

Звіт про клінічне випробування №2

1. Назва лікарського засобу (номер ліцензії за наявності)	Бексеро Вакцина для профілактики менінгококової інфекції, що викликається серогрупою В (виготовлена за рекомбінантною ДНК технологією, адсорбована)
2. Заявник	ГлаксоСмітКляйн Експорт Лімітед., Велика Британія (уповноважений представник заявника - ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»)
3. Виробник	ГлаксоСмітКляйн Вакцини С.Р.Л., Італія
4. Проведені випробування <input checked="" type="checkbox"/> X Так <input type="checkbox"/> Ні обґрунтуйте, якщо ні	
4.1. Тип лікарського засобу, щодо якого відбулося або планувалося проведення реєстрації	медичний імунобіологічний препарат
5. Повна назва КВ, код КВ	Багатоцентрове, додаткове дослідження V72P10 фази 2b/3 для оцінки персистенції антитіл через вісімнадцять місяців після завершення курсу вакцинації у дослідженні V72P10 V72P10E1
6. Фаза КВ	Фаза 2b/3
7. Період КВ	Від: Дата першого включення: 5 серпня 2010 р. до: Дата останнього візиту: 17 січня 2012 р.
8. Країни, де знаходяться центри КВ, у яких проводилося КВ	Шість центрів проведення клінічного дослідження у Чилі
9. Кількість суб'єктів	Заплановано: 1775; Фактично: 817
10. Основна мета та вторинні цілі КВ	Цілі: Мета оцінки імуногенності • Дослідити персистенцію антитіл через вісімнадцять місяців після завершення курсу вакцинації у суб'єктів, включених до дослідження V72P10.

	Цілі безпеки																				
11. Дизайн КВ	<p>• Цілей безпеки не було, оскільки це дослідження включало лише забір крові</p> <p>Це багатоцентрове випробування фази 2b/3 було продовженням дослідження V72P10. Суб'єкти, які брали участь і завершили курс вакцинації в межах дослідження V72P10, і які відповідали всім іншим критеріям включення до цього додаткового дослідження, мали право на включення (суб'єкти, що беруть участь у додатковому дослідженні). Додаткову групу суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, аналогічного віку мали набрати з тих самих центрів проведення клінічного дослідження. Нижче описано групи досліджуваної вакцинації:</p> <p><i>Групи вакцинації з первинного дослідження V72P10:</i> Вісім груп вакцинації із різними схемами вакцинації rMenB+OMV NZ у первинному дослідженні V72P10 наведено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Групи із застосуванням схеми вакцинації з трьох доз: Групи rMenB016 (вакцина MenB на місяці 0, 1, 6 і плацебо на місяці 2), rMenB026 (вакцина MenB на місяці 0, 2, 6 та плацебо на місяці 1) і rMenB012 (вакцина MenB на місяці 0, 1, 2 та плацебо на місяці 6). - Групи із застосуванням схеми вакцинації з двох доз: Групи rMenB01 (вакцина MenB на місяці 0, 1 та плацебо на місяці 2, 6), rMenB02 (вакцина MenB на місяці 0, 2 та плацебо на місяці 1, 6) і rMenB06 (вакцина MenB на місяці 0 і 6 та плацебо на місяці 1 і 2). - Групи із застосуванням схеми вакцинації з однієї дози: Групи rMenB0 (вакцина MenB на місяці 0 та плацебо на місяці 1, 2, 6) і rMenB6 (вакцина MenB на місяці 6 та плацебо на місяці 0, 1, 2). <p><i>Група суб'єктів, яка раніше не вакцинувалися:</i> До дослідження було включено додаткову досліджувану групу, яка складалася з 151 нещодавно залученого, суб'єкта, який раніше не вакцинувався, такого ж віку, як і суб'єкти, що беруть участь у додатковому дослідженні з V72P10 (приблизно 13-19 років).</p> <p>У цьому дослідженні не було введено жодної досліджуваної вакцини. Тільки проби крові (приблизно 15 мл) були отримані для серології менінгококу від усіх суб'єктів у день 1 дослідження, як описано в Таблиці 2-2.</p> <p>Таблиця 2-2: Час та події</p> <table border="1" data-bbox="380 1037 1982 1453"> <thead> <tr> <th data-bbox="380 1037 1198 1077">Періоди дослідження</th> <th data-bbox="1198 1037 1982 1077">Проба крові</th> </tr> <tr> <th data-bbox="380 1077 1198 1125">Момент часу дослідження (День дослідження)</th> <th data-bbox="1198 1077 1982 1125">День 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="380 1125 1198 1189">Вікно візитів в межах дослідження ^a</td> <td data-bbox="1198 1125 1982 1189">Для суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні через 18 місяців після завершення курсу вакцинації у первинному дослідженні V72P10 (-30/+90 днів)^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="380 1189 1198 1220">Процедури, передбачені дослідженням</td> <td data-bbox="1198 1189 1982 1220"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="380 1220 1198 1252">Форма інформованої згоди</td> <td data-bbox="1198 1220 1982 1252">x</td> </tr> <tr> <td data-bbox="380 1252 1198 1284">Виключення/включення</td> <td data-bbox="1198 1252 1982 1284">x^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="380 1284 1198 1316">Медичний анамнез</td> <td data-bbox="1198 1284 1982 1316">x^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="380 1316 1198 1348">Раніше призначені/супутні лікарські препарати^c</td> <td data-bbox="1198 1316 1982 1348">x^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="380 1348 1198 1380">Медичний огляд^d</td> <td data-bbox="1198 1348 1982 1380">x^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="380 1380 1198 1412">Забір крові для проведення серологічних досліджень</td> <td data-bbox="1198 1380 1982 1412">x</td> </tr> </tbody> </table>	Періоди дослідження	Проба крові	Момент часу дослідження (День дослідження)	День 1	Вікно візитів в межах дослідження ^a	Для суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні через 18 місяців після завершення курсу вакцинації у первинному дослідженні V72P10 (-30/+90 днів) ^a	Процедури, передбачені дослідженням		Форма інформованої згоди	x	Виключення/включення	x ^b	Медичний анамнез	x ^b	Раніше призначені/супутні лікарські препарати ^c	x ^b	Медичний огляд ^d	x ^b	Забір крові для проведення серологічних досліджень	x
Періоди дослідження	Проба крові																				
Момент часу дослідження (День дослідження)	День 1																				
Вікно візитів в межах дослідження ^a	Для суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні через 18 місяців після завершення курсу вакцинації у первинному дослідженні V72P10 (-30/+90 днів) ^a																				
Процедури, передбачені дослідженням																					
Форма інформованої згоди	x																				
Виключення/включення	x ^b																				
Медичний анамнез	x ^b																				
Раніше призначені/супутні лікарські препарати ^c	x ^b																				
Медичний огляд ^d	x ^b																				
Забір крові для проведення серологічних досліджень	x																				

Оцінка AEs та SAEs ^e	x									
Завершення дослідження	x									
<p>a. Застосовується до груп з 1 по 5; вікно візитів не застосовується для суб'єктів, які раніше не вакцинувалися (група 6)</p> <p>b. Виконується перед забором крові.</p> <p>c. Збирають раніше призначені/супутні медичні препарати/вакцини відповідно до Протоколу.</p> <p>d. Медичний огляд буде проводитися лікарем або дипломованим медичним працівником відповідно до національних нормативно-правових актів, зазначених у журналі зі списком відповідальних співробітників центра.</p> <p>e. Оцінюють побічні реакції (AEs) та серйозні побічні реакції (SAEs), які можуть бути пов'язані з процедурами дослідження (забір крові).</p>										
<p>Суб'єктам планувалося запропонувати доступну для придбання вакцину для профілактики гепатиту А, якщо вони не отримували цю вакцину до включення до дослідження. Цю вакцину вводили поза межами дослідження в будь-який час взяття проби крові. Усі проби оцінювали на персистенцію гуморальних імунних відповідей через 18 місяців після завершення курсу вакцинації у дослідженні V72P10, насамперед шляхом оцінки бактерицидності сироватки з використанням комплекменту людини (hSBA). Концентрації антитіл до вакцинного антигену 287-953 також визначали за допомогою ELISA (Імуноферментний аналіз). В якості компаратора слугували проби від суб'єктів, які раніше не вакцинувалися. Процедури для оцінки безпеки не проводилися, були зібрані лише дані про безпеку процедури забору крові. Загальна кількість включених суб'єктів підсумована в Таблиці 2-1.</p>										
<p>Таблиця 2-1: Огляд суб'єктів, запланованих та проаналізованих у групах вакцинації</p>										
	rMenB06	rMenB0	rMenB016	rMenB01	rMenB026	rMenB02	rMenB012	rMenB6	Не вакцинувалися	Всього
Заплановано (N)	125	250	125	250	125	250	375	125	150	1775
Включено (N)	49	95	53	102	57	106	153	51	151	817
MITT [N (%)]	49 (100%)	95 (100%)	53 (100%)	102 (100%)	57 (100%)	106 (100%)	153 (100%)	51 (100%)	151 (100%)	817 (100%)
Вибірка PP	47 (96%)	88 (93%)	53 (100%)	92 (90%)	53 (93%)	100 (94%)	148 (97%)	47 (92%)	151 (100%)	779 (95%)
Модифікована на вибірка PP	45 (92%)	82 (86%)	49 (92%)	85 (83%)	48 (84%)	93 (88%)	132 (86%)	42 (82%)	151 (100%)	727 (89%)
<p>Вибірка PP: Протокольна вибірка Модифікована вибірка PP: Модифікована протокольна вибірка</p>										
12. Головні критерії включення	<p>Суб'єкти, які брали участь і завершили курс вакцинації з дослідження V72P10, і які відповідали всім іншим критеріям включення до цього додаткового дослідження, мали право брати участь.</p>									

	Здорові суб'єкти, які ще не вакцинувалися, (визначені як суб'єкти, які ніколи не отримували вакцини гMenB+OMV NZ або інші експериментальні вакцини MenB) подібного віку до суб'єктів у групах вакцинації з V72P10 мали право на включення.
13. Досліджувані й лікарський засіб, спосіб застосування, дозування	Не застосовується, оскільки в цьому дослідженні не вводилася досліджувана вакцина.
14. Препарат порівняння, дози, спосіб застосування, дозування	Не застосовується
15. Супутня терапія	Н/З
<p>16. Критерії оцінки ефективності:</p> <p>Імуногенність:</p> <p>Персистенція бактерицидності сироватки з використанням сироватки людини як джерела екзогенного комплементу (hSBA) вимірювали відносно індикаторних штамів <i>N. meningitidis</i> серогрупи B H44/76, 5/99 та NZ98/254. Кожен з цих штамів вимірював hSBA, спрямований проти одного з основних бактерицидних антигенів, включених до вакцини MenB: штам H44/76 вимірював SBA проти 741 частини антигену 936-741, також відомого як варіант fHBP 1.1 (фактор Н-зв'язуючий білок); штам 5/99, вимірював SBA проти антигену 961c, також відомого як NadA (Нейссеріальний адгезин А); і штам NZ98/254 вимірював SBA проти PorA P1.4, імунодомінантного антигену в компоненті вакцини OMV NZ.</p> <p>Для додаткової характеристики імунної відповіді на вакцинні антигени 287-953 було проведено додаткове серологічне дослідження за допомогою ELISA.</p> <p><i>Кінцеві показники імуногенності:</i></p> <p>Через 18 місяців після завершення курсу вакцинації в дослідженні V72P10:</p> <ul style="list-style-type: none"> ° Відсоток суб'єктів з hSBA \geq 1:4. ° The hSBA geometric mean titers (GMTs). ° Співвідношення геометричних середніх (GMRs) щодо вихідних рівнів на місяці 0 та через місяць після останньої вакцинації гMenB+OMV NZ у дослідженні V72P10. 	

° Крім того, середні геометричні концентрації (GMCs) антитіл до вакцинного антигену 287-953.

17. Критерії оцінки безпеки

Безпека:

Були зведені лише дані щодо безпеки, пов'язані з процедурою дослідження (забір крові).

18. Статистичні методи

Немає статистичної нульової гіпотези, і аналізи імуногенності проводилися за допомогою описативних методів.

Для кожного з трьох індикаторних штамів менингококу В, для яких вимірювали hSBA, було обчислено відсоток суб'єктів з hSBA $\geq 1:4$ і пов'язаними з ними двосторонніми 95% довірчими інтервалами (CIs) за методом Клоппера-Пірсона.

GMTs і пов'язані з ними 95% CIs були розраховані для кожного штаму менингококу В шляхом потенціювання (основа 10) зважених середніх логарифмічних (основа 10) титрів та їх 95% CIs з двостороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) з факторами для групи вакцинації та центру.

Крім того, співвідношення груп rMenB+OMV NZ до контрольної групи з суб'єктами, які ще не вакцинувалися (наприклад, rMenB06 порівняно з групою суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, rMenB016 порівняно з групою суб'єктів, які раніше не вакцинувалися тощо) та пов'язані 95% CIs були розраховані з використанням ANOVA.

GMRs та пов'язані 95% CIs для груп rMenB+OMV NZ (тобто rMenB06, rMenB0, rMenB016, rMenB01, rMenB026, rMenB02, rMenB012 і rMenB6) були розраховані відносно місяця 0 та одного місяця після останньої вакцинації rMenB+OMV NZ у V72P10 порівняно з 18 місяцями після вакцинації за допомогою ANOVA.

GMCs рівнів антитіл ELISA до вакцинного антигену 287-953 розраховували так само, як описано для GMTs.

19. Демографічні характеристики досліджуваної вибірки (стать, вік, раса тощо)

Демографічні та вихідні характеристики віку, етнічної приналежності, ваги та зросту були збалансовані в усіх групах, які вакцинувалися вакциною MenB та які раніше не вакцинувалися. Середній вік включених суб'єктів становив $15,9 \pm 1,9$ року. Відсоток жінок був вищим у наступних групах з первинного дослідження V72P10, тоді як вищий відсоток (60%) чоловіків був включений до групи, яка ще не вакцинувалася (Таблиця 11.2-1).

Таблиця 11.2-1: Демографічні та інші вихідні характеристики – Вибірка суб'єктів, включених у дослідження

	rMenB06 N=49	rMenB0 N=95	rMenB016 N=53	rMenB01 N=102	rMenB026 N=57	rMenB02 N=106	rMenB012 N=153	rMenB6 N=51	Не вакцин увалися N=151	Всього N = 817
Вік (років):	16,2 \pm 1,9	16,0 \pm 2,0	16,2 \pm 2,1	16,1 \pm 1,9	15,6 \pm 1,9	15,9 \pm 1,8	15,9 \pm 1,9	16,0 \pm 1,9	15,6 \pm 1,7	15,9 \pm 1,9
Стать:										
Чоловіча	19(39%)	42(44%)	20(38%)	45(44%)	19(33%)	45(42%)	57(37%)	18(35%)	90(60%)	355(43%)
Жіноча	30(61%)	53(56%)	33(62%)	57(56%)	38(67%)	61(58%)	96(63%)	33(65%)	61(40%)	462(57%)
Раса:										
Азіат	0	0	0	0	0	0	1(<1%)	0	0	1(<1%)
Латиноамериканець	49(100%)	95(100%)	53(100%)	102(100%)	57(100%)	106(100%)	151(99%)	51(100%)	150(99%)	814(100%)

	Інше	0	0	0	0	0	0	1(<1%)	0	1(<1%)	2(<1%)
	Вага (кг):	63,92±10,77	62,23±11,39	61,38±12,46	62,94±13,07	58,96±9,95	61,78±11,13	63,24±12,61	62,70±13,42	62,72±12,27	62,39±12,05
	Зріст (см):	164,4±7,8	163,5±9,0	162,3±8,8	162,7±8,9	162,2±7,6	163,7±9,1	163,2±7,7	163,7±7,8	165,3±8,8	163,6±8,5
	Відповідали критеріям протоколу:										
	Так	49(100%)	95(100%)	53(100%)	100(98%)	57(100%)	106(100%)	153(100%)	51(100%)	151(100%)	815(100%)
	Ні	0	0	0	2(2%)	0	0	0	0	0	2(<1%)
	Категорійні параметри: N (%), некатегорійні параметри: Значення ± стандартне відхилення										
20. Результати щодо ефективності	Результати щодо імуногенності										
	<ul style="list-style-type: none"> Загалом 817 суб'єктів (666 суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні з V72P10 та 151 суб'єкт, який раніше не вакцинувався) були включені до цього дослідження для оцінки 18-місячної персистенції антитіл після завершення курсу вакцинації у первинному дослідженні V72P10. Усі включені суб'єкти завершили дослідження (Таблиця 10.1-1). 										
	Таблиця 10.1-1: Резюме завершення дослідження у суб'єктів у віці від 13 до 19 років 18 місяців після вакцинації на місяці-6 – Вибірка суб'єктів, включених у дослідження										
	Кількість (Відсоток суб'єктів)										
		rMenB06	rMenB0	rMenB016	rMenB0 1	rMenB026	rMenB02	rMenB012	rMenB6	Не вакцинувалися	
	Включено (N)	49	95	53	102	57	106	153	51	151	
	Завершили протокол	49 (100%)	95 (100%)	53 (100%)	102 (100%)	57 (100%)	106 (100%)	153 (100%)	51 (100%)	151 (100%)	
Достроково припинили участь у дослідженні	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	<ul style="list-style-type: none"> Демографічні та вихідні характеристики були подібними в групах вакцинації як у вибірці МІТТ, так і в вибірці РР (Таблиця 11.2-1) 										
	<i>Відсоток суб'єктів з hSBA ≥ 1:4:</i>										
	<ul style="list-style-type: none"> Через 18 місяців після останньої вакцинації/введення в первинному дослідженні V72P10: <ul style="list-style-type: none"> У порівнянні з групою, яка ще не вакцинувалася, значно вищий відсоток суб'єктів, вакцинованих rMenB+OMV NZ у дослідженні V72P10, показав hSBA ≥ 1:4 у всіх групах проти всіх трьох штамів (Таблиця 2-3). 										

Таблиця 2-3: Кількість (у відсотках) (95% CI) суб'єктів з hSBA \geq 1:4 через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10 та у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, за штамом – Вибірка МІТТ

	rMenB 06	rMenB 0	rMenB 016	rMenB 01	rMenB 026	rMenB 02	rMenB 012	rMen B6	Не вакцинува лися
44/76 SL	N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	41 (84%) (70-93)	69 (73%) (63-81)	49 (92%) (82-98)	84 (82%) (74-89)	49 (86%) (74-94)	86 (81%) (72-88)	127 (83%) (76-89)	37 (73%) (58-84)
5/99	N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	46 (94%) (83-99)	62 (65%) (55-75)	52 (98%) (90-100)	95 (93%) (86-97)	57 (100%) (94-100)	101 (95%) (89-98)	147 (96%) (92-99)	37 (73%) (58-84)
NZ 98/254	N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	42 (86%) (73-94)	59 (62%) (52-72)	52 (98%) (90-100)	76 (75%) (65-83)	55 (96%) (88-100)	80 (75%) (66-83)	131 (86%) (79-91)	31 (61%) (46-74)

- Відсоток суб'єктів з hSBA \geq 1:4 був вищим у групах, які отримали дві та три дози вакцини rMenB+OMV NZ у V72P10, порівняно з групою з одноразовою дозою вакцини проти всіх трьох штамів (Таблиця 2-3).
- Зниження відсотка суб'єктів з hSBA \geq 1:4 через місяць після останньої часової точки вакцинації rMenB+OMV NZ у дослідженні V72P10 було найвищим у групах із схемою вакцинації з однією дозою (rMenB0 та rMenB6). У всіх групах вакцинації відсоток суб'єктів був вищим порівняно з вихідним рівнем проти всіх трьох штамів (Таблиця 11.4.1.1-2).

