. Висновок (заключення)	<p>1. Вакцина була імуногенною у учасників цього дослідження.</p> <p>2. Встановлено, що антитіла до вітряної віспи зберігаються протягом щонайменше 1 року після вакцинації в підгрупі досліджуваних з відповіддю через 6 тижнів, оцінених на даний момент часу.</p> <p>3. Вакцина, як правило, добре переносилась.</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 атену йована
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Жива вакцина проти вітряної віспи у здорових дітей Дослідження № 826В
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	з 1984 р. по 1992 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Усього 171
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити клінічну реакцію та імунну відповідь на живу вакцину проти вітряної віспи (Ока/Мерк) у дітей віком від 1 до 10 років.</p> <p>2. Оцінити клінічну реакцію та імунну відповідь на вакцину проти вітряної віспи (Ока/Мерк) у братів і сестер, яким від 24 місяців до 12 років 11 місяців, дітей віком від 12 до 24 місяців, які раніше отримали вакцину проти вітряної віспи Ока/Мерк.</p> <p>3. Оцінити імунну відповідь на вакцину проти вітряної віспи Ока/Мерк через 3 тижні після вакцинації.</p> <p>4. Оцінити персистенцію антитіл приблизно через 1, 2, 4, 6, 8 та 10 років після вакцинації.</p> <p>5. Оцінити вплив вітряної віспи або оперізуючого герпесу у реципієнтів вакцини і результат цього впливу через 2, 4, 6, 8 і 10 років після вакцинації.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 місяців до 12 років, які мали негативний клінічний анамнез 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 стероїдами або іншими імуносупресивними препаратами; відсутністю відомої чутливості до неоміцину в анамнезі, відсутністю імуноглобуліну протягом 3 місяців до вступу на дослідження та інші імунізації, проведені за місяць до вступу в дослідження та протягом місяця після введення вакцини.

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вітряної віспи (Ока/Мерк) Спосіб застосування: підшкірний. Дозування: 0,5 мл																								
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нема даних																								
15. Супутня терапія	немає																								
16. Критерії оцінки ефективності	1. Титр антитіл, визначений за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) у день вакцинації і через 4-6 тижнів після вакцинації. 2. Рівні антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpІФА) через 1, 2, 4, 6, 8 та 10 років після вакцинації у досліджуваних дітей з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації.																								
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)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Вік</th> <th>3 11 до 23 місяців</th> <th>Від 2 до 4 років</th> <th>Від 5 до 12 років</th> <th>≥ 13 років</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>103</td> <td>43</td> <td>24</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Чоловіки</td> <td colspan="3">Жінки</td> </tr> <tr> <td colspan="2">86</td> <td colspan="3">85</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	3 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥ 13 років	Кількість досліджуваних	103	43	24	1	Чоловіки		Жінки			86		85						
Вік	3 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥ 13 років																					
Кількість досліджуваних	103	43	24	1																					
Чоловіки		Жінки																							
86		85																							
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність:</p> <p>Індекс сероконверсії і середній геометричний титр (GMT) методом ІФА через 4-6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Вакцина проти вітряної віспи</th> <th>Індекс сероконверсії</th> <th>GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Партія № С-К472</td> <td>93,2% (109/117)</td> <td>13.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Персистенція антитіл за допомогою теста gpІФА у досліджуваних дітей з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Роки після вакцинації</th> <th>Відсоток персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>99,0 % (101/102)</td></tr> <tr><td>2</td><td>100 % (56/56)</td></tr> <tr><td>3</td><td>100 % (2/2)</td></tr> <tr><td>4</td><td>100 % (42/42)</td></tr> <tr><td>5</td><td>100 % (1/1)</td></tr> <tr><td>6</td><td>100 % (33/33)</td></tr> <tr><td>7</td><td>50,0 % (1/2)</td></tr> <tr><td>8</td><td>100 % (29/29)</td></tr> </tbody> </table> <p>Немає даних про 10-річну персистенцію.</p>	Вакцина проти вітряної віспи	Індекс сероконверсії	GMT	Партія № С-К472	93,2% (109/117)	13.8	Роки після вакцинації	Відсоток персистенції	1	99,0 % (101/102)	2	100 % (56/56)	3	100 % (2/2)	4	100 % (42/42)	5	100 % (1/1)	6	100 % (33/33)	7	50,0 % (1/2)	8	100 % (29/29)
Вакцина проти вітряної віспи	Індекс сероконверсії	GMT																							
Партія № С-К472	93,2% (109/117)	13.8																							
Роки після вакцинації	Відсоток персистенції																								
1	99,0 % (101/102)																								
2	100 % (56/56)																								
3	100 % (2/2)																								
4	100 % (42/42)																								
5	100 % (1/1)																								
6	100 % (33/33)																								
7	50,0 % (1/2)																								
8	100 % (29/29)																								
21. Результати безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Дані клінічних досліджень (Дні 0 - 42 після вакцинації)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>Показник</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>6,7% (11/163)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/163)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>6,1% (10/163)</td> </tr> </tbody> </table>	Скарга	Показник	Реакції на місці ін'єкції	6,7% (11/163)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/163)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	6,1% (10/163)																
Скарга	Показник																								
Реакції на місці ін'єкції	6,7% (11/163)																								
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/163)																								
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	6,1% (10/163)																								

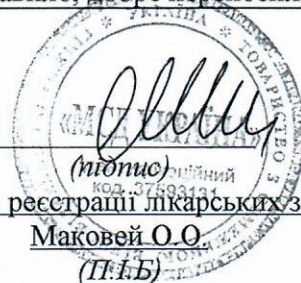
	Температура ≥ 102 °F, в ротовій порожнині	10,8% (17/163)†
	† Включає суб'єктів з лихоманкою, але без вимірювання температури	
	<p>Про серйозні побічні реакції, пов'язані з вакциною, не повідомлялося. У цьому дослідженні двадцять п'ять суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи через 42 дні після вакцинації. Досліджувані діти не повідомляли про випадки оперізуючого лишая.</p>	
22. Висновок (заключення)	<p>1. У цьому дослідженні вакцина була високоімуногенною у дітей.</p> <p>2. Було показано, що антитіло до вітряної віспи зберігається протягом щонайменше 8 років після вакцинації в підгрупі 6-тижневих респондентів, які повернулися для подальшого спостереження.</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	Жива вакцина проти вітряної віспи у здорових дітей Дослідження № 818
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	З 1984 р. по 1993 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Усього 139
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Оцінити клінічну реакцію та імунну відповідь на живу вакцину проти вітряної віспи (Ока/Мерк) у дітей віком від 1 до 10 років. 2. Оцінити персистенцію антитіл через 1 рік після вакцинації.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 1 до 10 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи, з відсутністю відомого впливу вітряної віспи за 4 тижні до вступу в дослідження, з відсутністю інших вакцинацій, проведених протягом 1 місяця до і після вакцинації проти вітряної віспи, з відсутністю відомих імунодефіцитних захворювань, пухлинних захворювань або пригніченого імунітету, спричинених стероїдами або іншими імуносупресивними препаратами; відсутністю чутливості до неоміцину в анамнезі; відсутністю використання імуноглобуліну за 3 місяці до вступу в дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вітряної віспи (Ока/Мерк) Спосіб застосування: підшкірний. Дозування: 0,5 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Нема даних
15. Супутня терапія	немає
16. Критерії оцінки ефективності	Титр антитіл за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА) або імуоферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpІФА) у день вакцинації і через 4-6 тижнів та через 1 рік після вакцинації.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після вакцинації.
18. Статистичні методи	Дані узагальнені - офіційний аналіз не проводився.
19. Демографічні показники	Здорові діти віком від 1 до 10 років

досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Вік	З 11 до 23 місяців	Віком від 2 до 4 років	Віком від 5 до 12 років
	Кількість досліджуваних	18	53	68
	Чоловіки		Жінки	
	79		60	
20. Результати ефективності	Імуногенність:			
	Рівні сероконверсії і середній геометричний титр (GMT) за даними ІФА через 4-6 тижнів після вакцинації			
	Вакцина проти вітряної віспи	Рівень сероконверсії		GMT
	Номер партії	PFU/Доза		
	C-K472	950	94,0 % (94/100)	> 10,6
	Персистенція антитіл за допомогою grIFA у спочатку серонегативних досліджуваних з сероконверсією через 4-6 тижнів після вакцинації			
	Роки після вакцинації	Відсоток персистенції		GMT
	1	98,6 % (70/71)		11,0
	2*	100 % (10/10)		30,1
	* Збір 1-річних зразків крові відкладався до 2-го року для 10 досліджуваних.			
21. Результати безпеки	Безпека:			
	Дані клінічних досліджень (Дні 0 - 42 після вакцинації)			
	Скарга		Відсоток	
	Реакції на місці ін'єкції		25,4% (35/138)	
	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції		2,9% (4/138)	
	Висип, подібний на вітряну віспу, не на місці ін'єкції		4,3% (6/138)	
	Температура ≥ 102 °F, в ротовій порожнині		8,8% (12/137)	
	Про серйозні побічні реакції, пов'язані з вакцинацією, не повідомлялося. У цьому дослідженні сім (7) суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи через 4-6 тижнів після вакцинації. Про випадки оперізуючого лишая не повідомлялося.			
22. Висновок (заключення)	1. Вакцина була високоімуногенною у дітей у цьому дослідженні. 2. Було показано, що антитіла до вітряної віспи зберігаються протягом щонайменше 1 року після вакцинації у підгрупі респондентів, які повернулись для подальшого спостереження. 3. Вакцина, як правило, добре переносилася.			

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 та ефективність вакцини проти вірусу вітряної віспи у здорових сприйнятливих дорослих людей з високим ризиком контакту. Дослідження № 788
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	1984 - 1986
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Загалом 28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ol style="list-style-type: none"> 1. Визначити сприйнятливих дорослих з високим ризиком контакту з вірусом вітряної віспи. 2. Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність 1 ін'єкції вакцини у сприйнятливих дорослих людей з високим ризиком > 18 років. 3. Розпочати довготривале спостереження для оцінки ризику зараження оперізуючим лишаям у реципієнтів вакцини та контрольних пацієнтів за віком та статтю. 4. Оцінити персистенцію антитіл серед реципієнтів вакцини через 2-4 роки після вакцинації. 5. Оцінити історію впливу вітряної віспи або оперізуючого лишая з часу останнього обстеження. 6. Ревакцинувати будь-яку дорослу людину, яка більше не мала виявлених антитіл.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	<p>До складу досліджуваної групи входили здорові дорослі люди з високим ризиком (медичні працівники), які відповідали наступним критеріям:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Негативний клінічний анамнез вакцинації проти вітряної віспи, оперізуючого лишая і попередньої вакцини. 2. Серологічно чутливі до вірусу вітряної віспи, що визначалось за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та/або імунофлюоресцентного тесту на основі мембранного антигену (FAMA). 3. Не було відомо про контакти з хворими на вітряну віспу або оперізуючий лишай за 3 тижні до вступу в дослідження. 4. Нормальна реакція лімфоцитів на мітогени та відсутність реакції лімфоцитів на вірус вітряної віспи. 5. Невідомо про імунну недостатність або пригнічений імунітет. 6. Немає недавньої історії застосування препаратів крові. 7. Загальна кількість лімфоцитів > 1000/мм³, нормальна кількість тромбоцитів і нормальний імуноглобулін.

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	Сироваткові антитіла до вітряної віспи методом ІФА за 1 тиждень до вакцинації та через 7, 21 та 28 днів, від 6 до 12 місяців та від 2 до 4 років після вакцинації.																						
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 28 днів після вакцинації.																						
18. Статистичні методи	Дані узагальнені - формальний аналіз не проводився.																						
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові підлітки та дорослі у віці від 13 до 40 років. <table border="1" data-bbox="673 573 1019 703"> <tr> <td>Вік</td> <td>≥13 років</td> </tr> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>28</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="673 748 1243 810"> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>Жінки</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>20</td> </tr> </table>	Вік	≥13 років	Кількість досліджуваних	28	Чоловіки	Жінки	8	20														
Вік	≥13 років																						
Кількість досліджуваних	28																						
Чоловіки	Жінки																						
8	20																						
20. Результати ефективності	Імуногенність: Рівень сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу ІФА через 7, 21 та 28 днів після вакцинації <table border="1" data-bbox="668 904 1449 1041"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Час вакцинації</th> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Рівень сероконверсії</th> <th rowspan="2">GMT</th> </tr> <tr> <th>Номер партії</th> <th>БУО/доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7 днів</td> <td>C-K472</td> <td>950</td> <td>50,0 (1/2)</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>21 день</td> <td>C-K472</td> <td>950</td> <td>56,3 (9/16)</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>28 днів</td> <td>C-K472</td> <td>950</td> <td>63,2 (12/19)</td> <td>0,1</td> </tr> </tbody> </table> Стійкість антитіл не оцінювали, як планувалось, через 2-4 роки через відсутність імуногенності у первинний момент часу 4 тижні.	Час вакцинації	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT	Номер партії	БУО/доза	7 днів	C-K472	950	50,0 (1/2)	0,1	21 день	C-K472	950	56,3 (9/16)	0,1	28 днів	C-K472	950	63,2 (12/19)	0,1
Час вакцинації	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT																			
	Номер партії	БУО/доза																					
7 днів	C-K472	950	50,0 (1/2)	0,1																			
21 день	C-K472	950	56,3 (9/16)	0,1																			
28 днів	C-K472	950	63,2 (12/19)	0,1																			
21. Результати безпеки	Безпека: Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації) <table border="1" data-bbox="668 1234 1342 1400"> <thead> <tr> <th>Скарги</th> <th>Рівні</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>40,7% (11/27)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/27)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>14,8% (4/27)</td> </tr> <tr> <td>Температура ≥102°F, в ротовій порожнині</td> <td>0% (0/27)</td> </tr> </tbody> </table> Не повідомлялося про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною. Через 6 тижнів після вакцинації випадків вітряної віспи не зафіксовано. Жодного з випадків зараження оперізуючим лишаем не зареєстровано серед учасників дослідження.	Скарги	Рівні	Реакції на місці ін'єкції	40,7% (11/27)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/27)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	14,8% (4/27)	Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	0% (0/27)												
Скарги	Рівні																						
Реакції на місці ін'єкції	40,7% (11/27)																						
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/27)																						
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	14,8% (4/27)																						
Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	0% (0/27)																						
22. Висновок (заключення)	1. Вакцина не була дуже імуногенною (на основі аналізу ІФА) у невеликій кількості сприйнятливих дорослих у цьому дослідженні. 2. Встановлено, що антитіла зберігаються щонайменше 1 рік після вакцинації у невеликій частині респондентів, яких оцінювали впродовж 4 тижнів. 3. Вакцина, як правило, добре переносилась.																						