Таблиця 11.4.1.1-2: Кількість (у відсотках) (95% CI) суб'єктів з hSBA \geq 1:4, після вакцинації у дослідженні V72P10 та через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у V72P10, за штамом – Вибірка МІТТ

	rMenB06	rMenB0	rMenB016	rMenB01	rMenB026	rMenB02	rMenB012	rMenB6	Не вакцинува лися	
44/76 SL	N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151	
	Вихідний рівень	15 (31%) (18-45)	38 (40%) (30-51)	21 (40%) (26-54)	33 (32%) (23-42)	18 (32%) (20-45)	43 (41%) (31-51)	67 (44%) (36-52)	24 (47%) (33-62)	Н/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB	49 (100%) (93-100)	88 (93%) (85-97)	53 (100%) (93-100)	102 (100%) (96-100)	57 (100%) (94-100)	106 (100%) (97-100)	153 (100%) (98-100)	48 (94%) (84-99)	Н/3
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	41 (84%) (70-93)	69 (73%) (63-81)	49 (92%) (82-98)	84 (82%) (74-89)	49 (86%) (74-94)	86 (81%) (72-88)	127 (83%) (76-89)	37 (73%) (58-84)	76 (50%) (42-59)

		N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151
5/99	Вихідний рівень	11 (22%) (12-37)	31 (33%) (23-43)	15 (28%) (17-42)	27 (26%) (18-36)	12 (21%) (11-34)	32 (30%) (22-40)	52 (34%) (27-42)	17 (33%) (21-48)	H/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB	48 (98%) (89-100)	91 (96%) (90-99)	53 (100%) (93-100)	102 (100%) (96-100)	57 (100%) (94-100)	106 (100%) (97-100)	153 (100%) (98-100)	45 (88%) (76-96)	H/3
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	46 (94%) (83-99)	62 (65%) (55-75)	52 (98%) (90-100)	95 (93%) (86-97)	57 (100%) (94-100)	101 (95%) (89-98)	147 (96%) (92-99)	37 (73%) (58-84)	38 (25%) (18-33)
NZ 98/254	Вихідний рівень	14 (29%) (17-43)	29 (31%) (21-41)	17 (32%) (20-46)	24 (24%) (16-33)	12 (21%) (11-34)	32 (30%) (22-40)	45 (30%) (22-38) N=152	15 (29%) (17-44)	H/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB	49 (100%) (93-100)	89 (94%) (87-98)	53 (100%) (93-100)	102 (100%) (96-100)	56 (98%) (91-100)	106 (100%) (97-100)	151 (99%) (96-100)	47 (92%) (81-98)	H/3
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	42 (86%) (73-94)	59 (62%) (52-72)	52 (98%) (90-100)	76 (75%) (65-83)	55 (96%) (88-100)	80 (75%) (66-83)	131 (86%) (79-91)	31 (61%) (46-74)	60 (40%) (32-48)
H/3: Не застосовується										
<ul style="list-style-type: none"> - Серед груп вакцинації із двома та трьома дозами, відсоток суб'єктів із персистуючим hSBA >1:4, як правило, був вищим у групах із коротшим періодом подальшого спостереження (18 місяців у групах rMenB06, rMenB016 та rMenB026), ніж у групах із довшим періодом подальшого спостереження (22–23 місяці у групах rMenB01, rMenB02 та rMenB012) (Таблиця 2-3). <p><i>GMTs hSBA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> □ Через 18 місяців після останньої вакцинації/введення в первинному дослідженні V72P10: <ul style="list-style-type: none"> - GMTs у всіх групах, вакцинованих rMenB+OMV NZ у V72P10, були значно вищими порівняно з групою, яка не вакцинувалася проти всіх трьох еталонних штамів (Таблиця 2-4). <p>Таблиця 2-4: Середні геометричні титри hSBA через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10 та у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, за штамом – Вибірка МІТТ</p>										
		rMenB06	rMenB0	rMenB016	rMenB01	rMenB026	rMenB02	rMenB012	rMenB6	Не вакцинувалися
		N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151
44/76 SL	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	27 (16-45)	16 (11-23)	50 (30-83)	29 (20-42)	44 (27-73)	34 (24-49)	42 (31-56)	19 (12-32)	4,52 (3,52-5,82)

5/99	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	N=49 65 (43-98)	N=95 7,1 (5,24-9,6)	N=53 121 (82-180)	N=102 40 (30-54)	N=57 100 (68-146)	N=106 43 (33-58)	N=153 73 (57-92)	N=51 9,85 (6,57-15)	N=151 2,13 (1,73-2,63)
	NZ 98/254	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	N=49 27 (17-43)	N=95 8,71 (6,12-12)	N=53 42 (26-66)	N=102 17 (12-24)	N=57 41 (26-64)	N=106 19 (14-27)	N=153 23 (18-31)	N=51 9,16 (5,71-15)
- GMTs були вищими в групах вакцинації з двома і трьома дозами rMenB+OMV NZ за схемою вакцинації порівняно з групами зі схемою вакцинації з однією дозою для всіх штамів (Таблиця 11.4.1.2-2).										
Таблиця 11.4.1.2-2: Середні геометричні титри hSBA та співвідношення геометричних середніх (95% CI), після вакцинації у дослідженні V72P10 та через 18 місяців після вакцинації на місяці-6, за штамом – Вибірка МІТТ										
44/76 SL		rMenB06	rMenB0	rMenB016	rMenB0 1	rMenB026	rMenB02	rMenB012	rMenB6	Не вакцинувалися
		N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151
	Вихідний рівень (GMT)	2,83 (1,85-4,31)	3,75 (2,75-5,12)	3,56 (2,37-5,34)	2,74 (2,04-3,68)	2,76 (1,86-4,1)	3,24 (2,43-4,34)	3,86 (3,02-4,93)	4,33 (2,86-6,56)	H/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB (GMT)	227 (161-320)	47 (36-60)	316 (227-439)	189 (149-241)	265 (192-365)	227 (179-287)	253 (208-309)	62 (44-86)	H/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB до вихідного рівня (GMR)	80 (53-122)	12 (9,18-17)	89 (60-133)	69 (52-92)	96 (65-141)	70 (52-93)	66 (52-83)	14 (9,47-21)	H/3
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 (GMT)	27 (16-45)	16 (11-23)	50 (30-83)	29 (20-42)	44 (27-73)	34 (24-49)	42 (31-56)	19 (12-32)	4,52 (3,52-5,82)
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 до вихідного рівня (GMR)	9,51 (5,93-15)	4,26 (3,01-6,03)	14 (8,95-22)	11 (7,6-15)	16 (10-25)	11 (7,67-15)	11 (8,2-14)	4,46 (2,8-7,11)	H/3
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 до 1 місяця після останньої вакцинації MenB (GMR)	0,12 (0,077-0,18)	0,34 (0,25-0,47)	0,16 (0,1-0,24)	0,15 (0,11-0,21)	0,17 (0,11-0,25)	0,15 (0,11-0,21)	0,16 (0,13-0,21)	0,31 (0,2-0,48)	H/3
	5/9	N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151

	Вихідний рівень (GMT)	2,31 (1,62-3,3)	2,65 (2,04-3,44)	2,55 (1,81-3,6)	2,22 (1,73-2,85)	1,72 (1,23-2,39)	2,36 (1,84-3,01)	2,63 (2,14-3,23)	2,67 (1,88-3,79)	H/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB (GMT)	802 (574-1121)	63 (49-81)	1181 (856-1630)	445 (352-562)	1105 (808-1510)	727 (577-916)	605 (499-735)	68 (49-94)	H/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB до вихідного рівня (GMR)	347 (223-541)	24 (17-33)	462 (301-709)	200 (147-273)	644 (425-976)	309 (227-419)	230 (178-298)	25 (16-39)	H/3
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 (GMT)	65 (43-98)	7,1 (5,24-9,6)	121 (82-180)	40 (30-54)	100 (68-146)	43 (33-58)	73 (57-92)	9,85 (6,57-15)	2,13 (1,73-2,63)
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 до вихідного рівня (GMR)	28 (18-44)	2,68 (1,94-3,7)	47 (31-73)	18 (13-25)	58 (38-87)	18 (14-25)	28 (21-36)	3,69 (2,39-5,7)	H/3
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 до 1 місяця після останньої вакцинації MenB (GMR)	0,081 (0,055-0,12)	0,11 (0,085-0,15)	0,1 (0,071-0,15)	0,091 (0,07-0,12)	0,09 (0,063-0,13)	0,06 (0,046-0,078)	0,12 (0,096-0,15)	0,15 (0,1-0,21)	H/3
NZ98/254		N=49	N=95	N=53	N=102	N=57	N=106	N=153	N=51	N=151
	Вихідний рівень (GMT)	2,66 (1,8-3,92)	2,65 (1,99-3,53)	3,68 (2,53-5,35)	2,15 (1,63-2,82)	2,15 (1,5-3,1)	2,63 (2,01-3,44)	2,75 (2,19-3,44)	2,68 (1,82-3,93)	H/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB (GMT)	154 (107-221)	33 (25-43)	174 (123-248)	78 (60-100)	170 (121-238)	115 (89-148)	129 (105-160)	43 (30-62)	H/3
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB до вихідного рівня (GMR)	58 (39-87)	12 (9,22-17)	47 (32-70)	36 (27-48)	79 (54-115)	44 (33-58)	47 (37-60)	16 (11-24)	H/3
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 (GMT)	27 (17-43)	8,71 (6,12-12)	42 (26-66)	17 (12-24)	41 (26-64)	19 (14-27)	23 (18-31)	9,16 (5,71-15)	3,23 (2,52-4,14)
	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 до вихідного рівня (GMR)	10 (6,62-15)	3,29 (2,41-4,5)	11 (7,57-17)	7,93 (5,89-11)	19 (13-28)	7,37 (5,5-9,88)	8,42 (6,59-11)	3,43 (2,25-5,2)	H/3

Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 до 1 місяця після останньої вакцинації MenB (GMR)	0,17 (0,12-0,26)	0,27 (0,2-0,35)	0,24 (0,16-0,35)	0,22 (0,17-0,29)	0,24 (0,17-0,35)	0,17 (0,13-0,22)	0,18 (0,14-0,23)	0,21 (0,14-0,31)	N/3																				
N/3: Не застосовується																													
<ul style="list-style-type: none"> - Зниження GMTs за місяць після останньої вакцинації rMenB+OMV NZ у дослідженні V72P10 було найвищим у групах із однією дозою (rMenB0 і rMenB6) за схемою вакцинації проти всіх трьох штамів (Таблиця 11.4.1.2-2). - Серед груп вакцинації зі схемою введення двох і трьох доз, персистуючі GMTs hSBA, як правило, були вищими в групах із коротшим періодом подальшого спостереження (18 місяців у групах rMenB06, rMenB016 і rMenB026), ніж у групах із довшим періодом подальшого спостереження (22-23 місяці в групах rMenB01, rMenB02 і rMenB012) (Таблиця 2-4). <p><i>GMCs (ELISA):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10 GMCs антитіл, специфічних до рекомбінантного антигену 287-953, виміряні за допомогою ELISA, <ul style="list-style-type: none"> - були вищими у всіх групах вакцинації порівняно з групою, яка ще не вакцинувалася (Таблиця 2-5). - GMCs були вищими в групах зі схемою введення трьох (rMenB016, rMenB026 і rMenB012) і двох доз (rMenB01, rMenB02 і rMenB06) вакцинації порівняно з групами з введенням одноразової дози (rMenB0, rMenB6) (Таблиця 2-5). <p>Таблиця 2-5: Середні геометричні концентрації (GMCs) проти антигену 287-953 через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10 та у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися – Вибірка МІТТ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rMenB06 N=35</th> <th>rMenB0 N=34</th> <th>rMenB0 16 N=35</th> <th>rMenB0 1 N=35</th> <th>rMenB026 N=35</th> <th>rMenB02 N=35</th> <th>rMenB012 N=35</th> <th>rMenB6 N=34</th> <th>Не вакцинувал ися N=35</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10</td> <td>272 (186-397)</td> <td>55 (37-82)</td> <td>555 (376-818)</td> <td>217 (148-319)</td> <td>490 (333-721)</td> <td>150 (101-221)</td> <td>175 (119-256)</td> <td>59 (40-88)</td> <td>24 (20-27)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Аналіз у підгрупах (стратифікований за вихідним рівнем hSBA <1:4 і ≥1:4):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Загальна персистенція антитіл була вищою в підгрупі з вихідними титрами ≥ 1:4 у всіх групах вакцинації проти всіх трьох штамів (Таблиця 11.4.2.8-1 і Таблиця 11.4.2.8-2). 											rMenB06 N=35	rMenB0 N=34	rMenB0 16 N=35	rMenB0 1 N=35	rMenB026 N=35	rMenB02 N=35	rMenB012 N=35	rMenB6 N=34	Не вакцинувал ися N=35	Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	272 (186-397)	55 (37-82)	555 (376-818)	217 (148-319)	490 (333-721)	150 (101-221)	175 (119-256)	59 (40-88)	24 (20-27)
	rMenB06 N=35	rMenB0 N=34	rMenB0 16 N=35	rMenB0 1 N=35	rMenB026 N=35	rMenB02 N=35	rMenB012 N=35	rMenB6 N=34	Не вакцинувал ися N=35																				
Через 18 місяців після останньої вакцинації у дослідженні V72P10	272 (186-397)	55 (37-82)	555 (376-818)	217 (148-319)	490 (333-721)	150 (101-221)	175 (119-256)	59 (40-88)	24 (20-27)																				

Таблиця 11.4.2.8-1: Відсоток суб'єктів з hSBA ≥ 1:4, через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10, підгрупа за вихідним hSBA < 1:4 або ≥ 1:4 - Вибірка МІТТ

	rMenB06		rMenB0		rMenB016		rMenB01		rMenB026		rMenB02		rMenB012		rMenB6		
	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	
	N=34	N=15	N=57	N=38	N=32	N=21	N=69	N=33	N=39	N=18	N=63	N=43	N=86	N=67	N=27	N=24	
44/76-SL	Вихідний рівень	0% (0-10)	100% (78-100)	0% (0-6)	100% (91-100)	0% (0-11)	100% (84-100)	0% (0-5)	100% (89-100)	0% (0-9)	100% (81-100)	0% (0-6)	100% (92-100)	0% (0-4)	67 (100%) (95-100)	0% (0-13)	100% (86-100)
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB	100% (90-100)	100% (78-100)	88% (76-95)	100% (91-100)	100% (89-100)	100% (84-100)	100% (95-100)	100% (89-100)	100% (91-100)	100% (81-100)	100% (94-100)	100% (92-100)	100% (100)	100% (95-100)	89% (71-98)	100% (86-100)
	Через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10	76% (59-89)	100% (78-100)	54% (41-68)	100% (91-100)	88% (71-96)	100% (84-100)	75% (64-85)	97% (84-100)	82% (66-92)	94% (73-100)	71% (59-82)	95% (84-99)	71% (60-80)	99% (92-100)	56% (35-75)	92% (73-99)
5/99	Вихідний рівень	0% (0-9)	100% (72-100)	0% (0-6)	100% (89-100)	0% (0-9)	100% (78-100)	0% (0-5)	100% (87-100)	0% (0-8)	100% (74-100)	0% (0-5)	100% (89-100)	0% (0-4)	100% (93-100)	0% (0-10)	100% (80-100)
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB	97% (86-100)	100% (72-100)	95% (87-99)	97% (83-100)	100% (91-100)	100% (78-100)	100% (95-100)	100% (87-100)	100% (92-100)	100% (74-100)	100% (95-100)	100% (89-100)	100% (100)	100% (93-100)	88% (73-97)	88% (64-99)
	Через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10	92% (79-98)	100% (72-100)	53% (40-66)	90% (74-98)	97% (86-100)	100% (78-100)	91% (82-96)	100% (87-100)	100% (92-100)	100% (74-100)	95% (87-99)	97% (84-100)	94% (88-98)	100% (93-100)	65% (46-80)	88% (64-99)
NZ98/254	Вихідний рівень	0% (0-10)	100% (77-100)	0% (0-5)	100% (88-100)	0% (0-10)	100% (80-100)	0% (0-5)	100% (86-100)	0% (0-8)	100% (74-100)	0% (0-5)	100% (89-100)	0% (0-3)	100% (92-100)	0% (0-10)	100% (78-100)
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB	100% (90-100)	100% (77-100)	91% (81-97)	100% (88-100)	100% (90-100)	100% (80-100)	100% (95-100)	100% (86-100)	98% (88-100)	100% (74-100)	100% (95-100)	100% (89-100)	99% (100)	100% (92-100)	89% (74-97)	100% (78-100)
	Через 18 місяців після вакцинації на місяці-6	83% (66-93)	93% (66-100)	45% (33-58)	100% (88-100)	97% (85-100)	100% (80-100)	67% (55-77)	100% (86-100)	96% (85-99)	100% (74-100)	66% (54-77)	97% (84-100)	80% (72-87)	98% (88-100)	44% (28-62)	100% (78-100)

	у дослідженні V72P10							
<p>- Групи, яким вводили три та дві дози (rMenB016 і rMenB026, rMenB012, rMenB06, rMenB01, rMenB02), показали хорошу персистенцію в обох підгрупах (вихідний рівень hSBA $\geq 1:4$ і $<1:4$) проти всіх трьох штамів (Таблиця 11.4.2.8-1 і Таблиця 11.4.2.8-2).</p>								

Таблиця 11.4.2.8-2: Середні геометричні титри hSBA та GMRs, через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10, підгрупа за вихідним hSBA < 1:4 або \geq 1:4 – Вибірка МІТТ

	rMenB06		rMenB0		rMenB016		rMenB01		rMenB026		rMenB02		rMenB012		rMenB6		
	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	<1:4	≥1:4	
	N=34	N=15	N=57	N=38	N=32	N=21	N=69	N=33	N=39	N=18	N=63	N=43	N=86	N=67	N=27	N=24	
44/76-SL	Вихідний рівень (GMT)	1,16 (1,03 - 1,3)	20 (12-34)	1,22 (1,11 - 1,33)	18 (13-26)	1,11 (0,99 - 1,25)	20 (13-32)	1,12 (1,03 - 1,21)	17 (12-25)	1,13 (1,01 - 1,25)	20 (12-33)	1,12 (1,03 - 1,22)	15 (11-21)	1,15 (1,07-1,23)	18 (14-23)	1,13 (0,99-1,28)	19 (12-30)
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB (GMT)	221 (151-322)	248 (142-433)	22 (16-30)	135 (94-194)	282 (191-416)	369 (230-594)	149 (114-194)	304 (208-445)	211 (148-301)	446 (267-745)	162 (123-215)	346 (246-487)	168 (132-214)	420 (319-552)	29 (19-44)	147 (94-229)
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB / Вихідний рівень (GMR)	191 (130-279)	12 (6,53 - 24)	18 (13-24)	7,41 (4,89 - 11)	254 (172-376)	18 (10-32)	133 (102-174)	18 (11-28)	187 (131-268)	22 (12-40)	145 (109-192)	23 (16-35)	147 (115-187)	24 (17-33)	25 (17-39)	7,63 (4,5 - 13)
	Через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10 (GMT)	19 (10-35)	54 (28-106)	6,67 (4,12 - 11)	59 (38-91)	25 (14-48)	152 (86-268)	15 (9,89 - 23)	115 (73-182)	29 (17-52)	121 (65-223)	17 (11-26)	98 (65-147)	18 (12-27)	127 (91-176)	7,17 (3,61-14)	58 (34-98)
	Через 18 місяців після Вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10/ Вихідний рівень (GMR)	16 (8,81 - 30)	2,75 (1,38 - 5,46)	5,47 (3,39 - 8,84)	3,23 (2,08 - 5,03)	23 (12-43)	7,46 (4,16 - 13)	14 (8,87 - 21)	6,71 (4,2-11)	26 (15-46)	5,95 (3,17 - 11)	15 (9,47 - 23)	6,58 (4,33 - 10)	16 (11-23)	7,15 (5,11 - 10)	6,36 (3,21-13)	3,01 (1,7 - 4-5,19)
		N=38	N=11	N=64	N=31	N=38	N=15	N=75	N=27	N=45	N=12	N=74	N=32	N=10	N=52	N=34	N=17
	5/99	Вихідний рівень (GMT)	1,3 (1,18 - 1,44)	14 (7,36 - 26)	1,1 (1,02 - 1,19)	13 (8,87 - 19)	1,08 (0,98 - 1,19)	20 (11-34)	1,12 (1,04 - 1,2)	13 (8,57 - 19)	1,03 (0,94 - 1,13)	11 (5,74 - 19)	1,09 (1,01 - 1,17)	12 (8,38 - 18)	1,15 (1,08-1,23)	12 (8,57 - 16)	1,14 (1,03-1,27)

	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB (GMT)	858 (597-1233)	689 (319-1489)	49 (37-66)	105 (66-168)	1121 (780-1613)	1374 (713-2650)	415 (320-539)	514 (315-840)	1160 (830-1620)	900 (429-1890)	703 (540-915)	745 (472-1174)	541 (430-679)	752 (525-1078)	46 (31-67)	152 (82-283)
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB / Вихідний рівень (GMR)	660 (457-954)	50 (20-123)	45 (34-60)	8,05 (4,64 - 14)	1040 (720-1504)	70 (32-152)	371 (284-483)	40 (22-71)	1122 (799-1574)	85 (36-204)	644 (493-842)	61 (36-104)	469 (372-591)	65 (43-100)	40 (27-59)	12 (5,7 3-25)
	Через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10 (GMT)	53 (34-83)	137 (61-309)	3,91 (2,75 5,57)	22 (14-36)	89 (57-140)	259 (129-518)	34 (25-48)	57 (34-95)	85 (56-128)	176 (80-384)	33 (24-46)	72 (45-117)	53 (40-71)	130 (89-190)	5,3 (3,28-8,57)	31 (16-60)
	Через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10/ до вихідного рівня (GMR)	41 (26-64)	9,87 (4,22 - 23)	3,56 (2,48 5,09)	1,7 (1,02 2,85)	83 (52-130)	13 (6,38 -27)	31 (22-43)	4,41 (2,56 7,57)	82 (54-124)	17 (7,32 - 38)	31 (22-43)	5,94 (3,6-9,82)	46 (35-61)	11 (7,56 - 17)	4,63 (2,84-7,53)	2,43 (1,2 3-4,8)
NZ98/254	Вихідний рівень (GMT)	N=35 1,2 (1,08 1,32)	N=14 15 (8,6-27)	N=66 1,1 (1,02 1,18)	N=29 17 (11-25)	N=36 1,13 (1,03 1,25)	N=17 38 (22-64)	N=78 1,14 (1,07 1,22)	N=24 14 (9,16 -22)	N=45 1,15 (1,05 1,26)	N=12 18 (9,83 - 34)	N=74 1,12 (1,04 - 1,2)	N=32 17 (12-25)	N=10 7 1,1 (1,04-1,16)	N=45 20 (14-27)	N=36 1,04 (0,94-1,15)	N= 15 21 (12-37)
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB (GMT)	121 (82-181)	293 (154-558)	20 (15-27)	96 (61-152)	116 (79-172)	429 (237-774)	56 (43-73)	213 (130-349)	144 (101-206)	329 (163-661)	91 (69-120)	192 (125-295)	99 (78-125)	238 (166-343)	28 (19-41)	140 (75-262)
	Через 1 місяць після останньої вакцинації MenB	102 (68-151)	19 (9,59 - 39)	18 (13-24)	5,71 (3,48 9,38)	103 (69-152)	11 (5,98 - 21)	49 (37-64)	15 (8,82 - 26)	126 (88-179)	18 (8,45 - 38)	81 (62-107)	11 (6,99 - 18)	90 (71-114)	12 (8,13 - 18)	26 (18-39)	6,59 (3,3 4-13)

	/ Вихідний рівень (GMR)																
	Через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10 (GMT)	16	86	4,24	42	21	192	9,93	93	33	92	12	59	14	73	3,91	72
		(9,81 -27)	(42-176)	(2,91 6,18)	(25-69)	(12-34)	(99-372)	(7,06 -14)	(54-161)	(21-52)	(42-202)	(8,19 -17)	(37-96)	(10-19)	(48-109)	(2,37-6,48)	(36-145)
	Через 18 місяців після вакцинації на місяці-6 у дослідженні V72P10/ до вихідного рівня (GMR)	14	5,63	3,86	2,48	18	5,08	8,7	6,55	29	5,05	10	3,44	13	3,67	3,76	3,38
		(8,25-23)	(2,81-11)	(2,66-5,6)	(1,51-4,07)	(11-30)	(2,68-9,62)	(6,2-12)	(3,84-11)	(18-45)	(2,37-11)	(7,36-15)	(2,16-5,47)	(9,41-17)	(2,48-5,44)	(2,28-6,18)	(1,71-6,66)
	<p>- У групах зі схемою вакцинації з одноразовою дозою (rMenB0, rMenB6) підгрупа з вихідним рівнем hSBA<1:4 показала низьку персистенцію антитіл (Таблиця 11.4.2.8-1 та Таблиця 11.4.2.8-2).</p> <p>На закінчення можна сказати, що сильна гуморальна імунна відповідь проти трьох вакцинних антигенів (антиген 741 [fHBP], 961c [NadA] і OMV NZ [PorA P1.4]) зберігалася у суб'єктів навіть через 18-24 місяці після вакцинації rMenB+OMV NZ у всіх групах вакцинації, порівняно з суб'єктами, які раніше не вакцинувалися. Усі групи вакцинації з введенням двох і трьох доз вакцинації rMenB+OMV NZ показали значно вищу персистенцію порівняно з групами зі схемою вакцинації з одноразовою дозою проти всіх трьох штамів.</p>																
21. Оцінки профілю безпеки	Не застосовується																
22. Висновок (резюме)	<p>Це відкрите додаткове дослідження фази 2b/3 було розроблено для оцінки персистенції імуногенності вакцини rMenB+OMV NZ через 18-24 місяці після завершення курсу вакцинації у первинному дослідженні V72P10. У цьому додатковому дослідженні не було введено жодної досліджуваної вакцини. Персистенцію антитіл після 18 місяців після завершення вакцинації у первинному дослідженні оцінювали у восьми групах вакцинації з введенням однієї, двох або трьох доз rMenB+OMV NZ, що вводилися за різними схемами. Персистенцію бактеріцидної відповіді порівнювали з такою у суб'єктів, які ще не вакцинувалися, того ж віку.</p> <p>Дослідження продемонструвало хорошу персистенцію імуногенності у суб'єктів навіть через 18-24 місяці після останньої дози вакцини rMenB+OMV NZ у дослідженні V72P10 проти трьох еталонних антигенних штамів (44/76-SL, 5/99 і NZ98/254) <i>N. meningitidis</i>, незалежно від схеми вакцинації порівняно з суб'єктами, які раніше не вакцинувалися. У групах вакцинованих rMenB+OMV NZ hSBA \geq 1:4 зберігалася у 73%-92% суб'єктів проти штаму 44/76-SL, у 65-100% суб'єктів проти штаму 5/99 і у 61-96% суб'єктів проти штаму NZ98/254. У групі, яка ще не вакцинувалася, 50% суб'єктів показали hSBA > 1:4 проти штаму 44/76-SL, 25% проти штаму 5/99 і 40% проти штаму NZ98/254 (Таблиця 2-3).</p>																

Слід зазначити, що часовий інтервал персистенції від останньої вакцинації rMenB + OMV NZ у дослідженні V72P10 до часової точки 18 місяця у цьому додатковому дослідженні різниться у різних групах вакцинації. Для груп, які отримували rMenB+OMV NZ на місяці-6 у дослідженні V72P10, інтервал був меншим (18 місяців) порівняно з групами, які отримували плацебо на місяці-6 (22-24 місяці) (Таблиця 11.4.1-1). Групи з введенням двох та трьох доз з періодом подальшого спостереження 18 місяців (rMenB016, rMenB026, rMenB06) показали вищу персистенцію антитіл, ніж групи з періодом подальшого спостереження від 22 до 24 місяців (rMenB012, rMenB01 та rMenB02).

Таблиця 11.4.1-1: Резюме часового інтервалу персистенції від останньої дози вакцини rMenB+OMV NZ у дослідженні V72P10 – Вибірка суб'єктів, включених у дослідження

	rMenB 06 N=49	rMenB 0 N=95	rMenB 016 N=53	rMenB 01 N=102	rMenB 026 N=57	rMenB 02 N=106	rMenB 012 N=153	rMenB6 N=51
Інтервал персистенції після останньої вакцинації rMenB+ OMV NZ у дослідженні V72P10	18,33± 1,34 місяці	24,08± 1,52 місяці	18,42± 1,29 місяці	23,31± 1,57 місяці	18,39± 1,39 місяці	22,29± 1,43 місяці	22,55± 1,33 місяці	18,36± 1,42 місяці

Загалом, групи з введенням трьох доз (rMenB016, rMenB026, rMenB012) і групи з введенням двох доз (rMenB06, rMenB01, rMenB02) показали більш сильнішу персистенцію бактерицидної відповіді порівняно з групами з введенням одноразової дози (rMenB0, rMenB6). Незалежно від тривалості попередньої вакцинації rMenB+OMV NZ (тривалість 24 місяці для rMenB0 і 18 місяців для rMenB6), групи з введенням одноразової дози показали низьку персистенцію у часовій точці 18 місяця.

Групи з введенням трьох та двох доз показали хорошу персистенцію бактерицидної гуморальної імунної відповіді у суб'єктів із вихідним hSBA $\geq 1:4$ та без нього, як видно з відсотка суб'єктів з hSBA $\geq 1:4$ і hSBA GMTs через 18 місяців після схеми вакцинації у дослідженні V72P10 (Таблиця 11.4.2.8-1; Таблиця 11.4.2.8-2).

Загалом, результати дослідження демонструють персистенцію імуногенності вакцини rMenB+OMV NZ навіть через 18-24

Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)

Підпис

Ім'я та прізвище



КЕРІВНИК ВІДАІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ОКСАНА ШВЕЦЬ

Звіт про клінічне випробування №3

1. Назва лікарського засобу (номер ліцензії за наявності)	Бексеро Вакцина для профілактики менінгококової інфекції, що викликається серогрупою В (виготовлена за рекомбінантною ДНК технологією, адсорбована)
2. Заявник	ГлаксоСмітКляйн Експорт Лімітед., Велика Британія (уповноважений представник заявника - ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»)
3. Виробник	ГлаксоСмітКляйн Вакцини С.Р.Л., Італія
4. Проведені випробування	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні обґрунтуйте, якщо ні
4.1. Тип лікарського засобу, щодо якого відбулося або планувалося проведення реєстрації	медичний імунобіологічний препарат
5. Повна назва КВ, код КВ	Відкрите, багатоцентрове, додаткове дослідження фази 3 для оцінки персистенції і відповіді антитіл на третю або п'яту дозу Менінгококової рекомбінантної вакцини серогрупи В компанії Novartis у 4-річних дітей, які раніше брали участь у дослідженні V72P12E2 (подовження дослідження V72P12E1)
6. Фаза КВ	Фаза III
7. Період КВ	Від: Включення у дослідження першого суб'єкта: 14 листопада 2012 р. до: Завершення дослідження останнім суб'єктом: 28 жовтня 2013 р.
8. Країни, де знаходяться центри КВ, у яких проводилося КВ	4 центри зі Сполученого Королівства; 4 центри з Італії; 4 центри з Іспанії; 19 центрів з Чехії
9. Кількість суб'єктів	Запланована: 1704; Фактична: 620
10. Основна мета та	Мета оцінки імуногенності:

<p>вторинні цілі KB</p>	<p><u>Первинна</u> Дослідити персистенцію антитіл у 4-річних дітей після четвертої додаткової дози гMenB+OMV NZ, введеної у віці 12, 18 або 24 місяців у дослідженні V72P12E1, у дітей переддошкільного віку, які раніше отримували курс первинної вакцинації гMenB+OMV NZ з трьох доз (у віці 2, 3, 4 або 2, 4, 6 місяців) у дитинстві у початковому первинному дослідженні V72P12.</p> <p><u>Вторинні</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Дослідити персистенцію антитіл у 4-річних дітей після двох турових доз гMenB+OMV NZ, введених дітям переддошкільного віку у віці 12 і 14, 18 і 20 або 24 і 26 місяців у дослідженні V72P12E1. Охарактеризувати гуморальну імунну відповідь на п'яту додаткову дозу гMenB+OMV NZ, яку вводили 4-річним дітям після четвертої додаткової дози гMenB+OMV NZ, раніше введеної дітям переддошкільного віку віком 12, 18 або 24 місяці в дослідженні V72P12E1. Охарактеризувати гуморальну імунну відповідь на третю додаткову дозу гMenB+OMV NZ, введenu 4-річним дітям після двох турових доз гMenB+OMV NZ, які раніше вводили дітям переддошкільного віку у віці 12 і 14, 18 і 20 або 24 і 26 місяців у дослідженні V72P12E1. Продемонструвати достатню імунну відповідь на дві турові дози гMenB+OMV NZ, введені з інтервалом у 2 місяці дітям віком 4 роки, які ще не вакцинувалися. <p><u>Цілі безпеки:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Оцінити безпеку та толерантність п'ятої додаткової дози гMenB+OMV NZ, введеної 4-річним дітям, після четвертої додаткової дози гMenB+OMV NZ, раніше введеної дітям переддошкільного віку віком 12, 18 або 24 місяці у дослідженні V72P12E1. Оцінити безпеку та толерантність третьої додаткової дози гMenB+OMV NZ, яку вводили 4-річним дітям після двох турових доз гMenB+OMV NZ, які раніше вводили дітям переддошкільного віку у віці 12 і 14, 18 і 20 або 24 і 26 місяців у дослідженні V72P12E1. Оцінити безпеку та толерантність двох турових доз гMenB+OMV NZ, які вводили з інтервалом у 2 місяці дітям віком від 4 років, які ще не вакцинувалися. 								
<p>11. Дизайн KB</p>	<p>Це випробування (V72P12E2) є продовженням дослідження V72P12E1. Воно проводилося як багатоцентрове дослідження, в якому мали право взяти участь приблизно 4-річні суб'єкти, які завершили курс вакцинації з дослідження V72P12E1 (у цьому звіті називаються суб'єктами, що беруть участь у додатковому дослідженні) та відповідали всім іншим критеріям включення до цього додаткового дослідження.</p> <p>Опис груп вакцинації у цьому дослідженні та їх схема вакцинації в попередньому додатковому випробуванні детально наведено в Таблиці 2-1.</p> <p>Таблиця 2-1: Схема вакцинації</p> <table border="1" data-bbox="436 1300 1904 1396"> <thead> <tr> <th colspan="2">V72P12E1</th> <th colspan="2">V72P12E2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Процедура</td> </tr> </tbody> </table>	V72P12E1		V72P12E2					Процедура
V72P12E1		V72P12E2							
			Процедура						

Групи	Схема вакцинації	Групи	Персистенція антитіл	Імуногенність і безпека
B+R246 12 B+R246 18 B+R246 24	MenB + Планова вакцинація на 2, 4, 6 М Ревакцинація на 12, 18 або 24 М)	B+R246 12 48, B+R246 18 48, B+R246 2448	Субпопуляція №1 та №2*: Проба крові у віці ~4 років	<u>Субпопуляція №2</u> *: П'ята додаткова доза гMenB+OMV NZ у віці ~4 років Проба крові через 1 місяць після п'ятої додаткової дози.
B246 12 B246 18 B246 24	MenB на 2, 4, 6 М + Планова вакцинація на 3, 5, 7 М, Ревакцинація на 12, 18 або 24 М	B246 12 48, B246 18 48 (2b), B246 2448 (2c)		
B+R234 12 B+R234 18 B+R234 24	MenB + Планова вакцинація на 2, 3, 4 М Ревакцинація на 12, 18 або 24М=244)	B+R234 1248 B+R234 1848 B+R234 2448	Проба крові у віці ~4 років П'ята додаткова доза гMenB+OMV NZ у віці ~4 років Проба крові через 1 місяць після п'ятої додаткової дози.	
B12 14	Турові дози MenB на 12 та 14 М N=237)	B12 1448	Проба крові у віці ~4 років Третя додаткова доза гMenB+OMV NZ у віці ~4 років Проба крові через 1 місяць після третьої додаткової дози.	
B18 20	Турові дози MenB на 18 та 20 М (N=51)	B18 2048		
B24 26	Турові дози MenB на 24 та 26 М	B24 26_48		
		B48 50 (Суб'єкти, які раніше не вакцинувалися у віці ~4 років; N=190)	Проба крові на вихідному рівні 2 турові дози гMenB+OMV NZ з інтервалом у два місяці 2 проби крові через 1 місяць після кожної дози	
<p>Примітка: Назви груп, використані у початковому дослідженні V72P12E1 – aГрупа 1a; bГрупа 1b; cГрупа 1c; dГрупа 2a; eГрупа 2b; fГрупа 2c; gГрупа 3a, hГрупа 3b, iГрупа 3c. Суб'єкти груп B+R246 (12/18/24) і B246 (12/18/24) з V72P12E1 були рандомізовані у співвідношенні 2:1 на: Невакцинована субпопуляція №1 і вакцинована субпопуляція №2.</p> <p>Суб'єкти, які отримували курс первинної вакцинації гMenB+OMV NZ з трьох доз (введені у віці 2, 4 і 6 місяців) з або без супутньої планової вакцини у дослідженні V72P12 з подальшим введенням бустер-доз у віці 12, 18 або 24 місяців у дослідженні V72P12E1 (B+R246_12; B+R246_18; B+R246_24 і B246_12; B246_18; B246_24 відповідно) були рандомізовані у співвідношенні 2:1 до невакцинованої субпопуляції (субпопуляція № 1) та вакцинованої субпопуляції (субпопуляція № 2) у дослідженні V72P12E2. Суб'єкти, віднесені до субпопуляції №1, оцінювалися лише на персистенцію. Суб'єкти, віднесені до субпопуляції №2, отримували 5^{-у} дозу гMenB+OMV NZ і оцінювали як персистенцію, так і вторинну імунну відповідь. Суб'єкти, які отримували курс первинної вакцинації гMenB+OMV NZ з трьох доз (введені у віці 2, 3 і 4 місяці) у дослідженні V72P12 з подальшим введенням бустер-доз у віці 12, 18 або 24 місяців (B+R234_12; B+R234_18 і B+R234_24) у дослідженні V72P12E1</p>				

отримували 5^{-у} додаткову дозу у дослідженні V72P12E2 та оцінювалися на вторинну імунну відповідь. Суб'єкти, які отримували дві турові дози у віці 12 і 14 місяців, 18 і 20 місяців або 24 і 26 місяців (B12_14; B18_20 та B24_26) у дослідженні V72P12E1, отримували 3^{-ю} додаткову дозу rMenB+OMV NZ у дослідженні V72P12E2 і були оцінені на вторинну імунну відповідь.

У цьому другому додатковому дослідженні було залучено додаткову групу приблизно 4-річних суб'єктів, які ще не вакцинувалися, у тих самих центрах проведення клінічного дослідження, що й суб'єкти, що беруть участь у додатковому дослідженні, і отримали дві турові дози rMenB+OMV NZ з інтервалом у 2 місяці. Рівні антитіл перед вакцинацією для цієї групи суб'єктів, які ще не вакцинувалися, послужили вихідним рівнем для оцінки персистенції антитіл у віці 4 років для суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні.