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	Імунізація сприйнятливих підлітків та дорослих живою ослабленою вакциною проти вітряної віспи Дослідження № 781		
6. Фаза клінічного випробування	II		
7. Період проведення клінічного випробування	1984 - 1987		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	БУО/Доза	Кількість вакцинованих (N=80)	Кількість ревакцинованих (N=4)
	8715	27	2
	1743	21	1
	872	21	1
	87	11	-
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Вивчити імуногенність живої ослабленої вакцини проти вірусу вітряної віспи (VZV) у сприйнятливих підлітків та дорослих. 2. Вивчити імунну реакцію на різні дози вакцини VZV. 3. Вивчити клінічну реактивність вакцини VZV у сприйнятливих підлітків та дорослих.		
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, одноцентрове дослідження		
12. Основні критерії включення	Здорові підлітки та дорослі віком від 13 до 40 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи; відсутність відомого або сумнівного імунного дефіциту; відсутність в анамнезі імунодепресивного розладу та відсутність імунодепресивної терапії; не є студентом-медиком або медсестрою або членом домашнього персоналу, що займається клінічними ротаціями в онкології та неонатології; не вагітні; перед вакцинацією жінки повинні були зробити тест на вагітність у сироватці крові проведені авторитетною лабораторією у дослідницькому центрі і повинні були погодитися використовувати прийнятний метод контролю народжуваності протягом 3 місяців після вакцинації.		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила	Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк) 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	1. Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імунофлюоресцентного тесту на основі мембранного антигену (FAMA) у день вакцинації, через 2 - 3 тижнів, через 4 - 6 тижнів, 6 місяців, 12 місяців, 18 місяців та 24 місяців після вакцинації.																																																			
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після ін'єкції.																																																			
18. Статистичні методи	Дані узагальнені - формальний аналіз не проводився.																																																			
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові підлітки та дорослі у віці від 13 до 40 років. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>Вік</td> <td>Від 5 до 12 років</td> <td>≥13 років</td> </tr> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>1</td> <td>79</td> </tr> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>Жінки</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>44</td> </tr> </table>	Вік	Від 5 до 12 років	≥13 років	Кількість досліджуваних	1	79	Чоловіки	Жінки	36	44																																									
Вік	Від 5 до 12 років	≥13 років																																																		
Кількість досліджуваних	1	79																																																		
Чоловіки	Жінки																																																			
36	44																																																			
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність: Рівень сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу FAMA через 4 - 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Рівень сероконверсії</th> <th rowspan="2">GMT</th> </tr> <tr> <th>Номер партії</th> <th>БУО/доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-N198</td> <td>8715</td> <td>100% (12/12)</td> <td>15,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1743</td> <td>100% (14/14)</td> <td>26,3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>872</td> <td>93,3% (14/15)</td> <td>17,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>87</td> <td>62,5% (5/8)</td> <td>5,7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Персистенція антитіл за FAMA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">БУО/доза</th> <th colspan="2">1 рік після вакцинації</th> <th colspan="2">2 роки після вакцинації</th> </tr> <tr> <th>Рівень персистенції</th> <th>GMT</th> <th>Рівень персистенції</th> <th>GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8715</td> <td>72,7% (8/11)</td> <td>7,1</td> <td>60,0% (3/5)</td> <td>4,6</td> </tr> <tr> <td>1743</td> <td>100% (9/9)</td> <td>≥34,6†</td> <td>100% (3/3)</td> <td>32,0</td> </tr> <tr> <td>872</td> <td>50,0% (4/8)</td> <td>4,4</td> <td>75,0% (3/4)</td> <td>11,3</td> </tr> <tr> <td>87</td> <td>80,0% (4/5)</td> <td>13,9</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>†Один або більше пацієнтів мали невизначені значення титрів</p>	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT	Номер партії	БУО/доза	C-N198	8715	100% (12/12)	15,1		1743	100% (14/14)	26,3		872	93,3% (14/15)	17,6		87	62,5% (5/8)	5,7	БУО/доза	1 рік після вакцинації		2 роки після вакцинації		Рівень персистенції	GMT	Рівень персистенції	GMT	8715	72,7% (8/11)	7,1	60,0% (3/5)	4,6	1743	100% (9/9)	≥34,6†	100% (3/3)	32,0	872	50,0% (4/8)	4,4	75,0% (3/4)	11,3	87	80,0% (4/5)	13,9	-	-
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT																																																	
Номер партії	БУО/доза																																																			
C-N198	8715	100% (12/12)	15,1																																																	
	1743	100% (14/14)	26,3																																																	
	872	93,3% (14/15)	17,6																																																	
	87	62,5% (5/8)	5,7																																																	
БУО/доза	1 рік після вакцинації		2 роки після вакцинації																																																	
	Рівень персистенції	GMT	Рівень персистенції	GMT																																																
8715	72,7% (8/11)	7,1	60,0% (3/5)	4,6																																																
1743	100% (9/9)	≥34,6†	100% (3/3)	32,0																																																
872	50,0% (4/8)	4,4	75,0% (3/4)	11,3																																																
87	80,0% (4/5)	13,9	-	-																																																
21. Результати безпеки	<p>Безпека: Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>8715 БУО</th> <th>1743 БУО</th> <th>872 БУО</th> <th>87 БУО</th> <th>Всі рівні БУО об'єднані</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Скарги</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>65,4% (1/29)</td> <td>33,3% (7/21)</td> <td>33,3% (7/21)</td> <td>27,3% (3/11)</td> <td>43,0% (34/79)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/26)</td> <td>0% (0/21)</td> <td>4,8% (1/21)</td> <td>0% (0/11)</td> <td>1,3% (1/79)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/26)</td> <td>9,5% (2/21)</td> <td>4,8% (1/21)</td> <td>9,1% (1/11)</td> <td>5,1% (4/79)</td> </tr> <tr> <td>Температура ≥102°F, в ротовій порожнині</td> <td>3,8% (1/26)</td> <td>0% (0/21)</td> <td>0% (0/21)</td> <td>0% (0/11)</td> <td>1,3% (1/79)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Не повідомлялося про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною. П'ять (5) суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації. Жодного з випадків зараження оперізуючим лишаем не зареєстровано ні в одного з учасників дослідження.</p>		8715 БУО	1743 БУО	872 БУО	87 БУО	Всі рівні БУО об'єднані	Скарги						Реакції на місці ін'єкції	65,4% (1/29)	33,3% (7/21)	33,3% (7/21)	27,3% (3/11)	43,0% (34/79)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/26)	0% (0/21)	4,8% (1/21)	0% (0/11)	1,3% (1/79)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	0% (0/26)	9,5% (2/21)	4,8% (1/21)	9,1% (1/11)	5,1% (4/79)	Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	3,8% (1/26)	0% (0/21)	0% (0/21)	0% (0/11)	1,3% (1/79)															
	8715 БУО	1743 БУО	872 БУО	87 БУО	Всі рівні БУО об'єднані																																															
Скарги																																																				
Реакції на місці ін'єкції	65,4% (1/29)	33,3% (7/21)	33,3% (7/21)	27,3% (3/11)	43,0% (34/79)																																															
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/26)	0% (0/21)	4,8% (1/21)	0% (0/11)	1,3% (1/79)																																															
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	0% (0/26)	9,5% (2/21)	4,8% (1/21)	9,1% (1/11)	5,1% (4/79)																																															
Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	3,8% (1/26)	0% (0/21)	0% (0/21)	0% (0/11)	1,3% (1/79)																																															

22. Висновок (заключення)	<p>1. У цьому невеликому дослідженні рівні доз вакцин 8715, 1743 та 872 БУО є дуже імуногенними для підлітків та дорослих; доза 87 БУО дала неоптимальну імунну відповідь.</p> <p>2. У невеликій підгрупі суб'єктів з сероконверсією і повернулися через 2 роки після вакцинації, було виявлено, що антитіла проти вітряної віспи зберігаються.</p> <p>3. Вакцина 8715, 1743, 872 та 87 БУО, як правило, добре переносилась.</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 атену йована	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження для визначення мінімально ефективної дози вакцини проти вітряної віспи у здорових дітей Дослідження № 778	
6. Фаза клінічного випробування	II	
7. Період проведення клінічного випробування	1983 - 1988	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати	
9. Кількість досліджуваних	БУО/Доза	Кількість вакцинованих (N=137)
	8715	29
	1743	54
	872	27
	87	27
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	1. Визначити мінімальну ефективну дозу вакцини проти вітряної віспи у здорових дітей віком від 1 до 12 років. 2. Оцінити персистенцію антитіл від 2% до 3 років після вакцинації. 3. Оцінити вплив вітряної віспи або оперізуючого лишая серед популяції реципієнтів вакцини та результат цього впливу.	
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження	
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 1 до 12 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи та не мали чутливості до неоміцину; відсутність відомих новоутворень або імунної недостатності; не отримувати імунодепресивну терапію або кортизон.	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк), ліофілізована 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. Циркулюючі рівні антитіл проти вітряної віспи за допомогою гемаглютинації імунної адгезії (ІАНА) у день вакцинації та через 6 тижнів після вакцинації. 2. Персистенція рівнів антитіл до вітряної віспи за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) через 3 - 4 роки після вакцинації у	