Відповіді після першої вакцинації цієї групи також слугували компаратором для оцінки вторинних імунних відповідей для суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні.

Усі процедури дослідження наведені в Таблиці 2-4, Таблиці 2-5 і Таблиці 2-6.

Таблиця 2-4: Час та події - Групи B+R246 and B246 (4^{-а} доза на 12, 18 або 24 місяці) (Субпопуляція №1)

Кількість візитів дослідження ^a	1
День дослідження	1
Вікно для візитів в межах дослідження	н/з
ICF ^b	X
Виключення/включення ^b	X
Демографічні характеристики та медичний анамнез ^{b,c}	X
Медичний огляд/оцінка фізичного стану суб'єкта ^d	X
Рандомізація на вакциновані і невакциновані субпопуляції ^e	X
Забір крові для проведення серологічних досліджень (максимум 5 мл)	X
Оцінка AEs та SAEs ^f	X
Супутні медичні препарати ^g	X
Завершення дослідження	X

- a. Залежно від національних нормативно-правових актів дозволялися домашні візити.
 b. Виконусться перед будь-якою процедурою дослідження. ICF було отримано протягом 14 днів до візиту дослідження 1.
 c. Записаний медичний анамнез
 d. Медичний огляд/ оцінку фізичного стану суб'єкта проводив дипломований медичний працівник, призначений у журналі зі списком відповідальних співробітників центра згідно з національними нормативно-правовими актами та GCP.
 e. Рандомізація кожної підгрупи груп В+R246 і В246 у співвідношенні 2:1 до невакцинованої субпопуляції №1 (2/3 включених суб'єктів на підгрупі) і вакцинованої субпопуляції №2 (1/3 включених суб'єктів на підгрупі). Порядок рандомізації та етапів медичного огляду можна змінити, щоб адаптуватися до домашніх візитів.
 f. Оцінені АЕс та SAEs, пов'язані з процедурами дослідження (забір крові)
 g. Раніше призначені/супутні медичні препарати/вакцини (крім тих, що вводилися у дослідженнях V72P12 та V72P12E1)

Таблиця 2-5: Таблиця часу та подій – групи В+R246 і В246 (Субпопуляція №2) і групи В+R234 (4^а доза на 12, 18 або 24 місяці), В12 14_48, В18 20_48 і В24 26_48

Кількість візитів дослідження ^a	1	2	3
День дослідження	1	4	31
Вікно для візитів в межах дослідження	n/з	-1/+3	-4/+10
ICF ^b	X		
Виключення/включення ^b	X		
Демографія та медичний анамнез ^{b,c}	X		
Медичний огляд/оцінка фізичного стану суб'єкта ^d	X		X
Рандомізація на вакциновані і невакциновані субпопуляції ^e	X		
Забір крові для проведення серологічних досліджень [максимум 5 мл] ^b	X		X
Температура тіла (пахвова) ^f	X		
Вводилася досліджувана вакцина	X		
Оцінка алергічних реакцій (30') ^g	X		
Видача щоденника суб'єкта ^h	X		
Нагадування про заповнення щоденника суб'єкта та повернення для наступного візиту		X	
Збір і перегляд щоденників суб'єктів ^h			X
Оцінка місцевих та системних побічних реакцій ^h			X
Оцінка АЕс та SAEs ⁱ	X		X
Супутні медичні препарати ^j	X		X
Завершення дослідження ^k			X

- a. Залежно від національних нормативно-правових актів було дозволено домашні візити.
 b. Проведено перед вакцинацією. Отримання ICF може відбутися протягом 14 днів до візиту дослідження 1.

- c. Записаний медичний анамнез
- d. Медичний огляд/ оцінку фізичного стану суб'єкта проводив дипломований медичний працівник, призначений у журналі зі списком відповідальних співробітників центра згідно з національними нормативно-правовими актами та GCP. Під час початкового візиту було проведено фізичний огляд, а під час візиту 2 було проведено коротку оцінку фізичного стану суб'єкта.
- e. Рандомізація кожної підгрупи груп В+R246 і В246 у співвідношенні 2:1 до невакцинованої субпопуляції №1 (2/3 включених суб'єктів на підгрупі) і вакцинованої субпопуляції №2 (1/3 включених суб'єктів на підгрупі). Порядок рандомізації та етапів медичного огляду можна змінити, щоб адаптуватися до домашніх візитів.
- f. Температуру тіла (пахвову) визначали під час візиту-1 до вакцинації та приблизно через 30 хвилин після вакцинації. Температуру тіла також реєстрували батьки/законні опікуни суб'єкта в щоденнику суб'єкта щодня протягом 7 днів після вакцинації.
- g. Батьки/законні опікуни суб'єкта щодня реєстрували місцеві та системні побічні реакції в щоденнику суб'єкта щодня протягом 7 днів після кожної вакцинації, будь-які АEs протягом 7 днів після кожної вакцинації, а також усі АEs, що вимагають лікування, та SAEs протягом усього періоду дослідження.
- h. Дані про місцеві та системні побічні реакції були зібрані персоналом дослідження для всіх суб'єктів через 30 хвилин після введення. Батьки/законні опікуни суб'єкта реєстрували місцеві та системні побічні реакції в щоденнику суб'єкта щодня протягом 7 днів після досліджуваної вакцинації.
- i. Оцінені всі АEs та SAEs
- j. Збір раніше призначених/супутніх медичних препаратів/вакцин (крім тих, що вводилися у дослідженнях V72P12 та V72P12E1)
- k. Будь-якому суб'єкту, який припинив дослідження під час періоду після вакцинації, рекомендували пройти процедури, пов'язані з дослідженням на день 31, як захід наступного спостереження для оцінки безпеки.

Таблиця 2-6: Таблиця часу та подій – Група В48 50

Кількість візитів дослідження ^a	1	☎	2	3	☎	4
День дослідження	1	4	31	61	64	91
Вікно для візитів в межах дослідження	н/з	-1/+3	-4/+10	-4/+10	-1/+3	-4/+10
ICF ^b	X					
Виключення/включення ^b	X					
Демографія та медичний анамнез ^{b,c}	X					
Медичний огляд/оцінка фізичного стану суб'єкта ^d	X		X	X		X
Забір крові для проведення серологічних досліджень [максимум 5 мл] ^b	X		X			X
Температура тіла (пахвова) ^e	X			X		
Вводилася досліджувана вакцина	X			X		
Оцінка алергічних реакцій (30')	X			X		
Видача щоденника суб'єкта ^f	X		X	X		
Нагадування про заповнення щоденника суб'єкта та повернення для наступного		X			X	
Збір і перегляд щоденників суб'єктів ^f			X	X		X
Оцінка місцевих та системних побічних реакцій ^g			X			X
Оцінка АEs та SAEs ^h	X		X	X		X
Супутні медичні препарати ⁱ	X		X	X		X
Завершення дослідження ^j						X

- a. Залежно від національних нормативно-правових актів дозволялися домашні візити.
- b. Проведено перед вакцинацією. Отримання ICF може відбутися протягом 14 днів до візиту дослідження 1.
- c. Записаний медичний анамнез

	<p>d. Медичний огляд проводив дипломований медичний працівник, призначений у журналі з списком відповідальних співробітників центра згідно з національними нормативно-правовими актами та GCP. Під час початкового візиту було проведено фізичний огляд, а під час наступних візитів було проведено коротку оцінку фізичного стану суб'єкта.</p> <p>e. Температуру тіла (пахвову) визначали під час візиту 1 та 3 до вакцинації та приблизно через 30 хвилин після вакцинації. Температуру тіла також реєстрували батьки/законні опікуни суб'єкта в щоденнику суб'єкта щодня протягом 7 днів після вакцинації.</p> <p>f. Батьки/законні опікуни суб'єкта щодня реєстрували місцеві та системні побічні реакції в щоденнику суб'єкта щодня протягом 7 днів після кожної вакцинації, будь-які AEs протягом 7 днів після кожної вакцинації, а також усі AEs, що вимагають лікування, та SAEs протягом усього періоду дослідження.</p> <p>g. Дані про місцеві та системні побічні реакції були зібрані персоналом дослідження для всіх суб'єктів через 30 хвилин після введення. Батьки/законні опікуни суб'єкта реєстрували місцеві та системні побічні реакції в щоденнику суб'єкта щодня протягом 7 днів після кожної досліджуваної вакцинації.</p> <p>h. Оцінені всі AEs та SAEs</p> <p>i. Збір раніше призначених/супутніх медичних препаратів/вакцин</p> <p>j. Будь-якому суб'єкту, який припинив дослідження під час періоду після вакцинації, рекомендували пройти процедури, пов'язані з дослідженням на день 31, як захід наступного спостереження для оцінки безпеки.</p> <p>Під час кожного візиту проводився короткий фізичний огляд, і суб'єкт оцінювався на придатність до участі у дослідженні. Як зазначалося вище, проби крові були отримані під час візиту 1 (день 1) з усіх груп вакцинацій. Субпопуляція персистенції не отримувала досліджувану вакцину, і візит 1 був візитом для завершення дослідження для цієї субпопуляції. Усі інші групи суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні отримали бустер-дозу, а група, яка раніше не вакцинувалася, отримала першу дозу rMenB+OMV NZ під час візиту 1.</p> <p>Проби крові відбирали через 30 днів після введення вакцини, під час візиту 2 з усіх груп. Для всіх груп суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні візит 2 через 30 днів після введення вакцини був візитом для завершення дослідження.</p> <p>Суб'єкти, які раніше не вакцинувалися отримали другу дозу rMenB+OMV NZ через 60 днів після першої дози під час візиту 3; проби крові брали через 30 днів після введення другої дози (на день дослідження 91, візит 4).</p>										
<p>12. Головні критерії включення</p>	<p>Здорові діти віком приблизно 4 роки, які брали участь та закінчили курс вакцинації у переддошкільному віці у дослідженні V72P12E1, та відповідали всім іншим критеріям включення до цього додаткового дослідження, мали право на участь. До дослідження було включено додаткову групу дослідження (група суб'єктів, які ще не вакцинувалися, B48_50), що складалася з 190 нещодавно прийнятих, які ще не вакцинувалися, того ж віку, що й суб'єкти, які беруть участь у додатковому дослідженні (приблизно 4 роки). Ці суб'єкти слугували вихідним компаратором для порівняння персистенції антитіл із групами, які отримували вакцину. Імунна відповідь після першої дози також слугувала компаратором вторинних імунних відповідей в групах вакцинації.</p>										
<p>13. Досліджуванний лікарський засіб, спосіб введення, дозування</p>	<p>Досліджуваною вакциною, що використовувалася в цьому дослідженні, була Менінгококова рекомбінантна вакцина серогрупи B, об'єднана з везикулами зовнішньої мембрани, отриманими від <i>N meningitidis</i> серогрупи B штаму NZ98/254 (OMV NZ) (rMenB+OMV NZ), (номер партії: 112801). Повний склад вакцини наведено нижче (Таблиця 2-2).</p> <p>Таблиця 2-2: Склад Менінгококової рекомбінантної вакцини серогрупи B + OMV NZ компанії Novartis (rMenB+ OMV NZ)</p> <table border="1" data-bbox="448 1220 1888 1353"> <thead> <tr> <th>Назва компонентів</th> <th>Кількість на 0,5 мл дози</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Очищений антиген 961c <i>N meningitidis</i></td> <td>50 мкг</td> </tr> <tr> <td>Очищений антиген <i>N meningitidis</i> 936-741</td> <td>50 мкг</td> </tr> <tr> <td>Очищений антиген <i>N meningitidis</i> ΔG287-953</td> <td>50 мкг</td> </tr> <tr> <td>OMV від штаму <i>N meningitidis</i> NZ 98/254</td> <td>25 мкг</td> </tr> </tbody> </table>	Назва компонентів	Кількість на 0,5 мл дози	Очищений антиген 961c <i>N meningitidis</i>	50 мкг	Очищений антиген <i>N meningitidis</i> 936-741	50 мкг	Очищений антиген <i>N meningitidis</i> ΔG287-953	50 мкг	OMV від штаму <i>N meningitidis</i> NZ 98/254	25 мкг
Назва компонентів	Кількість на 0,5 мл дози										
Очищений антиген 961c <i>N meningitidis</i>	50 мкг										
Очищений антиген <i>N meningitidis</i> 936-741	50 мкг										
Очищений антиген <i>N meningitidis</i> ΔG287-953	50 мкг										
OMV від штаму <i>N meningitidis</i> NZ 98/254	25 мкг										

	Гідроксид алюмінію	1,5 мг
	Сахароза	10 мг (2%)
	NaCl	3,12 мг
	Гістидин	10 мМ
	Вода для ін'єкцій	до 0,5 мл
	Менінгококова рекомбінантна вакцина серогрупи В (rMenB+OMV NZ) була представлена у вигляді опалесцентної суспензії майже білого кольору для введень. Ця вакцина поставлялася у вигляді шприца з одноразовою дозою. Його вводили ІМ у ділянку дельтоподібного м'яза.	
14. Препарат порівняння, дози, спосіб введення, дозування	У цьому дослідженні не використовувалася еталонна вакцина.	
15. Супутня терапія	Планові вакцини	
<p>16. Критерії оцінки ефективності Кінцеві показники імуногенності: Нижче наведено кінцеві показники для оцінки імуногенності проти індикаторних штамів N meningitidis серогрупи В H44/76, 5/99, NZ98/254 та M10713.</p> <p><i>Первинні:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ° Для груп з первинною вакцинацією у віці 2, 4, 6 місяців (з [B+R246] або без супутніх планових вакцинацій [B246]) та у віці 2, 3, 4 місяців [B+R234] (усі групи з 4-ю дозою у віці 12, 18 або 24 місяці), персистенцію бактерицидності сироватки у віці 4 років оцінювали шляхом розрахунку відсотка суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5, титрами hSBA ≥ 8, середніх геометричних титрів hSBA (GMTs) і співвідношення геометричних середніх (GMRs) на основі GMTs через 1 місяць після останньої бустерної вакцинації rMenB+OMV NZ (4-та доза) у дослідженні V72P12E1 для кожного з 4 індикаторних штамів. Усі аналізи імуногенності проводили на наборі даних для повного аналізу (FAS). <p><i>Вторинні:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ° Для груп, які отримували дві турові дози у віці 12, 14 (група B12 14), або 18, 20 (група B18 20) або у віці 24, 26 місяців (група B24 26), персистенцію бактерицидності сироватки у віці 4 років оцінювали шляхом розрахунку відсотка суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5, титрами hSBA ≥ 8, hSBA GMTs та GMRs на основі GMTs за 1 місяць після останньої вакцинації rMenB+OMV NZ у дослідженні V72P12E1 для кожного з 4 індикаторних штамів. Усі аналізи імуногенності проводили на вибірці FAS. 		

- Для субпопуляції №2 груп В+R246 (12/18/24) і В246 (12/18/24) та для всіх суб'єктів в В+R234 (12/18/24): індукцію бактерицидних антитіл через 1 місяць після 5-ї додаткової дози вакцинації гMenB+OMV NZ характеризували шляхом обчислення GMTs hSBA, відсотка суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5 і ≥ 8 і 4-кратного збільшення для кожного з 4 індикаторних штамів.
- Для груп, які отримали турову вакцинацію з двох доз V72P12E1, індукцію бактерицидних антитіл через 1 місяць після 3-ї додаткової дози вакцинації гMenB+OMV NZ характеризували шляхом обчислення GMTs SBA, відсотка суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5 і ≥ 8 та 4-кратного збільшення для кожного з 4 індикаторних штамів.
- У здорових дітей віком ~4 років, які раніше не вакцинувалися після турової вакцинації з двох доз достатня імунна відповідь гMenB+OMV NZ була визначена як нижня межа двостороннього 95% CI для відсотка суб'єктів, які досягли титрів hSBA ≥ 5 через 1 місяць після курсу вакцинації з двох доз, має бути $\geq 70\%$ для всіх 3 індикаторних штамів. Аналіз штаму M10713 для групи, яка раніше не вакцинувалася був описовим.
- Вихідні рівні антитіл, виміряні у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися приблизно у віці 4 років (B4850), слугували описовим компаратором для оцінки персистенції антитіл у віці 4 років у суб'єктів, які беруть участь у додатковому дослідженні з первинного дослідження V72P12E1. Імунна відповідь після першої дози також слугувала компаратором вторинних імунних відповідей в групах суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні. Гуморальна імунна відповідь на турові дози у віці 4 років у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, також послужила для набуття досвіду кампаній «наздоганяючої імунізації» гMenB+OMV NZ у старшій віковій групі.

17. Критерії оцінки безпеки

Всіх суб'єктів, що отримали хоча б одну дозу вакцини гMenB+OMV NZ в межах цього дослідження і надали будь-які дані щодо безпеки після вакцинації, було включено до аналізу безпеки та толерантності. Усі аналізи безпеки були описовими.

Місцеві та системні побічні реакції, зафіксовані у процесі спрямованого опитування:

- Частота місцевих побічних реакцій (AEs) (тобто біль, еритема, ущільнення, набряк) та системних AEs (тобто гарячковий стан [визначена як температура в пахвовій області $\geq 38,0$ °C], зміна звичайного режиму харчування, сонливість, блювання, діарея, чутливість, головний біль, артралгія та висип), зафіксованих у процесі спрямованого опитування, що виникали протягом 7 днів після кожної досліджуваної вакцинації, підсумовувалась за максимальною тяжкістю та групою дослідження.
- Еритема, ущільнення та набряк класифікувалися як відсутні, від 0 до < 10 мм, від 10 до < 25 мм, від 25 до < 50 мм, від 50 до < 100 мм і ≥ 100 мм.

Температуру вимірювали в пахвовій зоні і аналізували з кроком підвищення 0,5 °C наступним чином: < 38,0 °C (без гарячкового стану), 38,0 - 38,4 °C, 38,5 °C - 38,9 °C, 39,0 °C - 39,4 °C, 39,5 °C - 39,9 °C, $\geq 40,0$ °C. Усі інші системні AEs були класифіковані як легкі, помірні та тяжкі.

- Крім того, було підсумовано кількість суб'єктів, які застосовували жарознижуючі препарати (профілактично або терапевтично) протягом 7 днів після вакцинації.

Спонтанно повідомлені побічні реакції

Усі AEs, що виникли протягом 7 днів після кожної досліджуваної вакцинації, були зібрані. Протягом цього періоду також спеціально збирали дані про гарячковий стан, що вимагає лікування. Протягом усього періоду дослідження збирали дані про серйозні побічні реакції (SAEs), а також AEs, які вимагають візиту лікаря та/або призводять до дострокового припинення участі у дослідженні.

18. Статистичні методи

Імуногенність: Вибіркою первинного аналізу для аналізу імуногенності є набір даних для повного аналізу (FAS). Імуногенність оцінювалася на персистенцію, вторинну імунну відповідь та імуногенність після двох турових доз у 4-річних суб'єктів, які раніше не вакцинувалися.

Відсоток суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5 і ≥ 8 і пов'язаними з ними двосторонніми 95% довірчими інтервалами за методом Клоппера-Пірсона (CIs) розраховували для груп суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні та групи, яка раніше не вакцинувалася (B48 50). Крім того, різниці у відсотках і 95% CIs між групами суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні, та групою, яка раніше не вакцинувалася, також були розраховані для аналізу персистенції та відповіді після введення бустер-доз. Усі GMTs та пов'язані з ними 95% CIs були розраховані для кожної групи та штаму.

Для кожної групи вакцинації скориговані GMTs та їхні 95% CIs були отримані шляхом потенціювання (основа 10) зважених середніх і нижньої та верхньої межі 95% CIs логарифмічних або концентрацій (основа 10). Вони були отримані з двостороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) з факторами для вакцини та країни дослідження. Крім того, було підраховано співвідношення GMT для груп суб'єктів, що беруть участь у додатковому дослідженні, до тих, хто раніше не вакцинувався (група B48 50). Крім того, 95% CIs для співвідношень GMTs були побудовані шляхом потенціювання різниці зважених середніх логарифмічних титрів та нижньої та верхньої межі 95% CIs. Відсоток суб'єктів, які досягли 4-кратного підвищення порівняно з вихідним рівнем, розраховували після 3^{-ї} або 5-ї додаткової дози у суб'єктів, які беруть участь у додатковому дослідженні, а також після першої та другої дози у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися.

Безпека:

Місцеві та системні побічні реакції, зафіксовані у процесі спрямованого опитування: Частота та відсоток суб'єктів, у яких спостерігається кожна АЕ, представлені для кожного ступеня тяжкості симптомів. Також представлені зведені таблиці, що показують виникнення будь-яких місцевих або системних АЕ загалом і в кожній часовій точці.

Спонтанно повідомлені побічні реакції: Оригінальні дослідні терміни, які використовувалися дослідниками для ідентифікації АЕс у індивідуальних реєстраційних формах (CRFs), були зіставлені з переважними термінами за допомогою Медичного словника термінології регулятивної діяльності (MedDRA). Потім АЕс були згруповані за переважними термінами MedDRA у таблицях частоти відповідно до класу систем органів. Усі зареєстровані АЕс, а також АЕс, які дослідник вважає, що принаймні ймовірно, пов'язані з досліджуваною вакциною, узагальнено відповідно до класу систем органів і переважного терміну в межах класу систем органів. Ці зведення представлені за групами вакцинації.

19. Демографічні характеристики досліджуваної вибірки (стать, вік, раса тощо)	Таблиця 11.2-1а: Демографічні та вихідні характеристики – Вся вибірка суб'єктів, включених у дослідження [Групи V+R246 (12/18/24_48) і B246 (12/18/24_48)]													
	Групи	rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2, 4 та 6 місяців*						rMenB+OMV NZ у 2, 4 та 6 місяців, планові вакцинації у 3, 5 та 7 місяців віку						
		V+R246 12	B+R246 12_48	B+R246 18	V+R246 18_48	B+R246 24	B+R246 24_48	V+R246 12	B+R246 12_48	B+R246 18	V+R246 18_48	B+R246 24	B+R246 24_48	
	N=38	N=29	N=41	N=20	N=43	N=17	N=47	N=19	N=36	N=28	N=37	N=18		
Вік (Місяць ів):	51,7±3,6 4	51,9±3,2	52,5±3,4	51,2±3,3	51,4±3,1	52,2±4.	51,7±3,5	51,5±3,6	51,0±3,7	51,6±3,6	52,0±3,8	52,9±3		
Стать														
Чоловіча	24 (63%)	20 (69%)	21 (51%)	12 (60%)	20 (47%)	7 (41%)	29 (62%)	9 (47%)	17 (47%)	15 (54%)	17 (46%)	8 (44%)		
Жіноча	14 (37%)	9 (31%)	20 (49%)	8 (40%)	23 (53%)	10 (59%)	18 (38%)	10 (53%)	19 (53%)	13 (46%)	20 (54%)	10 (56%)		
Раса:														
Американський індіанець або представник корінного населення Аляски		0		0	1(2%)			0	0	0		0		
	1(3%)		1(2%)			0	0				0	0		

Азіат	0	0	0	1(5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Темношкі рий або афро- американ ець	0	0	0	1(5%)	0	0	0	0	0	0	0	1(3%)	0
Інше	0	1(3%)	0	0	0	1(6%)	2(4%)	1(5%)	0	0	0	0	2(11%)
Білошкір ий	37 (97%)	28 (97%)	40 (98%)	18 (90%)	42 (98%)	16 (94%)	45 (96%)	18 (95%)	36 (100%)	28 (100%)	0	36 (97%)	16 (89%)
Етнічне походжен ня:													
Не іспансько го чи латиноам ериканськ ого походжен ня	36 (95%)	26 (90%)	41 (100%)	19 (95%)	42 (98%)	15 (88%)	45 (96%)	19 (100%)	34 (94%)	27 (96%)		33 (89%)	18 (100%)
Іспансько го чи латиноам ериканськ ого походжен ня	2 (5%)	3 (10%)	0	1 (5%)	1 (2%)	2 (12%)	2 (4%)		2 (6%)	1 (4%)		4 (11%)	0
Вага (кг):	17,72±3. 05 N=37	17,46±2. 97 N=27	17,71±2. 03 N=40	17,64±2. 52 N=19	17,55±1. 87 N=42	17,34±2. 35 N=15	17,60±2. 28 N=45	17,55±2. 47 N=17	18,18±2. 01 N=34	19,00±3. 21 N=27	17,69±2. 16 N=34	18,29±2. 46 N=18	
Зріст (см):	104,9±4. 5	104,1±4. 3	105,9±4. 3 N=40	107,1±4. 5 N=19	105,7±3. 8	106,3±4. 6	105,8±3. 8	104,6±3. 3 N=18	107,4±4. 6 N=34	105,7±6. 1 N=27	106,4±4. 7 N=35	105,9±4. 6	
Відповіда ли критеріям протокол у	38 (100%)	29 (100%)	41 (100%)	20 (100%)	43 (100%)	17 (100%)	47 (100%)	19 (100%)	36 (100%)	28 (100%)	37 (100%)	18 (100%)	

а: Включає вакциновані і невакциновані субпопуляції.

Примітка: Категорійні параметри: N (%); некатегорійні параметри: Середнє ± стандартне відхилення.

Таблиця 11.2-1b: Демографічні та вихідні характеристики – Вся вибірка суб'єктів, включених у дослідження [Групи В+R234 (12/ 18/24_48); В (12 14, 18 20, 24 26_48) і В48_50]

	rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2, 4 та 6 місяців _a			rMenB+OMV NZ у 2, 4 та 6 місяців, планові вакцинації у віці 3, 5 та 7 місяців _a			Суб'єкти, які раніше не вакцинувалися	Усього"
Групи	B+R234 12 48 N=43	B+R234 18 48 N=29	B+R234 24 48 N=28	B12 14 48 N=100	B18 20 48 N=11	B24 26 48 N=12	B48_50 N=209	N=805
Вік (місяців):	51,8±3,4	51,4±3,4	53,1±3,5	51,7±3,3	53,4±4,3	56,8±1,5	53,7±3,6	52,4±3,6
Стать								
Чоловіча	19 (44%)	12 (41%)	15 (54%)	50 (50%)	5 (45%)	8 (67%)	110 (53%)	418 (52%)
Жіноча	24 (56%)	17 (59%)	13 (46%)	50 (50%)	6 (55%)	4 (33%)	99 (47%)	387 (48%)
Раса:								
Американський індіанець або представник корінного населення Аляски	0	0	0	0	0	2(17%)	0	5 (<1%)
Азіат	0	0	0	1 (1%)	1 (9%)	1 (8%)	4(2%)	9(1%)
Темношкірий або афро-американець	0	0	0	2 (2%)	1 (9%)	1 (8%)	1 (<1%)	6 (<1%)
Інше	0	0	1(4%)	0	1 (9%)	1 (8%)	11 (5%)	21 (3%)
Білошкірий	43 (100%)	29 (100%)	27 (96%)	97 (97%)	8 (73%)	7 (58%)		
Етнічне походження:								
Не іспанського чи латиноамериканського походження	41 (95%)	29 (100%)	27 (96%)	94 (94%)	11 (100%)	8 (67%)	203 (97%)	768 (95%)
Іспанського чи латиноамериканського походження	2 (5%)	0	1 (4%)	6 (6%)	0	4 (33%)	6(3%)	37 (5%)
Вага (кг):	17,18±2,12 N=41	17,83±2,76 N=27	18,05±2,62 N=24	18,07±2,36 N=91	18,67±2,36 N=9	18,75±1,77 N=11	18,12±2,46 N=189	17,92±2,43 N=747
Зріст (см):	105,8±5,4 N=42	105,5±4,5 N=28	106,8±4,3	10,5,8±4,1	106,6±4,1	107,8±6,1	106,8±4,9 N=205	106,1±4,6 N=791
Відповідали критеріям протоколу	43 (100%)	29 (100%)	28 (100%)	100 (100%)	11 (100%)	12 (100%)	209 (100%)	805 (100%)

	<p>^a Включає вакциновані і невакциновані субпопуляції. ^b Загальна кількість всіх включених суб'єктів, тобто групи В+R246 (12/18/24), В246 (12/18/24 48), В+R234 (12/18/24 48); В (12 14, 18 20, 24 26 48) та В48 50). Примітка: Категорійні параметри: N (%); некатегорійні параметри: Середнє ± стандартне відхилення.</p>																												
<p>20. Результати щодо ефективности</p>	<p><i>Результати щодо імуногенності:</i> Загалом 805 суб'єктів було включено до додаткового дослідження V72P12E2. Воно включає в себе 242 суб'єкта, що беруть участь у додатковому дослідженні з дослідження V72P12E1, які були включені до невакцинованої субпопуляції №1 (суб'єкти не були вакциновані, але у них провели лише один забір крові) у групах дослідження В+R246 (12/18/24) та В246 (12/18/24); 354 суб'єкта, що беруть участь у додатковому дослідженні з дослідження V72P12E1, які були включені в групах дослідження В+R246 (12/18/24_48), В+R246 (12/18/24_48), В246 (12/18/24_48) (лише вакцинована субпопуляція 2); В+R234 (12/18/24_48), В12 14; В18 20 і В24 26 (48) і 209 суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, у групі дослідження В48_50 були включені у віці 4 років у додаткове дослідження V72P12E2 (Таблиця 10.1-1 і Таблиця 10.1-2).</p> <p>Таблиця 10.1-1: Резюме завершення дослідження у невакцинованій субпопуляції (лише для аналізу персистенції) – Вибірка суб'єктів, включених у дослідження</p> <table border="1" data-bbox="443 738 1892 951"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 738 759 804"></th> <th colspan="3" data-bbox="759 738 1335 804">rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців</th> <th colspan="3" data-bbox="1335 738 1892 804">rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, планові вакцинації у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців</th> </tr> <tr> <th data-bbox="443 804 759 869">Групи</th> <th data-bbox="759 804 943 869">В+R246 12 N=38</th> <th data-bbox="943 804 1126 869">В+R246 18 N=41</th> <th data-bbox="1126 804 1335 869">В+R246 24 N=43</th> <th data-bbox="1335 804 1518 869">В246 12 N=47</th> <th data-bbox="1518 804 1702 869">В246 18 N=36</th> <th data-bbox="1702 804 1892 869">В246 24 N=37</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 869 759 911">Включено</td> <td data-bbox="759 869 943 911">38 (100%)</td> <td data-bbox="943 869 1126 911">41 (100%)</td> <td data-bbox="1126 869 1335 911">43 (100%)</td> <td data-bbox="1335 869 1518 911">47 (100%)</td> <td data-bbox="1518 869 1702 911">36 (100%)</td> <td data-bbox="1702 869 1892 911">37 (100%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 911 759 951">Завершили дослідження</td> <td data-bbox="759 911 943 951">38 (100%)</td> <td data-bbox="943 911 1126 951">41 (100%)</td> <td data-bbox="1126 911 1335 951">43 (100%)</td> <td data-bbox="1335 911 1518 951">47 (100%)</td> <td data-bbox="1518 911 1702 951">36 (100%)</td> <td data-bbox="1702 911 1892 951">37 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>		rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, планові вакцинації у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			Групи	В+R246 12 N=38	В+R246 18 N=41	В+R246 24 N=43	В246 12 N=47	В246 18 N=36	В246 24 N=37	Включено	38 (100%)	41 (100%)	43 (100%)	47 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	Завершили дослідження	38 (100%)	41 (100%)	43 (100%)	47 (100%)	36 (100%)	37 (100%)
	rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, планові вакцинації у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців																									
Групи	В+R246 12 N=38	В+R246 18 N=41	В+R246 24 N=43	В246 12 N=47	В246 18 N=36	В246 24 N=37																							
Включено	38 (100%)	41 (100%)	43 (100%)	47 (100%)	36 (100%)	37 (100%)																							
Завершили дослідження	38 (100%)	41 (100%)	43 (100%)	47 (100%)	36 (100%)	37 (100%)																							

Таблиця 10.1-2: Резюме припинення дослідження в групах вакцинації з вакцинацією rMenB+OMV NZ у віці 4 років (для аналізів персистенції антитіл і відповіді) – Вибірка суб'єктів, включених у дослідження

Групи	rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, планові вакцинації у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 3-х та 4-х місяців			Турові дози rMenB+OMV NZ у віці від 12 до 26 місяців			Особи, раніше не вакциновані
	B+R246 12_48 N=29	B+R246 18_48 N=20	B+R246 24_48 N=17	B246 12_48 N=19	B246 18_48 N=28	B246 24_48 N=18	B+R234 12_48 N=43	B+R234 18_48 N=29	B+R234 24_48 N=28	B12 14_48 N=100	B18 20_48 N=11	B24 26_48 N=8	
Включено	29 (100%)	20 (100%)	17 (100%)	19 (100%)	28 (100%)	18 (100%)	43 (100%)	29 (100%)	28 (100%)	100 (100%)	11 (100%)	12 (100%)	209 (100%)
Завершили дослідження	29 (100%)	19 (95%)	16 (94%)	19 (100%)	27 (96%)	17 (94%)	41 (95%)	28 (97%)	26 (93%)	99 (99%)	11 (100%)	12 (100%)	190 (91%)
Достроково припинили участь у дослідженні	0	1 (5%)	1 (6%)	0	1 (4%)	1 (6%)	2 (5%)	1 (3%)	2 (7%)	1 (1%)	0	0	19 (9%)
Відкликал и згоду	0	1 (5%)	1 (6%)	0	1 (4%)	0	2 (5%)	1 (3%)	2 (7%)	1 (1%)	0	0	18 (9%)
Втрачені для подальшого спостереження	0	0	0	0	0	1 (6%)	0	0	0	0	0	0	0
Інше	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)

GMTs щодо H44/76 у групах B12 14_48 та B18 20_48 та проти штаму NZ98/254 у групі B18 20_48 були вищими порівняно зі значеннями в B48_50. Проти штаму M10713 GMTs були порівнянними між усіма раніше вакцинованими групами та групою B48_50 (Таблиця 2-10).

Таблиця 2-10: GMTs та GMRs hSBA у віці 4 років у групах вакцинації з туровою вакцинацією з 2 доз у переддошкільному віці – FAS (персистенція)

Турові дози rMenB+OMV NZ у віці від 12 до 26 місяців			Суб'єкти, які раніше не вакцинувалися
B12 14_48	B18 20_48	B24 26_48	
H44/76			B48_50

	N=96	N=11	N=11	N=206
Персистенція у віці 4-х років (GMT) ^a	1,61 (1,3-2)	2,03 (1,11-3,72)	1,69 (0,91-3,12)	1,04 (1,01-1,07)
Персистенція у віці 4-х років у порівнянні з 1 місяцем після останньої вакцинації у V72P12E1 (GMR)	0,092 (0,069-0,12) N=88	0,18 (0,078-0,43) N=9	0,2 (0,086-0,45) N=10	
	5/99			
	N=96	N=11	N=11	N=200
Персистенція у віці 4-х років (GMT) ^a	23 (17-32)	47 (20-112)	69 (29-165)	1,15 (1,05-1,27)
Персистенція у віці 4-х років у порівнянні з 1 місяцем після останньої вакцинації у V72P12E1 (GMR)	0,45 (0,34-0,59) N=88	1,9 (0,84-4,29) N=9	1,36 (0,62-3) N=10	
	NZ98/254			
	N=96	N=11	N=11	N=206
Персистенція у віці 4-х років (GMT) ^a	1,15 (0,96-1,37)	2,68 (1,65-4,36)	1,06 (0,65-1,75)	1,01 (0,99-1,03)
Персистенція у віці 4-х років у порівнянні з 1 місяцем після останньої вакцинації у V72P12E1 (GMR)	0,28 (0,21-0,37) N=88	0,73 (0,32-1,68) N=9	0,42 (0,17-1,01) N=8	
	M1 0713			
	N=96	N=10	N=10	N=192
Персистенція у віці 4-х років (GMT) ^a	7,83 (5,54-11)	9,67 (3,54-26)	8,4 (3,03-23)	8,75 (6,74-11)
Персистенція у віці 4-х років у порівнянні з 1 місяцем після останньої вакцинації у V72P12E1 (GMR)	11 (3,34-38) N=7	6,05 (1,45-25) N=7	6,88 (1,68-28) N=8	
Скорочення: GMT – середній геометричний титр; GMR – співвідношення геометричних середніх.				
^a Вихідний рівень для суб'єктів, які раніше не вакцинувалися (група B48_50).				
Гуморальна імунна відповідь на 5-у додаткову дозу гMenB+OMV NZ, яку вводили 4-річним дітям після 4-ї додаткової дози гMenB+OMV NZ, раніше введеної дітям переддошкільного віку у віці 12, 18 або 24 місяців у дослідженні V72P12E1 після курсу первинної вакцинації з трьох доз у дитинстві.				
Гуморальна імунна відповідь у відсотковому відношенні суб'єктів із титрами hSBA ≥ 5, GMTs hSBA та 4-кратним збільшенням GMTs hSBA на 5-у додаткову дозу гMenB+OMV NZ при оцінці через 1 місяць після вакцинації у віці 4 років проти всіх 4 штамів (H44/76, 5/99, NZ98/254 і M10713) спостерігалася сумісність між групами B+R246 (12/18/24 48), B246 (12/18/24 48) і B+R234 (12/18/24 48), які отримували 4-у додаткову дозу гMenB+OMV NZ у віці 12, 18 або 24 місяців (Таблиця 2-11, Таблиця 2-12).				

Гуморальна імунна відповідь на 5-у додаткову дозу проти всіх 4 штамів (H44/76, 5/99, NZ98/254 та M10713) була вищою в досліджуваних групах В+R246 (12/18/24 48), В246 (12/18/24 48) і В+R234 (12/18/24 48) порівняно з гуморальною імунною відповіддю через 1 місяць після першої вакцинації у віці 4 років для досліджуваної групи В48_50 (Таблиця 2-11, Таблиця 2-12).