	підгрупи досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації.																																				
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після ін'єкції.																																				
18. Статистичні методи	Дані узагальнені - формальний аналіз не проводився																																				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти у віці від 12 місяців до 18 років. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <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>23</td> <td>61</td> <td>53</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>66</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	23	61	53	Чоловіки	Жінки	66	71																								
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																																		
Кількість досліджуваних	23	61	53																																		
Чоловіки	Жінки																																				
66	71																																				
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність: Рівень сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу гемаглютинації імунної адгезії (ІАНА) через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Вакцина проти вітряної віспи</th> <th rowspan="2">Рівень сероконверсії#</th> <th rowspan="2">GMT</th> </tr> <tr> <th>Номер партії</th> <th>БУО/доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">С-Н198</td> <td>8715</td> <td>100% (18/18)</td> <td>13,2</td> </tr> <tr> <td>1743</td> <td>97,7% (43/43)</td> <td>15,3</td> </tr> <tr> <td>872</td> <td>100% (21/21)</td> <td>18,3</td> </tr> <tr> <td>87</td> <td>100% (21/21)</td> <td>16,5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Персистенція антитіл за grELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Ріки після вакцинації</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3*</td> <td>100% (7/7)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>100% (23/23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Зразки, які повинні були отримувати через 2½ – 3 роки, отримували через 3-4 роки через затримку у дослідницькому центрі</p>	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії#	GMT	Номер партії	БУО/доза	С-Н198	8715	100% (18/18)	13,2	1743	97,7% (43/43)	15,3	872	100% (21/21)	18,3	87	100% (21/21)	16,5	Ріки після вакцинації	Рівень персистенції	3*	100% (7/7)	4	100% (23/23)											
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії#	GMT																																		
Номер партії	БУО/доза																																				
С-Н198	8715	100% (18/18)	13,2																																		
	1743	97,7% (43/43)	15,3																																		
	872	100% (21/21)	18,3																																		
	87	100% (21/21)	16,5																																		
Ріки після вакцинації	Рівень персистенції																																				
3*	100% (7/7)																																				
4	100% (23/23)																																				
21. Результати безпеки	<p>Безпека: Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>8715</th> <th>1743</th> <th>872</th> <th>87</th> <th>Всі рівні БУО об'єднані</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Скарги</td> <td>8715 БУО</td> <td>1743 БУО</td> <td>872 БУО</td> <td>87 БУО</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>3,4% (1/29)</td> <td>1,9% (1/54)</td> <td>7,4% (2/27)</td> <td>0% (0/27)</td> <td>3,6% (5/137)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/29)</td> <td>0% (0/54)</td> <td>7,4% (2/27)</td> <td>0% (0/27)</td> <td>1,5% (2/137)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>3,4% (1/29)</td> <td>0% (0/54)</td> <td>0% (0/27)</td> <td>3,7% (1/27)</td> <td>1,5% (2/137)</td> </tr> <tr> <td>Температура ≥102°F, в ротовій порожнині</td> <td>14,3% (4/28)</td> <td>13,7% (7/51)</td> <td>18,5% (5/27)</td> <td>11,1% (3/26)</td> <td>14,4% (19/132)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Не повідомлялося про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною. У цьому дослідженні було повідомлено про шістнадцять (16) випадків вітряної віспи та 2 випадки оперізуючого лишая.</p>		8715	1743	872	87	Всі рівні БУО об'єднані	Скарги	8715 БУО	1743 БУО	872 БУО	87 БУО		Реакції на місці ін'єкції	3,4% (1/29)	1,9% (1/54)	7,4% (2/27)	0% (0/27)	3,6% (5/137)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/29)	0% (0/54)	7,4% (2/27)	0% (0/27)	1,5% (2/137)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	3,4% (1/29)	0% (0/54)	0% (0/27)	3,7% (1/27)	1,5% (2/137)	Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	14,3% (4/28)	13,7% (7/51)	18,5% (5/27)	11,1% (3/26)	14,4% (19/132)
	8715	1743	872	87	Всі рівні БУО об'єднані																																
Скарги	8715 БУО	1743 БУО	872 БУО	87 БУО																																	
Реакції на місці ін'єкції	3,4% (1/29)	1,9% (1/54)	7,4% (2/27)	0% (0/27)	3,6% (5/137)																																
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/29)	0% (0/54)	7,4% (2/27)	0% (0/27)	1,5% (2/137)																																
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	3,4% (1/29)	0% (0/54)	0% (0/27)	3,7% (1/27)	1,5% (2/137)																																
Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	14,3% (4/28)	13,7% (7/51)	18,5% (5/27)	11,1% (3/26)	14,4% (19/132)																																
22. Висновок (заклучення)	<p>1. Вакцина в дозах 8715, 1743, 872 або 87 БУО/доза була дуже імуногенною у дітей у цьому дослідженні.</p> <p>2. Вакцина, як правило, добре переносилася при 8715, 1743, 872 та 87 БУО/доза.</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	Фаза II - Дослідження для оцінки клінічної реакції та антитіл на вакцину проти вітряної віспи у здорових дітей та підлітків у віці від 1 до 14 років. Дослідження № 755	
6. Фаза клінічного випробування	II	
7. Період проведення клінічного випробування	1982 - 1990	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США	
9. Кількість досліджуваних	Вакцина проти вітряної віспи Партія №	Кількість досліджуваних (N=341)
	C-H198	491
	C-K472	465
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та імуногенність вакцини проти вітряної віспи у здорових дітей та підлітків віком від 1 до 14 років, які виконували функції плацебо-контролю у фазі I дослідження 755.	
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове дослідження	
12. Основні критерії включення	До складу досліджуваної групи входили здорові діти та підлітки віком від 1 до 14 років, які отримували плацебо під час Фази I дослідження № 755 та відповідали таким критеріям: 1. Негативний анамнез вітряної віспи. 2. Невідома імунна недостатність або пухлинне захворювання. 3. Невідома чутливість до неоміцину.	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вакцина проти вірусу 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	Титр антитіл до вітряної віспи за допомогою імунофлюоресцентного тесту на основі мембранного антигену (FAMA) або імуноферментного аналізу (ІФА) у день вакцинації та через 6 тижнів після вакцинації та від 1 до 2 років та 4 роки після вакцинації за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA). Всі зразки крові були необов'язковими.	

17. Критерії оцінки безпеки	Спостереження за серйозними побічними ефектами протягом 42 днів після вакцинації; реєстрація добової температури, а системні та місцеві скарги були не обов'язковими.																								
18. Статистичні методи	Дані узагальнені - формальний аналіз не проводився																								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові діти та дорослі у віці від 1 року до 14 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> <th>≥13 років</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Кількість досліджуваних</td> <td>6</td> <td>135</td> <td>194</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>161</td> <td>180</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥13 років	Кількість досліджуваних	6	135	194	6	Чоловіки	Жінки	161	180										
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥13 років																					
Кількість досліджуваних	6	135	194	6																					
Чоловіки	Жінки																								
161	180																								
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність:</p> <p>Рівень сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу FAMA 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>C-H198</td> <td>950</td> <td>90,9% (20/22)</td> <td>10,6</td> </tr> <tr> <td>C-K472</td> <td>8715</td> <td>H3+</td> <td>H3+</td> </tr> </tbody> </table> <p>+Ніхто з 25 суб'єктів, які отримували вакцину партія № C-H198, мали сироваткові зразки, узяті до вакцинації та через 6 тижнів після вакцинації</p> <p>Персистенція антитіл за grELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ріки після вакцинації</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>88,8% (8/9)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>100% (8/8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Більшість зразків крові для вивчення персистенції на 2 рік були перенесені на 3 та 4 рік</p>	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT	Номер партії	БУО/доза			C-H198	950	90,9% (20/22)	10,6	C-K472	8715	H3+	H3+	Ріки після вакцинації	Рівень персистенції	2	100% (1/1)	3	88,8% (8/9)	4	100% (8/8)
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії	GMT																						
Номер партії	БУО/доза																								
C-H198	950	90,9% (20/22)	10,6																						
C-K472	8715	H3+	H3+																						
Ріки після вакцинації	Рівень персистенції																								
2	100% (1/1)																								
3	88,8% (8/9)																								
4	100% (8/8)																								
21. Результати безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>Рівень</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>21,3% (17/80)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/80)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>1,3% (1/80)</td> </tr> <tr> <td>Температура ≥102°F, в ротовій порожнині</td> <td>3,7% (3/82)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Не повідомлялося про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною. Шістнадцять (16) суб'єктів повідомляли про випадки вітряної віспи через 6 тижнів після вакцинації. Випадків зараження оперізуючим лишаям не зареєстровано.</p>	Скарга	Рівень	Реакції на місці ін'єкції	21,3% (17/80)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/80)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	1,3% (1/80)	Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	3,7% (3/82)														
Скарга	Рівень																								
Реакції на місці ін'єкції	21,3% (17/80)																								
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/80)																								
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	1,3% (1/80)																								
Температура ≥102°F, в ротовій порожнині	3,7% (3/82)																								
22. Висновок (заключення)	<p>1. Вакцина виявляється імуногенною у підгрупі дітей та підлітків, які були протестовані у цьому дослідженні.</p> <p>2. Вакцина, як правило, добре переносилася.</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	Фаза I - Дослідження ефективності вакцини проти вітряної віспи Дослідження № 755	
6. Фаза клінічного випробування	II	
7. Період проведення клінічного випробування	1982 - 1990	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США	
9. Кількість досліджуваних	Група вакцинації	Кількість досліджуваних (N=956)
	Вакцина проти вітряної віспи	491
	Плацебо	465
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>1. Оцінити ефективність вакцини проти вітряної віспи у здорових дітей та підлітків.</p> <p>2. Оцінити безпеку та імуногенність вакцини у здорових дітей та підлітків.</p> <p>3. Оцінити персистенцію антитіл до вітряної віспи від 1,5 до 2 років та 4 років після вакцинації.</p> <p>4. Оцінити передачу вірусу вакцини від реципієнтів вакцини реципієнтам плацебо.</p> <p>5. Обстежити реципієнтів вакцин щодо впливу вітряної віспи та оперізуючого лишая.</p>	
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, одноцентрове (з підцентрами), рандомізоване дослідження	
12. Основні критерії включення	Здорові діти та підлітки віком від 1 до 14 років, які мали негативний клінічний анамнез вітряної віспи; відсутність відомого імунодефіциту або новоутворень; і відсутність відомої чутливості до неоміцину.	
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк), ліофілізована Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 1,0 мл; 0,5 мл	
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 1,0 мл	
15. Супутня терапія	Немає	
16. Критерії оцінки ефективності	1. Лабораторно підтверджені випадки вітряної віспи. (Для лабораторного підтвердження випадок повинен був бути клінічно діагностований та відповідати одному або декільком із наступних критеріїв: ізоляція вірусу вітряної віспи від ураження; сероконверсія за допомогою тесту	

	<p>гемаглютинації імунної адгезії (ІАНА); ≥ 4-кратне підвищення титру антитіл до вітряної віспи за ІАНА, між гострими та реконвалесцентними сироватками; або ≥ 4-кратне підвищення титру антитіл до вітряної віспи, за допомогою імунофлуоресцентного тесту на основі мембранного антигену (FAMA), між гострими та реконвалесцентними сироватками.)</p> <p>2. Титр антитіл до вітряної віспи за методом ІАНА у день вакцинації та від 6 до 8 тижнів після щеплення, а також за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням глікопротеїну (gpELISA) через 1,5–2 роки та 4 роки після вакцинації.</p>																										
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після ін'єкції.																										
18. Статистичні методи	<p>Пропорції порівнювали між групами лікування за допомогою точного тесту Фішера (стать, раса, рівень нападу, клінічні скарги, лихоманка). Постійні дані порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Всі порівняння були двосторонніми, $\alpha=0,05$. Захисну ефективність визначали як $100 \times (1 - \text{відносний ризик})$, де відносний ризик обчислювали як частоту нападу у групі вакцин, поділену на частоту нападу у групі плацебо. Двосторонні 95% безсимптомні довірчі інтервали були розраховані на відносний ризик і переведені в довірчі інтервали для ефективності. Титри антитіл до вітряної віспи (ІАНА) від 6 до 8 тижнів після вакцинації були логарифмічно перетворені для розрахунку середніх значень. Двосторонні 95% довірчі інтервали були розраховані на логарифмічно трансформованих титрах із використанням нормального наближення. Точні двосторонні 95% довірчі інтервали були визначені для коефіцієнтів сероконверсії та середніх геометричних титрів (GMT).</p>																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові діти та дорослі у віці від 1 року до 14 років.</p> <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> <th>≥ 13 років</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вакцина проти вітряної віспи</td> <td>63</td> <td>207</td> <td>215</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Плацебо</td> <td>57</td> <td>189</td> <td>214</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Група лікування</th> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вакцина проти вітряної віспи</td> <td>260</td> <td>231</td> </tr> <tr> <td>Плацебо</td> <td>229</td> <td>236</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥ 13 років	Вакцина проти вітряної віспи	63	207	215	6	Плацебо	57	189	214	5	Група лікування	Чоловіки	Жінки	Вакцина проти вітряної віспи	260	231	Плацебо	229	236		
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	≥ 13 років																							
Вакцина проти вітряної віспи	63	207	215	6																							
Плацебо	57	189	214	5																							
Група лікування	Чоловіки	Жінки																									
Вакцина проти вітряної віспи	260	231																									
Плацебо	229	236																									
20. Результати ефективності	<p align="center">Захисна ефективність для всіх суб'єктів</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Сезон вітряної віспи</th> <th>Група лікування</th> <th>Кількість суб'єктів</th> <th>Випадки вітряної віспи</th> <th>Рівні нападу</th> <th>Захисна ефективність вакцини</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1</td> <td>Плацебо</td> <td>465</td> <td>39</td> <td>8,4% (39/465)</td> <td rowspan="2">100% (90,7%-100%)</td> </tr> <tr> <td>Вакцина проти вітряної віспи</td> <td>491</td> <td>0</td> <td>0% (0/491)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2</td> <td>Плацебо</td> <td>163</td> <td>21</td> <td>12,9% (21/163)</td> <td rowspan="2">95,4% (73,7%-99,2%)</td> </tr> <tr> <td>Вакцина проти вітряної віспи</td> <td>169</td> <td>1</td> <td>0,6% (1/169)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Оцінка захисної ефективності вакцини для всіх суб'єктів у першому сезоні вітряної віспи становила 100% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 90,7%, 100%). Оцінка захисної ефективності вакцини для всіх суб'єктів у другому сезоні</p>	Сезон вітряної віспи	Група лікування	Кількість суб'єктів	Випадки вітряної віспи	Рівні нападу	Захисна ефективність вакцини	1	Плацебо	465	39	8,4% (39/465)	100% (90,7%-100%)	Вакцина проти вітряної віспи	491	0	0% (0/491)	2	Плацебо	163	21	12,9% (21/163)	95,4% (73,7%-99,2%)	Вакцина проти вітряної віспи	169	1	0,6% (1/169)
Сезон вітряної віспи	Група лікування	Кількість суб'єктів	Випадки вітряної віспи	Рівні нападу	Захисна ефективність вакцини																						
1	Плацебо	465	39	8,4% (39/465)	100% (90,7%-100%)																						
	Вакцина проти вітряної віспи	491	0	0% (0/491)																							
2	Плацебо	163	21	12,9% (21/163)	95,4% (73,7%-99,2%)																						
	Вакцина проти вітряної віспи	169	1	0,6% (1/169)																							

вітряної віспи становила 95,4% (95% ДІ: 73,7%, 99,2%).

Дані захисної ефективності для всіх спочатку серонегативних суб'єктів із лабораторно підтвердженими випадками вітряної віспи

Сезон вітряної віспи	Група лікування	Кількість суб'єктів	Випадки вітряної віспи	Рівні нападу	Захисна ефективність вакцини (95% ДІ)
1	Плацебо	446	38	8,5% (38/446)	100% (90,4%-100%)
	Вакцина проти вітряної віспи	468	0	0% (0/468)	
2	Плацебо	159	19	11,9% (19/159)	94,9% (70,5%-99,1%)
	Вакцина проти вітряної віспи	163	1	0,6% (1/163)	

Оцінка захисної ефективності вакцини для всіх суб'єктів у першому сезоні вітряної віспи на основі лабораторно підтверджених випадків у спочатку серонегативних суб'єктів становила 100% (95% ДІ: 90,4%, 100%). Оцінка захисної ефективності вакцини для всіх суб'єктів у другому сезоні вітряної віспи на основі лабораторно підтверджених випадків у спочатку серонегативних суб'єктів становила 94,9% (95% ДІ: 70,5%, 99,1%).