Таблиця 2-11: Кількість (%) суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5 (95% CI) у віці 4 років до та після 5^{-ї} додаткової дози вакциною rMenB+OMV NZ у групах вакцинації, які пройшли курс первинної вакцинації з 3 доз у дитинстві і ревакцинацію у переддошкільному віці – FAS

	rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, планові вакцинації у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 3-х та 4-х місяців			Суб'єкти, які раніше не вакцинувалися
	В+R246 12	В+R246 18	В+R246 24	В246 12	В246 18	В246 24	В+R234 12_48	В+R234 18_48	В+R234 24_48	
H44/76										
Персистенція у віці 4-х років ^a	N=64 8 (13%) (6%-23%) N=64	N=59 10 (17%) (8%-29%) N=59	N=59 14 (24%) (14%-37%) N=59	N=62 12 (19%) (10%-31%) N=62	N=62 17 (27%) (17%-40%) N=62	N=52 18 (35%) (22%-49%) N=52	N=41 5 (12%) (4%-26%)	N=26 7 (27%) (12%-48%)	N=28 6 (21%) (8%-41%)	N=183 1 (1%) (0,014%)-
Через 1 місяць після введення 5 ^{-ї}	26 (100%) (87%-100%) N=26	18 (100%) (81%-100%) N=18	16 (100%) (79%-100%) N=16	16 (100%) (79%-100%) N=16	26 (100%) (87%-100%) N=26	15 (100%) (78%-100%) N=15	38 (97%) (87%-100%) N=39	26 (100%) (87%-100%) N=26	26 (100%) (87%-100%) N=26	125 (71%) (64%-78%) N=175
5/99										
Персистенція у віці 4-х років ^a	N=64 59 (92%) (83%-97%) N=64	N=59 58 (98%) (91%-100%) N=59	N=58 56 (97%) (88%-100%) N=58	N=61 59 (97%) (89%-100%) N=61	N=61 61 (100%) (94%-100%) N=61	N=52 52 (100%) (93%-100%) N=52	N=41 37 (90%) (77%-97%)	N=26 24 (92%) (75%-99%)	N=28 27 (96%) (82%-100%)	N=180 8 (4%) (2%-9%)
Через 1 місяць після введення 5 ^{-ї} додаткової дози у V72P12E2 ^b	26 (100%) (87%-100%) N=26	18 (100%) (81%-100%) N=18	16 (100%) (79%-100%) N=16	16 (100%) (79%-100%) N=16	26 (100%) (87%-100%) N=26	15 (100%) (78%-100%) N=15	38 (100%) (91%-100%) N=38	26 (100%) (100%) (87%-100%) N=26	26 (100%) (87%-100%) N=26	154 (90%) (85%-94%) N=171
NZ98/254										
	N=64	N=59	N=60	N=63	N=62	N=52	N=41	N=26	N=28	

Персистенція у віці 4-х років ^a	6 (9%) (4%-19%) N=64	5 (8%) (3%-19%) N=59	7 (12%) (5%-23%) N=60	6 (10%) (4%-20%) N=63	7 (11%) (5%-22%) N=62	5 (10%) (3%-21%) N=52	4 (10%) (3%-23%)	3 (12%) (2%-30%)	3 (11%) (2%-28%)	IN=183 0 (0%) (0%-2%)
Через 1 місяць після введення 5 ^{-ї} додаткової дози	24 (92%) (75%-99%) N=26	15 (83%) (59%-96%) N=18	15 (94%) (70%-100%) N=16	13 (81%) (54%-96%) N=16	23 (88%) (70%-98%) N=26	12 (80%) (52%-96%) N=15	38 (95%) (83%-99%) N=40	24 (92%) (75%-99%) N=26	24 (92%) (75%-99%) N=26	42 (24%) (18%-31%)
MI0713										
Персистенція у віці 4-х років ^a	N=62 32 (52%) (39%-65%) N=62	N=58 39 (67%) (54%-79%) N=58	N=58 43 (74%) (61%-85%) N=58	N=60 32 (53%) (40%-66%) N=60	N=59 31 (53%) (39%-66%) N=59	N=52 42 (81%) (67%-90%) N=52	N=39 26 (67%) (50%-81%)	N=26 19 (73%) (52%-88%) N=26	N=28 21 (75%) (55%-89%)	IN=172 105 (61%) (53%-68%)
Через 1 місяць після введення 5 ^{-ї} додаткової дози у V72P12E2 ^b	21 (84%) (64%-95%) N=25	16 (89%) (65%-99%) N=18	14 (88%) (62%-98%) N=16	13 (93%) (66%-100%) N=14	24 (96%) (80%-100%) N=25	14 (93%) (68%-100%) N=15	35 (97%) (85%-100%) N=36	25 (100%) (86%-100%) N=25	25 (100%) (86%-100%) N=25	129 (77%) (70%-83%) N=167
^a Вихідний рівень для суб'єктів, які раніше не вакцинувалися (група B48_50). ^b Через місяць після першої дози rMenB+OMV NZ, введеної суб'єктам, які раніше не вакцинувалися (група B48_50).										
Таблиця 2-12: GMTs та GMRs hSBA у віці 4 років до та після 5^{-ї} додаткової дози вакцинації rMenB+OMV NZ у групах вакцинації, які пройшли курс первинної вакцинації з 3 доз у дитинстві і ревакцинацію у переддошкільному віці – FAS										
	rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, планові вакцинації у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			rMenB+OMV NZ + планові вакцинації у віці 2-х, 3-х та 4-х місяців			Суб'єкти, які раніше не вакцинувалися
	B+R246 12	B+R246 18	B+R246 24	B246 12	B246 18	B246 24	B+R234 12_4	B+R234 18_4	B+R234 24_4	B48_50
H44/76										
	N=64	N=59	N=59	N=62	N=62	N=52	N=41	N=26	N=28	N=183
Персистенція у віці 4-х років (GMT) ^a	1,74 (1,34-2,26)	1,62 (1,23-2,13)	2,38 (1,8-3,14)	1,74 (1,33-2,27)	2,09 (1,6-2,73)	(2,05-3,67)	1,51 (1,04-2,21)	2,22 (1,37-3,6)	2,19 (1,36-3,54)	1,04 (1-1,07)
Через 1 місяць після введення 5 ^{-ї} додаткової дози у V72P1E2 (GMT) ^b	108 (70-168) N=26	115 (68-195) N=18	107 (61-188) N=16	173 (98-303) N=16	191 (123-297) N=26	212 (119-379) N=15	167 (109-258) N=39	146 (85-251)	135 (78-235) N=26	11 (8,51-14) (N=175)
Через 1 місяць	60 (40-	72	41 (24-	77	88	46 (26-	109	63	64	10 (8,2-13)

після введення 5 ^т додаткової дози у V72P1E2 у порівнянні з персистенцією у віці 4-х років	92) (N=26)	(44-120) N=18	71) (N=16)	(45-132) N=16	(58-134) N=26	80) (N=15)	(71-167) N=39	(37-108) N=25	(37-110) N=26	(N=175)
	5/99									
	N=64	N=59	N=58	N=61	N=61	N=52	N=41	N=26	N=28	N=180
Персистенція у віці 4-х років (GMT) ^a	36 (27-48)	69 (52-93)	69 (52-94)	55 (41-73)	56 (42-75)	110 (80-150)	52 (34-79)	62 (36-106)	101 (59-172)	1,14 (1,04-1,25)
1 місяць після введення 5 ^т бустерної дози у V72P1E2 (СГТ) ^b	754 (478-1190) N=26	1719 (993-2976) N=18	933 (518-1682) N=16	1959 (1091-3517) N=16	1387 (878-2191) N=26	1954 (1068-3575) N=15	1711 (1186-2470) N=38	1239 (787-1953)	1280 (803-2041) N=26	34 (27-42) N=171
1 місяць після введення 5 ^т бустерної дози у V72P1E2 порівняно зі значеннями у віці 4-х років (СГВТ)	32 (22-47) N=26	23 (15-36) N=18	15 (9,45-25) N=16	30 (18-49) N=15	20 (13-29) N=25	18 (11-29) N=15	33 (23-49) N=38	20 (12-32) N=25	12 (7,16-19) N=26	29 (23-37) N=168
	NZ98/254									
	N=64	N=59	N=60	N=63	N=62	N=52	N=41	N=26	N=28	N=183
Значення у віці 4-х років (СГТ) ^a	1,27 (1,03-1,55)	1,33 (1,08-1,64)	1,41 (1,14-1,74)	1,46 (1,19-1,79)	1,36 (1,11-1,67)	1,45 (1,16-1,81)	1,33 (1,05-1,67)	1,27 (0,94-1,71)	1,61 (1,2-2,16)	1 (1-1)
1 місяць після введення 5 ^т бустерної дози у V72P1E2 (СГТ) ^b	22 (13-36) N=26	11 (5,66-20) N=18	28 (14-55) N=16	16 (8,2-31) N=16	21 (13-36) N=26	15 (7,66-31) N=15	26 (18-36) N=40	18 (12-28)	27 (18-42) N=26	2,25 (1,84-2,75) N=173
1 місяць після введення 5 ^т бустерної дози у V72P1E2 порівняно зі значеннями у віці 4-х років (СГВТ)	17 (10-29) N=26	10 (5,43-19) N=18	19 (9,54-37) N=16	8,93 (4,57-17) N=16	17 (10-29) N=26	13 (6,48-26) N=15	19 (14-27) N=40	14 (9,35-22) N=25	17 (11-26) N=26	2,25 (1,84-2,75) N=173
	M10713									
	N=62	N=58	N=58	N=60	N=59	N=52	N=39	N=26	N=28	N=172
Значення у віці 4-х років (СГТ) ^a	6,23 (4,23-9,18)	7,66 (5,13-11)	10 (6,74-15)	6,83 (4,6-10)	7,07 (4,74-11)	14 (9,12-21)	8,93 (5,4-15)	12 (6,13-22)	11 (6,06-21)	8,8 (6,7-12)
1 місяць після введення 5 ^т бустерної дози у V72P1E2 (СГТ) ^b	22 (13-37) N=25	19 (10-36) N=18	28 (14-54) N=16	32 (16-65) N=14	37 (22-63) N=25	33 (17-64) N=15	53 (40-71) N=36	58 (40-84) N=25	51 (35-73) N=25	20 (15-25) N=167
1 місяць після введення 5 ^т бустерної дози у V72P1E2 порівняно	3,15 (1,81-5,48) N=24	4,46 (2,31-8,6) N=17	3,36 (1,69-6,7) N=16	3,49 (1,58-7,7) N=12	3,74 (2,12-6,59) N=23	4,21 (2,08-8,51) N=15	5,35 (3,48-8,21) N=35	3,86 (2,23-6,66) N=24	4,04 (2,35-6,94) N=25	2 (1,62-2,46) N=158

зі значеннями у віці
4-х років (СГВТ)

Скорочення: СГТ, середнє геометричне значення титрів антитіл; СГВТ, середнє геометричне значення відношень індивідуальних титрів антитіл.

^a Вихідні значення суб'єктів, що не отримували щеплення вакциною гMenB+OMV NZ (група В48_50).

^b Через місяць після введення першої дози вакцини гMenB OMV NZ суб'єктам, що раніше не отримували щеплення нею (група В48_50).

Гуморальна імунна відповідь на 3-ю додаткову дозу гMenB+OMV NZ, введена 4-річним дітям після двох турових доз гMenB+OMV NZ, які раніше вводили дітям переддошкільного віку у віці 12 і 14 або 18 і 20 або 24 і 26 місяців у дослідженні V72P12E1.

ПРИМІТКА: Знаменники для груп В18 20_48 і В24 26_48 були досить невеликими (<12 суб'єктів). Таким чином, відсотки та СІs на основі цих чисел слід інтерпретувати з обережністю.

Гуморальна імунна відповідь у відсотковому відношенні суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5 , GMTs, GMRs hSBA і 4-кратним збільшенням GMTs hSBA на 3-ю додаткову дозу гMenB+OMV NZ при оцінці через 1 місяць після вакцинації у віці 4 років проти всіх 4 штамів (H44/76, 5/99, NZ98/254 і M10713) спостерігався більш вищий рівень у групах В12 14_48, В18 20_48 і В24 26_48 порівняно з гуморальною імунною відповіддю через 1 місяць після першої вакцинації у групі дослідження В48_50 (суб'єкти, які раніше не вакцинувалися) (Таблиця 2-13, Таблиця 2-14).

Таблиця 2-13: Кількість (%) суб'єктів (95% ДІ), значення титрів hSBA яких у віці 4-х років становило ≥ 5 , до і після введення 3^{ої} бустерної дози вакцини гMenB+OMV NZ у групах вакцинації, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці від 1-го до 3-х років – FAS

	«Наздоганяючі» дози гMenB+OMV NZ у віці від 12-ти до 26-ти місяців			Не отримували щеплення вакциною гMenB+OMV NZ
	В12 14_48	В18 20_48	В24 26_48	В48_50
	H44/76			
	N=97	N=10	N=12	N=183
Значення у віці 4-х років ^a	10 (11%) (5%-19%)	1 (10%) (0%-45%)	1 (9%) (0%-41%)	1 (1%) (0,014%-3%)
	N=95			
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P12E2 ^b	97 (100%) (96%-100%)	10 (100%) (69%-100%)	12 (100%) (74%-100%)	125 (71%) (64%-78%)
				N=175
	5/99			
	N=95	N=10	N=12	N=180
Значення у віці 4-х років ^a	80 (84%) (75%-91%)	10 (100%) (69-100%)	11 (100%) (72%-100%)	8 (4%) (2%-9%)
	94 (100%)			
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P12E2 ^b	94 (100%) (96%-100%)	10 (100%) (69-100%)	12 (100%) (74%-100%)	154 (90%) (85%-94%)
	N=94			N=171
	NZ98/254			
	N=95	N=10	N=12	N=183
Значення у віці 4-х років ^a	2 (2%) (0%-7%)	2 (20%) (3%-56%)	0 (0%) (0%-28%)	0 (0%) (0%-2%)

1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P12E2 ^b	91 (96%) (90%-99%)	7 (70%) (35%-93%)	12 (100%) (74%-100%)	42 (24%) (18%-31%) N=173
M10713				
	N=95	N=9	N=10	N=172
Значення у віці 4-х років ^a	56 (59%) (48%-69%)	6 (67%) (30%-93%)	6 (60%) (26%-88%)	105 (61%) (53%-68%)
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P12E2 ^b	84 (93%) (86%-98%) N=90	9 (100%) (66%-100%)	9 (90%) (55%-100%)	129 (77%) (70%-83%) N=167
^a Вихідні значення суб'єктів, що не отримували щеплення вакциною гMenB+OMV NZ (група B48_50).				
^b Через місяць після введення першої дози вакцини гMenB OMV NZ суб'єктам, що раніше не отримували щеплення нею (група B48_50).				
Таблиця 2-14: СГТ і СГВТ hSBA у віці 4-х років до і після введення 3^{ої} бустерної дози вакцини гMenB+OMV NZ у групах вакцинації, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці від 1-го до 3-х років – FAS				
	«Наздоганяючі» дози гMenB+OMV NZ у віці від 12-ти до 26-ти місяців			Не отримували щеплення вакциною гMenB+OMV NZ
	B12 14_48	B18 20_48	B24 26_48	B48_50
	N44/76			
	N=97	N=10	N=12	N=183
Значення у віці 4-х років (СГТ) ^a	1,57 (1,29-1,92) N=95	2,15 (1,19-3,9)	1,71 (0,96-3,04) N=11	1,04 (1-1,07)
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P1E2 (СГТ) ^b	154 (124-191)	145 (76-277)	211 (116-383)	11 (8,51-14) N=175
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P1E2 порівняно зі значеннями у віці 4-х років (СГВТ)	99 (79-125) N=95	67 (34-135)	133 (68-258) N=11	10 (8,2-13) N=175
	5/99			
	N=95	N=10	N=12	N=180
Значення у віці 4-х років (СГТ) ^a	23 (17-32)	46 (19-113)	67 (28-160) N=11	1,14 (1,04-1,25)
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P1E2 (СГТ) ^b	1575 (1219-2034) N=94	2381 (1112-5095)	3604 (1785-7278)	34 (27-42) N=171
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P1E2 порівняно зі значеннями у віці 4-х років (СГВТ)	70 (57-86) N=92	51 (27-95)	55 (30-99) N=11	29 (23-37) N=168
	NZ98/254			

	N=95	N=10	N=12	N=183
Значення у віці 4-х років (СГТ) ^a	1,14 (0,96-1,35)	2,94 (1,78-4,84)	1,07 (0,66-1,73) N=11	1 (1-1)
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P1E2 (СГТ) ^b	31 (25-39)	18 (8,87-35)	47 (25-88)	2,25 (1,84-2,75) N=173
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P1E2 порівняно зі значеннями у віці 4-х років (СГВТ)	27 (21-36) N=93	5,96 (2,7-13)	38 (18-81) N=11	2,25 (1,84-2,75) N=173
M10713				
Значення у віці 4-х років (СГТ) ^a	N=95 7,82 (5,61-11)	N=9 10 (3,68-30)	N=10 8,35 (3,09-23)	N=172 8,8 (6,7-12)
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P1E2 (СГТ) ^b	38 (29-49) N=90	74 (34-164)	84 (39-180)	20 (15-25) N=167
1 місяць після введення 3 ^{ої} бустерної дози у V72P1E2 порівняно зі значеннями у віці 4-х років (СГВТ)	5,24 (3,91-7,02) N=88	7,06 (2,92-17)	7,35 (3,03-18) N=9	2 (1,62-2,46) N=158

Скорочення: СГТ, середнє геометричне значення титрів антитіл; СГВТ, середнє геометричне значення відношень індивідуальних титрів антитіл.

^a Вихідні значення суб'єктів, що не отримували щеплення вакциною гMenB+OMV NZ (група B48_50).

^b Через місяць після введення першої дози вакцини гMenB OMV NZ суб'єктам, що раніше не отримували щеплення нею (група B48_50).

Імунна відповідь на дві турові дози гMenB+OMV NZ, введені з інтервалом у 2 місяці дітям віком 4 роки, які ще не вакцинувалися

Критерій достатності відповідав всім 3 індикаторним штамам, оскільки нижня межа двостороннього 95% СІ відсотка суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5 через 1 місяць після курсу вакцинації з двох доз було більше 70% для індикаторних штамів H44/76 (СІ: 98%-100%), 5/99 (СІ: 98%-100%) і NZ98/254 (СІ: 85%-95%); було від 91% до 100% суб'єктів з титрами hSBA ≥ 5 проти всіх 3 штамів через 1 місяць після курсу вакцинації з 2 доз. Таким чином, імунна відповідь на 2 турові дози гMenB+OMV NZ у дітей 4-річного віку, які раніше не вакцинувалися проти менінгококу серогрупи B, є достатньою (Таблиця 2-15).

Гуморальна імунна відповідь у відсотковому відношенні суб'єктів із титрами hSBA ≥ 5 , GMTs, GMRs hSBA та 4-кратним збільшенням GMTs hSBA на дві турові дози гMenB+OMV NZ, введені з інтервалом у 2 місяці 4-річним дітям (B48_50), був найвищим відносно штамів H44/76, 5/99, потім NZ98/254 і найнижчим для M10713. Проти штаму H44/76 і 5/99 майже 100% суб'єктів досягли титрів hSBA ≥ 5 і 4-кратного збільшення титрів hSBA; GMTs і точкова оцінка GMRs були високими (H44/76: 109, 105 відповідно та 5/99: 343, 299 відповідно; Таблиця 2-15, Таблиця 2-16).

Таблиця 2-15: Кількість (%) суб'єктів (95% ДІ), значення титрів hSBA яких у віці 4-х років становило ≥ 5 , до і після введення 2-х доз вакцини гMenB+OMV NZ суб'єктам, що раніше не отримували щеплення нею

	Не отримували щеплення вакциною гMenB+OMV NZ
	B48_50
H44/76	
	N=183

	Значення у віці 4-х років	1 (1%) (0,014%-3%)
	1 місяць після введення 1 ^{ої} дози вакцини	125 (71%) (64%-78%) N=175
	1 місяць після введення 2 ^{ої} дози вакцини	175 (100%) (98%-100%) N=175
	5/99	N=180
	Значення у віці 4-х років	8 (4%) (2%-9%)
	1 місяць після введення 1 ^{ої} дози вакцини	154 (90%) (85%-94%) N=171
	1 місяць після введення 2 ^{ої} дози вакцини	175 (100%) (98%-100%) N=175
	NZ98/254	N=183
	Значення у віці 4-х років	0 (0%) (0%-2%)
	1 місяць після введення 1 ^{ої} дози вакцини	42 (24%) (18%-31%) N=173
	1 місяць після введення 2 ^{ої} дози вакцини	158 (91%) (85%-95%) N=174
	M10713	N=172
	Значення у віці 4-х років	105 (61%) (53%-68%)
	1 місяць після введення 1 ^{ої} дози вакцини	129 (77%) (70%-83%) N=167
	B48_50	N=171
	1 місяць після введення 2 ^{ої} дози вакцини	166 (97%) (93%-99%) N=171
	Виділено жирним шрифтом: критерії достатності дотримані	
	Примітка: Критерій достатності: через 1 місяць після введення 2-х доз вакцини, нижня межа двостороннього 95% ДІ для відсотка суб'єктів, в яких титр hSBA сягав ≥ 5 , має становити $\geq 70\%$ щодо штамів H44/76, 5/99 та NZ98/254.	
21. Оцінки профілю безпеки	Загалом 560 суб'єктів були піддані досліджуваній вакцинації (Таблиця 11.1-1b; Таблиця 12.1-1). З них 558 суб'єктів були включені до вибірки для оцінки безпеки (загалом), вибірки для оцінки безпеки (спонтанно повідомлені АЕс) і 554 суб'єкти були включені до вибірки для оцінки безпеки (АЕс, зафіксовані у процесі спрямованого опитування; Таблиця 12.1-1).	