Захисні дані щодо ефективності для суб'єктів з підтвердженим лабораторією випадком вітряної віспи при родинних контактах

Сезон вітряної віспи	Група лікування	Кількість суб'єктів	Первинні випадки вітряної віспи	Діти, які мали контакт з вітряною віспи	Вторинні випадки вітряної віспи	Вторинні рівні нападу	Захисна ефективність вакцини (95% ДІ)
1	Плацебо	36	27	9	5	55,6% (5/9)	100% (80,6%-100%)
	Вакцина проти вітряної віспи	33	0	33	0	0% (0/33)	
2	Плацебо	22	15	7	5	71,4% (5/7)	92,2% (58,8%-98,7%)
	Вакцина проти вітряної віспи	18	0	18	1	5,6% (1/18)	

Оцінка захисної ефективності вакцини для початково серонегативних дітей, які мали контакти у родині в перший сезон вітряної віспи, становила 100% (95% ДІ: 80,6%, 100%). Оцінка захисної ефективності вакцини для дітей, що потрапили в домашнє господарство у другому сезоні вітряної віспи, становила 92,2% (95% ДІ: 58,8%, 98,7%). Загальна оцінка ефективності протягом обох сезонів вітряної віспи становила 95,4%.

21. Результати безпеки

Імуногенність:

Рівень сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) за допомогою аналізу ІАНА через 6 - 8 тижнів після вакцинації

Група лікування	Рівень сероконверсії (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)
Вакцина проти вітряної віспи	93,7% (432/461) (91,1%, 95,7%)	12,1 (11,1, 13,3)
Плацебо	1,4% (6/434) (0,5%, 3,0%)	1,0 (не визначалось)

Персистенція антитіл за grELISA у досліджуваних з сероконверсією через 6-8 тижнів після вакцинації

Ріки після вакцинації	Рівень персистенції
1	100% (1/1)
2	98,0% (50/51)
4	100% (12/12)

5	100% (3/3)
6	100% (32/32)
7	100% (1/1)

Для деяких дітей збір зразків 4-го року відкладався до 5-7-го років.

Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)

Скарга	Група лікування	
	Вакцина проти вітряної віспи	Плацебо
Реакції на місці ін'єкції	30,6% (150/490)	20,3% (94/464)
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0,6% (3/490)	0,2% (1/464)
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	2,2% (11/490)	0,2% (1/464)
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	19,6% (85/434)#	15,6% (65/416)#

Суб'єкти, які не вимірювали температуру, не були включені у підрахунок

Не було значної різниці у частоті ін'єкційних висипів, подібних до вітряної віспи, або системних реакцій між групами лікування. Значно більше реципієнтів вакцин, ніж реципієнтів плацебо, зазнали реакцій на місці ін'єкції ($p < 0,001$) та висипань, подібних до вітряної віспи на місці ін'єкції ($p = 0,006$).

У цьому дослідженні не було повідомлено про серйозні побічні ефекти, пов'язані з вакциною.

Під час подвійної сліпої фази дослідження 1 реципієнт вакцини та 60 реципієнтів плацебо повідомили про випадки вітряної віспи. Після розкриття даних дослідження 25 реципієнтів вакцин повідомили про 27 випадків вітряної віспи, а 5 реципієнтів плацебо повідомили про 5 випадків вітряної віспи. Крім того, 1 реципієнт вакцини повідомив про випадок вітряної віспи після періоду через 56 днів після вакцинації для ревакцинації. У жодного з реципієнтів вакцини та плацебо не було випадків зараження оперізуючого лишая.

22. Висновок (заключення)

1. Вакцина на рівні 17 430 БУО забезпечила 95,4% захисної ефективності щодо 2-х вітряної віспи у дітей та підлітків у цьому дослідженні.
2. Вакцина на рівні 17 430 БУО була високоімунногенною у дітей та підлітків.
3. Існувала суттєва різниця в показниках сероконверсії та GMT між реципієнтами вакцини та плацебо.
4. Було встановлено, що антитіло до вітряної віспи зберігається принаймні 6 років у підгрупі дітей та підлітків сероконверсією після 6–8 тижнів після вакцинації та які проходили тестування в цей момент часу.
5. Клінічні та серологічні дані свідчать про те, що якщо передача вірусу вакцини сталася, це відбувалося з дуже низькою швидкістю.
6. Вакцина, як правило, добре переносилась.

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	Клінічне дослідження живої вакцини проти вітряної віспи Ока (Мерк) у здорових дітей Дослідження № 745
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	1982 - 1989
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	Загалом 47
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	(1) Оцінити безпеку, переносимість та імуногенність вакцини проти вітряної віспи серед здорових дітей та підлітків віком від 18 місяців до 18 років. (2) Оцінити пресистенцію антитіл до вітряної віспи та випадки контакту з хворими на вітряну віспу та оперізуючий лишай через 6 місяців, від 18 до 24 місяців та через 6 років після вакцинації. (3) Ревакцинувати будь-яку дитину, яка більше не має виявлених антитіл проти вітряної віспи.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові діти та підлітки у віці від 18 місяців до 18 років без захворюваності вітряною віспою у клінічному анамнезі, які не проживали ні з ким, хто приймав імунодепресивні препарати, і які пройшли звичайну імунізацію.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Жива вакцина проти вірусу вітряної віспи (Ока/Мерк) Спосіб застосування: підшкірний, доза 1,0 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Немає
16. Критерії оцінки ефективності	(1) Рівні антитіл за допомогою імунофлюоресцентного тесту на основі мембранного антигену (FAMA) та/або гемаглютинації імуноної адгезії (ІАНА) у день вакцинації та через 6 тижнів, 6 місяців, через 18 - 24 місяців та 6 років після вакцинації. (2) Клітинно-опосередкований імунітет оцінювали в день вакцинації та через 6 тижнів після вакцинації.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічна переносимість протягом 42 днів після ін'єкції.

18. Статистичні методи	Дані узагальнені - формальний аналіз не проводився																																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Здорові діти у віці від 12 місяців до 18 років.</p> <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>11</td> <td>24</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Чоловіки</th> <th>Жінки</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24</td> <td>23</td> </tr> </tbody> </table>	Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років	Кількість досліджуваних	11	24	12	Чоловіки	Жінки	24	23																				
Вік	Від 11 до 23 місяців	Від 2 до 4 років	Від 5 до 12 років																														
Кількість досліджуваних	11	24	12																														
Чоловіки	Жінки																																
24	23																																
20. Результати ефективності	<p>Імуногенність:</p> <p>Рівень сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу FAMA 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> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-N198</td> <td>17430</td> <td>100% (40/40)</td> <td>26,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Рівень сероконверсії та середній геометричний титр (GMT) за допомогою аналізу IANA 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> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C-N198</td> <td>17430</td> <td>100% (37/37)</td> <td>20,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Клітинно-опосередкований імунітет через 6 місяців після вакцинації</p> <table border="1"> <tr> <td>Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів</td> </tr> <tr> <td>100% (11/11)</td> </tr> </table> <p>Персистенція антитіл за FAMA у досліджуваних з сероконверсією через 6 тижнів після вакцинації*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ріки після вакцинації</th> <th>Рівень персистенції</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 рік</td> <td>100% (36/36)</td> </tr> <tr> <td>3 роки</td> <td>95,2% (20/21)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Зразки крові через 6 місяців були відкладені та не збирались до ~1 року, та зразки крові через 18 – 24 місяця не збирались до ~3 років. Зразки крові через 6 років не починали збирати через обмеження на використання робочої сили.</p>	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії#	GMT	Номер партії	БУО/доза			C-N198	17430	100% (40/40)	26,4	Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії#	GMT	Номер партії	БУО/доза			C-N198	17430	100% (37/37)	20,0	Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів	100% (11/11)	Ріки після вакцинації	Рівень персистенції	1 рік	100% (36/36)	3 роки	95,2% (20/21)
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії#	GMT																														
Номер партії	БУО/доза																																
C-N198	17430	100% (40/40)	26,4																														
Вакцина проти вітряної віспи		Рівень сероконверсії#	GMT																														
Номер партії	БУО/доза																																
C-N198	17430	100% (37/37)	20,0																														
Позитивний індекс стимуляції лімфоцитів																																	
100% (11/11)																																	
Ріки після вакцинації	Рівень персистенції																																
1 рік	100% (36/36)																																
3 роки	95,2% (20/21)																																
21. Результати безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Клінічні дані (з 0 до 42 дня після вакцинації)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Скарга</th> <th>Рівні</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Реакції на місці ін'єкції</td> <td>4,4% (2/45)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції</td> <td>0% (0/45)</td> </tr> <tr> <td>Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції</td> <td>8,9% (4/45)</td> </tr> <tr> <td>Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині</td> <td>27,9% (12/43)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Не повідомлялось про серйозні побочні ефекти, пов'язані з вакциною. Чотири випадки вітряної віспи. Немає випадків оперізуючого лишая серед досліджуваних суб'єктів.</p>	Скарга	Рівні	Реакції на місці ін'єкції	4,4% (2/45)	Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/45)	Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	8,9% (4/45)	Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	27,9% (12/43)																						
Скарга	Рівні																																
Реакції на місці ін'єкції	4,4% (2/45)																																
Висип, подібний до вітряної віспи, на місці ін'єкції	0% (0/45)																																
Висип, подібний до вітряної віспи, не на місці ін'єкції	8,9% (4/45)																																
Температура $\geq 102^{\circ}\text{F}$, в ротовій порожнині	27,9% (12/43)																																
22. Висновок (заключення)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вакцина була дуже імуногенною у дітей та підлітків в цьому дослідженні. 2. Встановлено, що антитіло зберігається принаймні протягом 3 років після вакцинації. 3. Як правило, вакцина добре переносилася. 																																