Безпека та толерантність 5-ї додаткової дози rMenB+OMV NZ, введеної 4-річним дітям, після 4-ї додаткової дози rMenB+OMV NZ, раніше введеної дітям переддошкільного віку віком 12, 18 або 24 місяці у дослідженні V72P12E1. Більшість суб'єктів у досліджуваних групах В+R246 (12/18/24_48), В246 (12/18/24_48) і В+R234 (12/18/24_48), які отримали 4-у додаткову дозу rMenB+OMV NZ у віці 12, 18 та 24 місяців, повідомляли про щонайменше про поодинокі місцеві або системні АЕс, зафіксовані у процесі спрямованого опитування протягом перших 7 днів, причому відсотки були порівнянними між усіма групами дослідження (Таблиця 12.2.1-1). Найпоширенішою місцевою АЕ, зафіксованою у процесі спрямованого опитування в групах дослідження В+R246 (12/18/24_48), В246 (12/18/24_48) і В+R234 (12/18/24_48), був біль у місці введення, який варіювався від 84% до 100% суб'єктів, а сильна інтенсивність болю в місці введення коливалася від 11% до 32% суб'єктів (Таблиця 12.2.3-1).

Найпоширенішою системною АЕ, зафіксованою у процесі спрямованого опитування в групах дослідження В+R246 (12/18/24_48), В246 (12/18/24_48) і В+R234 (12/18/24_48) була чутливість, про яку повідомлялося у 47% до 74% суб'єктів, а тяжка інтенсивність коливалася від 0% до 12% суб'єктів. Іншими поширеними системними АЕс були сонливість, зміна звичайного режиму харчування та артралгія. Відсотки суб'єктів, які повідомляли про гарячковий стан (тобто, температура тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$) у групах дослідження В+R246 (12/18/24_48), В246 (12/18/24_48) і В+R234 (12/18/24_48) коливалися від 4% до 21% суб'єктів. Один суб'єкт із групи В+R234 12_48 повідомив про температуру $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (Таблиця 12.2.3-1).

Відсоток суб'єктів з будь-якими та, ймовірно, пов'язаними з ними спонтанно повідомленими АЕс протягом перших 7 днів після 5-ї додаткової дози у віці 4 років, коливався від 6% до 37% у досліджуваних групах В+R246 (12/18/24_48), В246 (12/18/24_48) і В+R234 (12/18/24_48) (не повідомлялося в В+R246 18_48), які отримували 4-у додаткову дозу rMenB+OMV NZ у віці 12, 18 і 24 місяців. Такий широкий діапазон у відсотках, ймовірно, пов'язаний з малою кількістю суб'єктів у цих групах (від 17 до 43 суб'єктів у різних групах) (Таблиця 12.2.3-4).

Спонтанно повідомлені АЕс були найпоширенішими з дня 1 по 7 після додаткової дози rMenB+OMV NZ у групах дослідження В+R246 (12/18/24_48), В246 (12/18/24_48) і В+R234 (12/18/24_48), які отримували 4-у бустер-дозу rMenB+OMV NZ через 12, 18 і 24 місяці (від 7% до 19% суб'єктів, жодне не повідомлялося у групах В+R246 18_48 і В246 24_48) у SOC «Загальні розлади і порушення у місці введення». Більшість із них були АЕс, зафіксованими у процесі спрямованого опитування, які тривали протягом останніх 7 днів після вакцинації, і вважалося, що вони, ймовірно, пов'язані з досліджуваною вакцинацією (Таблиця 12.2.3-4). Ущільнення у місці введення було найбільш поширеною спонтанно повідомленою АЕ з дня 1 до завершення дослідження, про яку повідомляли від 2% до 11% суб'єктів (не повідомлялося в групах В+R246 18_48, В+R246 24_48, В246 18_48 і В246 24_48). Вважалося, що все це, ймовірно, пов'язане з досліджуваною вакцинацією (Таблиця 12.2.3-7).

Жоден із суб'єктів не повідомляв про SAE або АЕ, що призвела до припинення участі або смертельного випадку з дня 1 до завершення дослідження після 5-ї додаткової дози у віці 4 років (Таблиця 12.2.1-4b).

Безпека та толерантність 3-ї додаткової дози rMenB+OMV NZ, яку вводили 4 дітям після двох турових доз rMenB+OMV NZ, які раніше вводили дітям переддошкільного віку у віці 12 і 14, 18 і 20 або 24 і 26 місяців у дослідженні V72P12E1.

Відсотки суб'єктів, які повідомляли про місцеві АЕс, зафіксовані у процесі спрямованого опитування, були порівнянними в усіх групах дослідження В12_14_48, В18_20_48, В24_26_48. Не спостерігалася чіткої тенденції у відсотках суб'єктів, які повідомляли про системні АЕс, зафіксовані у процесі спрямованого опитування в досліджуваних групах.

Найбільш поширеною місцевою АЕ, зафіксованою у процесі спрямованого опитування, про яку повідомлялося в групах дослідження В12_14_48, В18_20_48, В24_26_48, був біль у місці введення, про який повідомлялося відповідно у 90%, 92% та 95% суб'єктів, а про тяжку інтенсивність – у 19%, 10% та 8% суб'єктів відповідно (Таблиця 12.2.3-2).

Найбільш поширеною системною АЕ, зафіксованою у процесі спрямованого опитування в групах дослідження В12_14_48, В18_20_48, В24_26_48 була чутливість, про яку повідомлялося відповідно у 54%, 40% і 42% суб'єктів, а про тяжку інтенсивність повідомляли 6% суб'єктів з групи дослідження В12_14_48.

Відсоток суб'єктів, які повідомляли про гарячковий стан у групі дослідження В12 14 48, становив 16%. У досліджуваних групах В18 20 48 і В24 26 48 про гарячковий стан повідомляли 4 суб'єкти (40%) і 5 суб'єктів (42%) відповідно. Жоден із суб'єктів не повідомив про температуру $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (Таблиця 12.2.3-2).

Відсоток суб'єктів з будь-якими спонтанно повідомленими АЕs протягом перших 7 днів після 3-ї додаткової дози у віці 4 років коливався від 9% до 25%, а відсоток, ймовірно, пов'язаних АЕs коливався від 8% до 17% у групах дослідження В12 14 48, В18 20 48, В24 26 48 (Таблиця 12.2.1-5а). Спонтанно повідомлені АЕs були найпоширенішими з дня 1 по 7 після додаткової дози rMenB+OMV NZ у віці 4 років у групі дослідження В12 14 48 і В24 26 48 (7% та 17% суб'єктів відповідно, жодного в В18 20 48) в SOC «Загальні розлади і порушення у місці введення». Ймовірно, пов'язані АЕs були зареєстровані у 6% та 8% суб'єктів досліджуваних груп В12 14 48 та В24 26 48 відповідно. У групі дослідження В18 20 48 спонтанно повідомлені АЕs були найчастіше (9%) у SOC «Інфекції та інвазії»; всі вони вважалися, ймовірно, пов'язаними з досліджуваною вакцинацією (Таблиця 12.2.3-5). Найбільш поширеною спонтанно повідомленою АЕ за переважним терміном від дня 1 до завершення дослідження була пірексія, про яку повідомляли від 3% до 17% суб'єктів. Один суб'єкт повідомив про ймовірно пов'язану пірексію (Таблиця 12.2.3-8). Широкий діапазон у відсотках суб'єктів із спонтанно повідомленими АЕs у 3 турових групах, ймовірно, може бути наслідком відмінностей у кількості суб'єктів у цих групах, тобто 100 суб'єктів у В12 14 48, порівняно з 11 та 12 суб'єктами відповідно в інших 2 групах (Таблиця 12.2.3-8).

Жоден із суб'єктів не повідомляв про SAE або АЕ, що призвела до припинення участі або смертельного випадку з дня 1 до завершення дослідження після 3-ї додаткової дози у віці 4 років (Таблиця 12.2.1-5b).

Безпека та толерантність двох турових доз rMenB+OMV NZ, які вводили з інтервалом у 2 місяці дітям віком від 4 років, які ще не вакцинувалися

Більшість суб'єктів повідомили про щонайменше 1 АЕ, зафіксовану у процесі спрямованого опитування протягом перших 7 днів після 1-ї та 2-ї вакцинації rMenB+OMV NZ у групі дослідження В48 50. Більший відсоток суб'єктів повідомляли про місцеві АЕs, зафіксовані у процесі спрямованого опитування, ніж про системні АЕs, зафіксовані у процесі спрямованого опитування після 1-ї та 2-ї вакцинації (Таблиця 12.2.1-3). Найбільш поширеною місцевою АЕ, зафіксованою у процесі спрямованого опитування був біль у місці введення у 90% та 81% суб'єктів, а про біль тяжкої інтенсивності повідомлялося у 13% та 11% суб'єктів після 1-ї та 2-ї вакцинації відповідно (Таблиця 12.2.3-3). Найбільш поширеною системною АЕ, зафіксованою у процесі спрямованого опитування була сонливість у 36% та 35% суб'єктів, а про сонливість тяжкої інтенсивності повідомлялося у 2% та 1% суб'єктів після 1-ї та 2-ї вакцинації відповідно (Таблиця 12.2.3-3).

Відсоток суб'єктів з гарячковим станом (температура тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$) у досліджуваній групі В48 50 після 1-ї та 2-ї вакцинації становив 10% та 8% суб'єктів відповідно. Два суб'єкти повідомили про температуру $\geq 40^{\circ}\text{C}$ після 1-ї вакцинації і жоден із суб'єктів не повідомив про температуру $\geq 40^{\circ}\text{C}$ після 2-ї вакцинації (Таблиця 12.2.3-3). Відсоток суб'єктів з будь-якими спонтанно повідомленими АЕs протягом перших 7 днів після будь-якої вакцинації у віці 4 років у досліджуваній групі В48 50 становив 29% і, ймовірно, пов'язані з АЕs були повідомлені 15% (Таблиця 12.2.1-6а). Про спонтанно повідомлені АЕs з дня 1 по 7 після будь-якої вакцинації rMenB+OMV NZ у віці 4 років у групі дослідження В48 50 повідомлялося найчастіше (10% суб'єктів) у SOC «Загальні розлади і порушення у місці введення» та «Інфекції та інвазії». Майже всі загальні розлади і порушення у місці введення, а також 1% зареєстрованих інфекцій та інвазій розглядалися як ймовірно пов'язані з досліджуваною вакциною. Про інші поширені АЕs повідомлялося в SOC «Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння», «Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини» та «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту» (Таблиця 12.2.3-6). Найбільш поширеними спонтанно повідомленими АЕs після будь-якої вакцинації rMenB+OMV NZ у досліджуваній групі В48 50 були ущільнення у місці введення; про кашель і бронхіт повідомлялося у 6% 5% і 4% суб'єктів відповідно. Всі випадки з ущільненням у місці введення, ймовірно, були пов'язані з досліджуваною вакцинацією (Таблиця 12.2.3-9). Про серйозні побічні реакції повідомляли три суб'єкти (1%) після будь-якої вакцинації з дня 1 до завершення дослідження. Суб'єкт

пациенти, дані яких включені до наборів даних	N=29 29 (100%)	N=20 20 (100%)	N=17 17 (100%)	N=19 19 (100%)	N=27 27 (100%)	N=18 18 (100%)	N=43 43 (100%)	N=29 29 (100%)	N=28 28 (100%)	N=100 100 (100%)	N=11 11 (100%)	N=12 12 (100%)	N=207 207 (100%)	N=560 560 (100%)
Набір даних популяції для оцінки безпеки (передбачувані і ПР)	29 (100%)	20 (100%)	17 (100%)	19 (100%)	27 (100%)	17 (94%)	43 (100%)	29 (100%)	27 (96%)	99 (99%)	10 (91%)	12 (100%)	205 (99%)	554 (99%)
Набір даних популяції для оцінки безпеки (непередбачувані і ПР)	29 (100%)	20 (100%)	17 (100%)	19 (100%)	27 (100%)	17 (94%)	43 (100%)	29 (100%)	28 (100%)	100 (100%)	11 (100%)	12 (100%)	206 (100%)	558 (100%)
Набір даних популяції для оцінки безпеки	29 (100%)	20 (100%)	17 (100%)	19 (100%)	27 (100%)	17 (94%)	43 (100%)	29 (100%)	28 (100%)	100 (100%)	11 (100%)	12 (100%)	206 (100%)	558 (100%)

Скорочення: ПР, побічна реакція.

Таблиця 12.2.1-1: Огляд передбачуваних ПР, що виникали з 1-го по 7-й день після введення 5^{ої} бустерної дози вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що отримали щеплення 3-ма дозами згідно первинного графіку вакцинації у віці до 1-го року, та бустерну дозу у віці від 1-го до 3-х років - Набір даних популяції для оцінки безпеки (передбачувані ПР)

Групи	rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, Рутинна вакцинація у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 3-х та 4-х місяців		
	V+R246 12_48	V+R246 18_48	V+R246 24_48	B246 12_48	B246 18_48	B246 24_48	V+R234 12_48	V+R23 4 18_48	V+R234 24_48
Будь-які	N=29 27 (93%)	N=20 18 (90%)	N=17 17 (100%)	N=19 18 (95%)	N=27 25 (93%)	N=17 17 (100%)	N=43 40 (93%)	N=29 28 (97%)	N=27 27 (100%)
Місцеві	27 (93%)	18 (90%)	17 (100%)	16 (84%)	24 (89%)	17 (100%)	38 (88%)	28 (97%)	27 (100%)
Системні ^a	26 (90%)	15 (75%)	14 (82%)	18 (95%)	19 (70%)	13 (76%)	36 (84%)	27 (93%)	23 (85%)

Скорочення: ПР, побічна реакція.

^a Включно з суб'єктами, у яких температура тіла підіймалася до ≥ 38 C (незалежно від шляху вимірювання).

Таблиця 12.2.3-1: Кількість (%) суб'єктів з місцевими та системними ПР, що виникали після введення 5^{ої} бустерної дози вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що отримали щеплення 3-ма дозами згідно первинного графіку вакцинації у віці до 1 року, та бустерну дозу у віці від 1-го до 3-х років - Набір даних популяції для оцінки безпеки (Передбачувані ПР, день 1 - 7)

Групи	rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, Рутинна вакцинація у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 3-х та 4-х місяців		
	V+R246 12_48	V+R246 18_48	V+R246 24_48	B246 12_48	B246 18_4 8	B246 24_48	V+R234 12_48	V+R234 18_48	V+R234 24_48
Будь-які	N=29 27 (93%)	N=20 18 (90%)	N=17 17 (100%)	N=19 18 (95%)	N=27 25 (93%)	N=17 17 (100%)	N=43 40 (93%)	N=29 28 (97%)	N=27 27 (100%)
Місцеві	27 (93%)	18 (90%)	17 (100%)	16 (84%)	24 (89%)	17 (100%)	38 (88%)	28 (97%)	27 (100%)
Системні ^a	26 (90%)	15 (75%)	14 (82%)	18 (95%)	19 (70%)	13 (76%)	36 (84%)	27 (93%)	23 (85%)

Місцеві ПР									
	N=29	N=20	N=17	N=19	N=27	N=17	N=43	N=29	N=27
Больові відчуття (будь-які)	27 (93%)	18 (90%)	17 (100%)	16 (84%)	23 (85%)	16 (94%)	38 (88%)	28 (97%)	27 (100%)
Виражені	5 (17%)	4 (20%)	3 (18%)	6 (32%)	4 (15%)	5 (29%)	10 (23%)	8 (28%)	3 (11%)
Почервоніння (мм) (не спостерігалось)	21 (72%)	15 (75%)	13 (76%)	12 (63%)	13 (48%)	10 (59%)	26 (60%)	17 (59%)	19 (70%)
>100 мм	1 (3%)	0	0	0	1 (4%)	1 (6%)	2 (5%)	0	0
Ущільнення (мм) (не спостерігалось)	25 (86%)	17 (89%)	16 (94%)	16 (84%)	20 (74%)	13 (76%)	34 (79%)	21 (72%)	20 (74%)
>100 мм	1 (3%)	0	0	0	0	1 (6%)	1 (2%)	0	0
Набряк (не спостерігалось)	26 (90%)	16 (84%)	13 (76%)	13 (68%)	19 (70%)	11 (65%)	28 (65%)	17 (59%)	22 (81%)
>100 мм	1 (3%)	0	0	0	0	1 (6%)	1 (2%)	0	0
Системні ПР									
	N=29	N=20	N=17	N=19	N=27	N=17	N=43	N=29	N=27
Зміни харчових звичок (будь-які)	12 (41%)	6 (32%)	6 (35%)	12 (63%)	7 (26%)	8 (47%)	20 (47%)	11 (38%)	13 (48%)
Виражені	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
Сонливість (будь-яка)	18 (62%)	7 (37%)	8 (47%)	9 (47%)	12 (44%)	6 (35%)	22 (51%)	21 (72%)	14 (52%)
Виражена	0	1 (5%)	0	0	1 (4%)	0	0	0	1 (4%)
Блювання (будь-яке)	0	1 (5%)	0	0	1 (4%)	0	5 (12%)	3 (10%)	2 (7%)
Виражене	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Діарея (будь-яка)	4 (14%)	1 (5%)	1 (6%)	2 (11%)	4 (15%)	2 (12%)	6 (14%)	4 (14%)	3 (11%)
Виражена	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дратівливість (будь-яка)	18 (62%)	9 (47%)	11 (65%)	14 (74%)	13 (48%)	8 (47%)	23 (53%)	20 (69%)	16 (59%)
Виражена	1 (3%)	1 (5%)	2 (12%)	2 (11%)	0	2 (12%)	1 (2%)	3 (10%)	2 (7%)
Головний біль (будь-який)	5 (17%)	1 (5%)	6 (35%)	3 (16%)	2 (7%)	3 (18%)	7 (16%)	5 (17%)	8 (30%)
Виражений	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4%)
Артралгія (будь-яка)	12 (41%)	4 (21%)	6 (35%)	9 (47%)	8 (30%)	5 (29%)	11 (26%)	8 (28%)	12 (44%)
Виражена	2 (7%)	1 (5%)	0	3 (16%)	1 (4%)	0	1 (2%)	3 (10%)	2 (7%)
Висип (будь-який)	2 (7%)	1 (5%)	0	5 (26%)	2 (7%)	4 (24%)	7 (16%)	5 (17%)	2 (7%)