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	Подвійне сліпе, фази III, рандомізоване, багатоцентрове, контрольоване дослідження для оцінки імуногенності, безпеки та переносимості вакцини ВАРІВАКС™ нового процесу посіву (NSP), що застосовується одночасно з М-М-Р™ II Ідентифікація CSR 063-02			
6. Фаза клінічного випробування	III			
7. Період проведення клінічного випробування	З 11 березня 2014 року по 13 жовтня 2015 року			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати			
9. Кількість досліджуваних		ВАРІВАКС® NSP n (%)	ВАРІВАКС® (Процес 2007 р.) n (%)	ЗАГАЛОМ n (%)
	Стать			
	Хлопчики	166 (54,2)	166 (54,4)	166 (54,3)
	Дівчатка	140 (45,8)	139 (45,6)	279 (45,7)
	Вік (міс)			
	Середнє	12,9	12,8	12,9
	Діапазон	12 - 23	12 - 22	12 - 23
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основні цілі</p> <p>1) Ціль: Продемонструвати, що одна доза ВАРІВАКС™ NSP індукує відповіді на антитіла до вірусу вітряної віспи (VZV) через 6 тижнів після введення дози 1, які не поступаються відповідям, викликаним ВАРІВАКС™, виготовленим на сьогодні затвердженим процесом 2007 року (процес ВАРІВАКС™ 2007).</p> <ul style="list-style-type: none"> Основною кінцевою точкою відповіді на антитіла VZV є рівень відповіді. Рівні відповіді визначається як відсоток пацієнтів із титром антитіл до VZV ≥ 5 одиниць за імуноферментним аналізом з застосуванням глікопротеїну (gpELISA)/мл через 6 тижнів після введення дози 1 серед суб'єктів з вихідними титрами антитіл до VZV $< 1,25$ одиниць gpELISA/мл. <p>2) Ціль: Другою первинною кінцевою точкою імуногенності є середні геометричні титри антитіл до VZV (GMT).</p> <p>3) Ціль: Продемонструвати, що одна доза ВАРІВАКС™ NSP викликає прийнятну швидкість відповіді антитіл до VZV</p>			

	через 6 тижнів після дози 1. Вторинна цілі 1) Ціль: Оцінити безпеку та переносимість першої та другої доз ВАРІВАКС™ NSP при введенні дітям віком від 12 до 23 місяців.
11. Дизайн клінічного випробування	Безпека, переносимість, подвійне сліпе, призначення в одну групу, активна профілактика порівняння
12. Основні критерії включення	Здорові діти віком від 12 до 23 місяців; відсутність попередньої клінічної історії кору, паротиту, краснухи, вітряної віспи або оперізуючого лишая; відсутність попередньої вакцинації будь-яким типом вакцини проти вітряної віспи, кору, паротиту або краснухи; відсутність анафілактоїдних реакцій в анамнезі або підвищена чутливість до желатину, неоміцину або будь-якого компонента вакцин та відсутність імунного порушення чи дефіциту
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	ВАРІВАКС™ NSP Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	ВАРІВАКС™ процес 2007 року Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл
15. Супутня терапія	Вакцина проти вірусів кору, паротиту та краснухи, жива Спосіб застосування: підшкірний Дозування: 0,5 мл
16. Критерії оцінки ефективності	<u>Кінцеві точки імуногеності:</u> Частота відповіді на VZV: відсоток пацієнтів із титром антитіл до VZV ≥ 5 одиниць за grELISA/мл через 6 тижнів після дози 1 серед суб'єктів, які були серонегативними до VZV (титр $< 1,25$ одиниць за grELISA/мл) на вихідному рівні. VZV GMT: GMT антитіл після вакцинації через 6 тижнів після дози 1. Рівні сероконверсії VZV: частка суб'єктів з вихідним титром VZV $< 1,25$ одиниць за grELISA/мл та з поствакцинальним титром VZV $\geq 1,25$ одиниць за grELISA/мл після дози 1. Геометричне середнє кратне зростання (GMFR) для суб'єктів, які спочатку були серопозитивними (вихідний титр $\geq 1,25$ одиниць за grELISA/мл) після дози 1. Відсоток суб'єктів, що досягли ≥ 4 -кратного підвищення титру антитіл від вихідного рівня після дози 1
17. Критерії оцінки безпеки	<u>Кінцеві точки безпеки:</u> <u>Події рівня 1:</u> лихоманка (температура $\geq 102,2$ °F [$\geq 39,0$ °C] у ротовій порожнині) у період з 1 до 42 днів після кожної вакцинації; висипка, подібна до вітряної віспи, оперізуючого лишая, кору або краснухи або симптоми, схожі на паротит, що виникають з 1 по 42 день після кожної вакцинації; реакції у місці ін'єкції (почервоніння, набряк, біль/болючість) з 1 по 5 день після кожної вакцинації. <u>Події рівня 2:</u> будь-які ПЕ, серйозні ПЕ (СПЕ), пов'язані з вакциною ПЕ, серйозні ПЕ, пов'язані з вакциною, припинення лікування через ПЕ, специфічні системні ПЕ та ПЕ у місці ін'єкції та клас органів (частота $\geq 1\%$ в одній групі).

	<p><u>Події рівня 3</u>: специфічні системні ПЕ та ПЕ у місці ін'єкції (частота <1% в одній групі), максимальна температура в діапазоні доби, максимальний розмір (для почервоніння та набряку у місці ін'єкції) та інтенсивність (для всіх інших ПЕ у місці ін'єкції та всіх системні ПЕ).</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Успіх дослідження вимагав успіху за всіма 3 основними гіпотезами імуногенності.</p> <p>Перша первинна гіпотеза, що оцінює рівень неменшої відповіді VZV, базувалася на одnobічному тесті неменшої відповіді. Це порівняння було проведено на одnobічному рівні $\alpha=0,025$ з межею неменшого значення 10 відсоткових пунктів і проведено на основі методів, розроблених Мієттінеом та Нурмінеом для тестування неменшого значення 2 пропорцій. Статистичний критерій неменшої ефективності вимагав нижньої межі 95% ДІ на різницю у показниках реакції VZV [ВАРІВАКС™ NSP мінус ВАРІВАКС™ процес 2007 року], щоб виключити зменшення на 10 процентних пунктів або більше.</p> <p>Друга первинна гіпотеза, що оцінює рівень неменшого значення GMT антитіл до VZV, базувалася на одnobічному тесті неменшого значення, проведеного на рівні $\alpha=0,025$ (одnobічний).</p> <p>Статистичний критерій неменшого значення вимагав, щоб нижня межа двобічного 95% ДІ для співвідношення GMT [ВАРІВАКС™ NSP/ВАРІВАКС™ процес 2007 року] становив $>0,67$.</p> <p>Співвідношення 0,67 [ВАРІВАКС™ NSP/ВАРІВАКС™ процес 2007 року] відповідало 1,5-кратному зменшенню GMT у групі ВАРІВАКС™ NSP порівняно з групою процесів ВАРІВАКС™ 2007.</p> <p>Третя первинна гіпотеза, що оцінює прийнятність рівнів відповіді VZV для ВАРІВАКС™ NSP, базувалася на односторонньому одновибірковому точному біноміальному тесті (проведеному на односторонньому рівні $\alpha=0,025$). Це порівняння перевіряло $H_0: p \leq 0,76$ проти $H_a: p > 0,76$ (де p - рівень відповіді на VZV у суб'єктів, які отримували ВАРІВАКС™ NSP). Відхилення нульової гіпотези було еквівалентно вимозі до нижньої межі 95% ДІ для однієї вибірки для рівня відповіді вище 76%.</p> <p>Оцінка безпеки та переносимості застосовувалася багаторівневим підходом. Кінцеві точки безпеки рівня 1 підлягали диференційному тестуванню на статистичну значимість із значеннями p та 95% ДІ, передбаченими для порівняння між групами. Інші параметри безпеки розглядалися як рівень 2 або рівень 3. Параметри рівня 2 оцінювалися за допомогою точкових оцінок із 95% ДІ, передбаченим для порівняння між групами; для параметрів безпеки рівня 3 були надані лише бальні оцінки за групою вакцини.</p> <p>Дослідження мало прийняти приблизно 600 суб'єктів загалом (приблизно 300 у кожній групі). Передбачалося, що</p>

10% випробовуваних мали б вихідний титр $\geq 1,25$ одиниць за grELISA / мл, а додаткові 10% випробовуваних не підлягали оцінці після першої вакцинації. Таким чином, приблизно 480 суб'єктів (приблизно 240 на групу) повинні були бути включені в первинний аналіз за протоколом (PP) для VZV після першої дози.

Очікуваний рівень відповіді на VZV в обох групах, як вважалось, становив 90% на основі попереднього досвіду застосування ВАРИВАКС™ у цій віковій групі. Передбачуване стандартне відхилення логарифмічно трансформованого титру антитіл до VZV становило 1,2 на основі попередніх досліджень ВАРИВАКС™. Згідно з цими припущеннями, це дослідження мало 94,1% сили для демонстрації неменшої відповіді до VZV, 95,8% сили для демонстрації неменшого значення для GMT антитіл до VZV та > 99,9% сили для демонстрації прийнятності частоти відповіді на VZV. Оскільки успіх дослідження вимагав виконання статистичних критеріїв для двох гіпотез про неменше значення та гіпотези прийнятності, загальна сила для первинних гіпотез імуногенності оцінювалась у 90% (= $0,941 \times 0,958 > 0,999$).


В аналіз безпеки були включені всі вакциновані суб'єкти, які мали дані подальшого спостереження за безпекою. Отже, очікувалось, що приблизно 600 суб'єктів приймуть участь в аналізі безпеки після дози 1 (приблизно 300 у кожній групі). Для оцінки безпеки після дози 2 очікувалось, що приблизно 5% суб'єктів не зможуть повернутися на другу фазу вакцинації, що призводить до того, що приблизно 570 суб'єктів, як очікується, приймуть участь в аналізі безпеки після дози 2 (приблизно 285 суб'єктів у кожній групі)

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

	ВАРИВАКС® NSP n (%)		ВАРИВАКС® (Процес 2007 р.) n (%)	
Досліджувані у популяції	306		305	
Стать				
Хлопчики	166	(54,2)	166	(54,4)
Дівчатка	140	(45,8)	139	(45,6)
Не відомо	0	(0,0)	0	(0,0)
Вік (міс)				
N	306		305	
Середнє	12,9		12,8	
СВ	1,9		1,7	
Медіана	12,0		12,0	
Діапазон	12 - 23		12 - 22	
Раса				
Американські індіанці або корінні жителі Аляски	3	(1,0)	2	(0,7)
Чорні або афроамериканці	32	(10,5)	31	(10,2)
Уродженці гавайських чи інших островів Тихого океану	0	(0,0)	1	(0,3)
Білі	247	(80,7)	240	(78,7)
Азіати	3	(1,0)	8	(2,5)
Змішані раси	21	(6,9)	23	(7,5)
(Американські індіанці або корінні жителі Аляски) та (чорні або афроамериканці) та білі	1	(0,3)	2	(0,7)
(Американські індіанці або корінні жителі Аляски) та корінні гавайці або жителі інших островів Тихого океану	0	(0,0)	1	(0,3)
(Американські індіанці або корінні жителі Аляски) та білі	5	(1,5)	1	(0,3)

	Чорні або афроамериканці та (корінні гавайці або жителі інших островів Тихого океану)	1	(0 3)	0	(0,0)
	(Чорні або афроамериканці) та білі	12	(3 9)	14	(45)
	(Корінні гавайці або жителі інших островів Тихого океану) та білі	1	(0 3)	1	(0,3)
	Азіати та білі	1	(0 3)	4	(13)
	Не відомо	0	(0 0)	0	(0,0)
20. Результати ефективності	Імуногенність ВАРИВАКС™ NSP не поступається імуногенності ВАРИВАКС™ процес 2007, цей висновок базується на наступному: (1) ВАРИВАКС™ NSP індукує відповіді антитіл до VZV (які вимірюються за коефіцієнтом відповіді), подібні (не поступаються) тим, що індукуються ВАРИВАКС™ процес 2007 через 6 тижнів після введення дози 1, (2) ВАРИВАКС™ NSP індукує відповіді антитіл до VZV (які вимірюються за GMT титрів антитіл), які є подібними (не нижчими) до тих, що індуковані процесом ВАРИВАКС™ 2007 6 тижнів після дози 1, та (3) ВАРИВАКС™ NSP індукує прийнятні відповіді на антитіла до VZV (які вимірюються за частотою відповіді) через 6 тижнів після введення дози 1.				
21. Результати безпеки	ВАРИВАКС™ NSP добре переноситься і має профіль побічних ефектів, порівняний із профілем ВАРИВАКС™ процес 2007. Дві групи вакцинації були порівняними за показниками частоти побічних явищ загалом, системних побічних явищ, побічних ефектів на місці ін'єкції, побічних ефектів, пов'язаних з вакциною, та серйозних побічних явищ. Частота випадків побічних ефектів на місці ін'єкції (еритема, біль/болючість та набряк) була порівнянна між групами вакцинації, і такі події мали переважно слабку інтенсивність, подібні за розподілом за розміром (переважно ≤1 дюйм), і не дали результату під час госпіталізації або припинення дослідження. Частка пацієнтів з висипом, викликаним VRC, була порівнянна між 2 групами вакцинації. Частота лихоманки (температура ≥102,0 °F [≥39,0 °C] у ротовій порожнині) при застосуванні ВАРИВАКС™ NSP є подібною (не нижчою), ніж при застосуванні ВАРИВАКС™ процес 2007, у дні 1-42 після дози 1 та після дози 2. Розширені дані про безпеку для ВАРИВАКС™ NSP також можна порівняти з даними про ВАРИВАКС™ процес 2007 з урахуванням рівня захворюваності на серйозні побічні ефекти та побічні ефекти з медичною допомогою, які не відповідають визначенню серйозних побічних ефектів.				
22. Висновок (заключення)	Обидві вакцини були високо імуногенними і, як правило, добре переносились дітьми в цьому дослідженні. Дані щодо ефективності та безпеки для ВАРИВАКС™ NSP були порівнянні з даними ВАРИВАКС™ процес 2007.				

Представник Заявника (власника
реєстраційного посвідчення)


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