Уртикарний	1 (3%)	0 N=19	0	2 (11%)	0	3 (18%)	3 (7%)	3 (10%)	2 (7%)
Підвищення температури тіла ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	6 (21%)	3 (15%)	3 (18%)	2 (11%)	1 (4%) N = 26	1 (6%)	5 (12%)	4 (14%)	2 (7%)
Температура тіла ($^{\circ}\text{C}$)									
<36,0 $^{\circ}\text{C}$	0	1 (5%)	0	0	1 (4%) N=26	0	0		0
$\geq 40^{\circ}\text{C}$	0	0	0	0	0 N=26	0			
Прийом антипіретиків (з профілактичною метою)	1 (3%)	2 (10%)	1 (6%)	1 (5%)	2 (7%)	1 (6%)	7 (16%)	1 (3%)	1 (4%)
Прийом антипіретиків (з лікувальною метою)	5 (17%)	5 (25%)	4 (24%)	3 (16%)	3 (11%)	1 (6%)	10 (23%)	4 (14%)	3 (11%)
Підвищення температури тіла з наступним зверненням по медичну допомогу	2 (7%)	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Скорочення: ПР, побічна реакція.									
Таблиця 12.2.3-4: Кількість (%) суб'єктів з непередбачуваними ПР (у вигляді класифікації за системами органів), що виникали з 1-го по 7-й день після введення 5^ї бустерної дози вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що отримали щеплення 3-ма дозами згідно первинного графіку вакцинації у віці до 1-го року, та бустерну дозу у віці від 1-го до 3-х років –									
Набір даних популяції для оцінки безпеки									
КСО	rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, Рутинна вакцинація у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 3-х та 4-х місяців		
	B+R246 12_48	B+R246 18_48	B+R246 24_48	B246 12_48	B246 18_48	B246 24_48	B+R234 12_48	B+R234 18_48	B+R234 24_48
Усі ПР	N=30	N=20	N=17	N=19	N=27	N=17	N=43	N=29	N=28
Будь-яка побічна реакція	7 (23%)	0	3 (18%)	7 (37%)	6 (22%)	1 (6%)	9 (21%)	6 (21%)	4 (14%)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	0	0	0	1 (5%)	0	1 (6%)	1 (2%)	0	0
Загальні порушення та місцеві ПР	4 (13%)	0	2 (12%)	2 (11%)	5 (19%)	0	3 (7%)	4 (14%)	3 (11%)
Інфекції та інвазії	1 (3%)	0	0	0	0	0	2 (5%)	0	1 (4%)
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Порушення з боку нервової системи	0	0	0	1 (5%)	0	0	1 (2%)	2 (7%)	0
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	1 (3%)	0	0	1 (5%)	1 (4%)	0	2 (5%)	0	0
Порушення з боку шкіри та	0	0	1 (6%)	3 (16%)	0	0	1 (2%)	0	0

підшкірної клітковини									
Психічні розлади	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини									
	N=30	N=20	N=17	N=19	N=27	N=17	N=43	N=29	N=28
Будь-яка побічна реакція	5 (17%)	0	3 (18%)	7 (37%)	5 (19%)	1 (6%)	6 (14%)	5 (17%)	3 (11%)
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	0	0	0	1 (5%)	0	1 (6%)	0	0	0
Загальні порушення та місцеві ПР	4 (13%)	0	2 (12%)	2 (11%)	5 (19%)	0	3 (7%)	4 (14%)	3 (11%)
Інфекції та інвазії	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Порушення з боку нервової системи	0	0	0	1 (5%)	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Психічні розлади	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	1 (3%)	0	0	1 (5%)	0	0	1 (2%)	0	0-0
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	0	0	1 (6%)	3 (16%)	0	0	1 (2%)	0	0
Скорочення: ПР, побічна реакція.									
Таблиця 12.2.3-7: Кількість (%) суб'єктів з усіма та можливо пов'язаними з введенням вакцини непередбачуваними ПР (>1%), що виникали після введення 5^{ої} бустерної дози вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що отримали щеплення 3-ма дозами згідно первинного графіку вакцинації у віці до 1-го року, та бустерну дозу у віці від 1-го до 3-х років - Набір даних популяції для оцінки безпеки									
Бажаний термін	rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, Рутинна вакцинація у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 3-х та 4-х місяців		
	B+R246 12_48	B+R246 18_48	B+R246 24_48	B246 12_48	B246 18_48	B246 24_48	B+R234 12_48	B+R234 18_48	B+R234 24_48
Усі ПР									
	N=30	N=20	N=17	N=19	N=27	N=17	N=43	N=29	N=28
Кашель	0	0	0	2 (11%)	0	0	1 (2%)	0	0
Почервоніння у місці ін'єкції	0	0	0	1 (5%)	2 (7%)	0	1 (2%)	0	0
Набряк у місці ін'єкції	1 (3%)	0	2 (12%)	0	0	0	0	1 (3%)	1 (4%)
Ущільнення у місці ін'єкції	1 (3%)	0	0	2 (11%)	0	0	1 (2%)	2 (7%)	2 (7%)
Вушна інфекція	0	0	0	0	0	1 (6%)	0	0	1 (4%)
Інфекційна еритема	0	0	1 (6%)	0	0	0	0	0	0
Грип	0	0	0	0	0	1 (6%)	0	0	0
Біль у верхній частині живота	0	0	0	1 (5%)	0	1 (6%)	0	0	0
Еритема	0	0	1 (6%)	1 (5%)	0	0	0	0	0
Свербіж	0	0	0	1 (5%)	0	0	0	0	0
Висип	0	0	0	1 (5%)	0	0	0	0	0

Ринорея	0	0	0	1 (5%)	0	0	1 (2%)	0	0
Сомноленція	0	0	0	1 (5%)	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Тепловий удар	0	1 (5%)	0	0	0	0	0	0	0
Перелом ліктьової кістки	0	1 (5%)	0	0	0	0	0	0	0
Біль у кінцівці	1 (3%)	1 (5%)	0	0	0	0	0	0	0
Тонзиліт	1 (3%)	1 (5%)	0	0	0	0	0	0	0
Бронхіт	0	0	0	0	1 (4%)	0	1 (2%)	0	0
Втома	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	0	0
Ларингіт	0	0	0	0	1 (4%)	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Середній отит	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	0	0
Алергічний риніт	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	0	0
Ущільнення у місці ін'єкції	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	1 (3%)	0
Біль у місці ін'єкції	1 (3%)	0	0	0	1 (4%)	0	0	1 (3%)	2 (7%)
Бронхоспазм	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Гастроентерит	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4%)
Підшкірна гематома у місці ін'єкції	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Назофарингіт	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Почервоіння у місці ін'єкції	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0
Гострий тонзиліт	0	0	0	0	0	0	0	2 (7%)	0
Підвищення температури тіла	0	0	0	0	0	0	2 (5%)	0	0
Грипоподібне захворювання	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4%)
Біль в животі	0	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0
Інфекція нижніх дихальних шляхів	0	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0
Герпес слизової оболонки ротової порожнини	0	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0
Пресинкопе	0	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0
Сомноленція	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Гіперреактивність бронхів	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Розлад харчової поведінки	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Головний біль	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Висип у місці ін'єкції	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Макульозний висип	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Перелом	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Блювання	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Вірусна інфекція	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4%)
Дратівливість	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Інфекція верхніх дихальних шляхів	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Вірусна інфекція	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0

дихальних шляхів									
Аденоїдектомія	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Плач	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Біль у вусі	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Носова кровотеча	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Травма голови	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Місцевий набряк	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Гострий середній отит	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Фарингіт	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Папульозний висип	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дихальна недостатність	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Алергічний риніт	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Висип вірусного походження	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини									
	N=30	N=20	N=17	N=19	N=27	N=17	N=43	N=29	N=28
Почервоніння у місці ін'єкції	0	0	0	1 (5%)	2 (7%)	0	1 (2%)	0	0
Набряк у місці ін'єкції	1 (3%)	0	2 (12%)	0	0	0	0	1 (3%)	1 (4%)
Ущільнення у місці ін'єкції	1 (3%)	0	0	2 (11%)	0	0	1 (2%)	2 (7%)	2 (7%)
Біль у верхній частині живота	0	0	0	1 (5%)	0	1 (6%)	0	0	0
Еритема	0	0	1 (6%)	1 (5%)	0	0	0	0	0
Кашель	0	0	0	1 (5%)	0	0	1 (2%)	0	0
Свербіж	0	0	0	1 (5%)	0	0	0	0	0
Висип	0	0	0	1 (5%)	0	0	0	0	0
Ринорея	0	0	0	1 (5%)	0	0	0	0	0
Сомноленція	0	0	0	1 (5%)	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Втома	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	0	0
Ущільнення у місці ін'єкції	0	0	0	0	1 (4%)	0	0	1 (3%)	0
Біль у місці ін'єкції	1 (3%)	0	0	0	1 (4%)	0	0	1 (3%)	2 (7%)
Бронхоспазм	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Гастроентерит	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Підшкірна гематома у місці ін'єкції	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Почервоніння у місці ін'єкції	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0

Назофарингіт	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Підвищення температури тіла	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дратівливість	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	1 (3%)	0
Розлад харчової поведінки	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Головний біль	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Висип у місці ін'єкції	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Макульозний висип	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Носова кровотеча	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Місцевий набряк	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Скорочення: ПР, побічна реакція.									
Таблиця 12.2.1-4b: Огляд непередбачуваних ПР, що виникали з 1-го дня і до моменту завершення дослідження після введення будь-якої дози вакцини, у групах, що отримали щеплення 3-ма дозами згідно первинного графіку вакцинації у віці до 1-го року, та бустерну дозу у віці від 1-го до 3-х років - Набір даних популяції для оцінки безпеки (непередбачувані ПР)									
	rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців			rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, Рутинна вакцинація у віці 3-х, 5-ти та 7-ми місяців			rMenB+OMV NZ + Рутинна вакцинація у віці 2-х, 3-х та 4-х місяців		
Групи	B+R246 12_48	B+R246 18_48	B+R246 24_48	B246 12_48	B246 18_48	B246 24_48	B+R234 12_48	B+R234 18_48	B+R234 24_48
	N=30	N=20	N=17	N=19	N=27	N=17	N=43	N=29	N=28
Будь-які ПР	8 (27%)	4 (20%)	4 (24%)	7 (37%)	7 (26%)	3 (18%)	11 (26%)	11 (38%)	6 (21%)
ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	6 (20%)	0	3 (18%)	7 (37%)	5 (19%)	1 (6%)	6 (14%)	5 (17%)	3 (11%)
ВІПР	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ВІПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ПР, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ПР, що призвели до смерті	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Скорочення: ПР, побічна реакція.									
Таблиця 12.2.3-2: Кількість (%) суб'єктів з місцевими та системними ПР, що виникали після введення 3^{ої} бустерної дози вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці від 1-го до 3-х років - Набір даних популяції для оцінки безпеки (Передбачувані ПР, день 1 - 7)									
«Наздоганяючі» дози rMenB+OMV NZ у віці від 12-ти до 26-ти місяців									
Групи	B12 14_48			B18 20_48			B24 26_48		

Місцеві ПР			
	N=99	N=10	N=12
Больові відчуття (будь-які)	94 (95%)	9 (90%)	11 (92%)
Виражені	19 (19%)	1 (10%)	1 (8%)
Почервоніння (мм) (не спостерігалось)	78 (79%)	7 (70%)	12 (100%)
>100 мм	2 (2%)	0	0
Ущільнення (мм) (не спостерігалось)	90 (91%)	9 (90%)	12 (100%)
>100 мм	1 (1%)	0	0
Набряк (не спостерігалось)	79 (80%)	8 (80%)	8 (67%)
>100 мм	0	0	0
Системні ПР			
	N=99	N=10	N=12
Зміни харчових звичок (будь-які)	42 (42%)	0	3 (25%)
Виражені	2 (2%)	0	1 (8%)
Сонливість (будь-яка)	52 (53%)	3 (30%)	3 (25%)
Виражена	3 (3%)	0	0
Блювання (будь-яке)	6 (6%)	2 (20%)	1 (8%)
Виражене	0	0	0
Діарея (будь-яка)	5 (5%)	0	2 (17%)
Виражена	0	0	0
Дратівливість (будь-яка)	53 (54%)	4 (40%)	5 (42%)
Виражена	6 (6%)	0	0
Головний біль (будь-який)	20 (20%)	2 (20%)	4 (33%)
Виражений	1 (1%)	0	0
Артралгія (будь-яка)	28 (28%)	1 (10%)	6 (50%)
Виражена	10 (10%)	0	1 (8%)
Висип (будь-який)	13 (13%)	0	0
Уртикарний	4 (4%)	0	0
Підвищення температури тіла ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	16 (16%)	4 (40%)	5 (42%)
Температура тіла ($^{\circ}\text{C}$)			
<36,0 $^{\circ}\text{C}$	0	0	0
$\geq 40^{\circ}\text{C}$	0	0	0
Прийом антипіретиків (з профілактичною метою)	5 (5%)	2 (20%)	2 (17%)
Прийом антипіретиків (з лікувальною метою)	18 (18%)	4 (40%)	5 (42%)
Підвищення температури тіла з наступним зверненням по медичну допомогу	2 (2%)	1 (10%)	0
Скорочення: ПР, побічна реакція.			
Таблиця 12.2.3-5: Кількість (%) суб'єктів з непередбачуваними ПР (у вигляді класифікації за системами органів), що виникали з 1-го по 7-й день після введення 3^{ої}бустерної дози вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці від 1-го до 3-х років -			
Набір даних популяції для оцінки безпеки			
«Наздоганяючі» дози rMenB+OMV NZ у віці від 12-ти до 26-ти місяців			

КСО	Усі ПР			ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини		
	B12 14_48	B18 20_48	B24 26_48	B12 14_48	B18 20_48	B24 26_48
	N=100	N=11	N=12	N=100	N=11	N=12
Будь-які ПР	14 (14%)	1 (9%)	3 (25%)	8 (8%)	1 (9%)	2 (17%)
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	1 (1%)	0	0	0	0	0
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	1 (1%)	0	0	0	0	0
Загальні порушення та місцеві ПР	7 (7%)	0	2 (17%)	6 (6%)	0	1 (8%)
Інфекції та інвазії	1 (1%)	1 (9%)	1 (8%)	0	1 (9%)	1 (8%)
Порушення з боку нервової системи	0	0	0	0	0	0
Психічні розлади	1 (1%)	0	0			
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	3 (3%)	0	0	1 (1%)	0	0
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	2 (2%)	0	0	1 (1%)	0	0

Скорочення: ПР, побічна реакція; КСО, класифікація за системами органів.

Таблиця 12.2.3-8: Кількість (%) суб'єктів з непередбачуваними ПР (>1%), що виникали після введення 3^{ої} бустерної дози вакцини гMenB+OMV NZ, у групах, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці від 1-го до 3-х років - Набір даних популяції для оцінки безпеки

«Наздоганяючі» дози гMenB+OMV NZ у віці від 12-ти до 26-ти місяців

Бажаний термін	Усі ПР			ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини		
	B12 14_48	B18 20_48	B24 26_48	B12 14_48	B18 20_48	B24 26_48
	N=100	N=11	N=12	N=100	N=11	N=12
Підвищення температури тіла	3 (3%)	1 (9%)	2 (17%)	0	0	1 (8%)
Алергічний риніт	1 (1%)	0	0	0	0	0
Гастроентерит	0	1 (9%)	0	0	1 (9%)	0
Назофарингіт	0	1 (9%)	1 (8%)	0	0	1 (8%)
Почервоніння у місці ін'єкції	0	0	0	0	0	0
Ущільнення у місці ін'єкції	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0
Дратівливість	1 (1%)	0	0	0	0	0
Сомноленція	0	0	0	0	0	0
Біль у місці ін'єкції	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0

Набряк у місці ін'єкції	2 (2%)	0	0	2 (2%)	0	0
Кашель	1 (1%)	0	0	0	0	0
Розлад харчової поведінки	0	0	0	0	0	0
Головний біль	0	0	0	0	0	0
Почервоніння у місці ін'єкції	0	0	0	0	0	0
Висип у місці ін'єкції	0	0	0	0	0	0
Макульозний висип	0	0	0	0	0	0
Папульозний висип	1 (1%)	0	0	0	0	0
Висип	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0
Ущільнення у місці ін'єкції	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0
Біль у вусі	1 (1%)	0	0	0	0	0
Носова кровотеча	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0
Місцевий набряк	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0
Травма голови	1 (1%)	0	0	0	0	0
Гострий тонзиліт	0	0	0	0	0	0
Грипоподібне захворювання	0	0	0	0	0	0
Біль в животі	0	0	0	0	0	0
Інфекція нижніх дихальних шляхів	0	0	0	0	0	0
Герпес слизової оболонки ротової порожнини	0	0	0	0	0	0
Пресинкопе	0	0	0	0	0	0
Вушна інфекція	3 (3%)	0	0	0	0	0
Бронхіт	3 (3%)	0	0	0	0	0
Ларингіт	0	0	0	0	0	0
Біль у місці ін'єкції	1 (1%)	0	0	0	0	0
Набряк у місці ін'єкції	2 (2%)	0	0	2 (2%)	0	0
Гіперреактивність бронхів	0	0	0	0	0	0
Ринорея	0	0	0	0	0	0
Перелом	0	0	0	0	0	0
Блювання	0	0	0	0	0	0
Вірусна інфекція	1 (1%)	0	1 (8%)	0	0	0
Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (1%)	0	0	0	0	0
Вірусна інфекція дихальних шляхів	1 (1%)	0	0	0	0	0
Біль у верхній частині	1 (1%)	0	0	0	0	0

живота						
Аденоїдектомія	1 (1%)	0	0	0	0	0
Бронхоспазм	1 (1%)	0	0	0	0	0
Плач	1 (1%)	0	0	0	0	0
Гострий середній отит	1 (1%)	0	0	0	0	0
Фарингіт	1 (1%)	0	0	0	0	0
Дихальна недостатність	1 (1%)	0	0	0	0	0
Висип вірусного походження	1 (1%)	0	0	0	0	0
. Скорочення: ПР, побічна реакція.						
Таблиця 12.2.3-3: Кількість (%) суб'єктів з місцевими та системними ПР, що виникали після введення першої та другої доз вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що раніше не отримували щеплення нею - Набір даних популяції для оцінки безпеки (передбачувані ПР, день 1 - 7)						
Не отримували щеплення вакциною rMenB+OMV NZ						
B48_50						
Групи	Введення першої дози вакцини		Введення другої дози вакцини			
Місцеві ПР	N=205		N=194			
Больові відчуття (будь-які)	185 (90%)		157 (81%)			
Виразені	27 (13%)		21 (11%)			
Почервоніння (мм) (не спостерігалось)	161 (79%)		160 (82%)			
	N=204		N=204			
>100 мм	1 (<1%)		0			
	N=204		N=204			
Ущільнення (мм) (не спостерігалось)	178 (87%)		174 (90%)			
	N=204		N=204			
>100 мм	0		0			
	N=204		N=204			
Набряк (не спостерігалось)	174 (85%)		170 (88%)			
	N=204		N=204			
>100 мм	1 (<1%)		0			
	N=204		N=204			
Системні ПР	N=205		N=194			

Зміни харчових звичок (будь-які)	49 (24%) N=203	43 (22%)
Виражені	3 (1%) N=203	2 (1%)
Сонливість (будь-яка)	74 (36%)	67 (35%) N=193
Виражена	5 (2%)	2 (1%) N=193
Блювання (будь-яке)	8 (4%)	6 (3%)
Виражене	0	0
Діарея (будь-яка)	11 (5%) N=204	8 (4%) N=193
Виражена	1 (<1%) N=204	0 N=193
Дратівливість (будь-яка)	67 (33%) N=204	58 (30%) N=193
Виражена	8 (4%) N=204	5 (3%) N=193
Головний біль (будь-який)	25 (12%) N=204	24 (12%)
Виражений	1 (<1%) N=204	1 (1%)
Артралгія (будь-яка)	45 (22%) N=203	40 (21%) N=192
Виражена	6 (3%) N=203	2 (1%) N=192
Висип (будь-який)	15 (7%) N=201	10 (5%) N=192
Уртикарний	6 (3%) N=201	2 (1%) N=192
Підвищення температури тіла ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	20 (10%) N=204	16 (8%) N=189
Температура тіла ($^{\circ}\text{C}$)		
<36,0 $^{\circ}\text{C}$	5 (2%) N=204	5 (3%) N=189
$\geq 40^{\circ}\text{C}$	2 (1%) N=204	0 N=189
Прийом антипіретиків (з профілактичною метою)	17 (8%) N=204	23 (12%) N=192
Прийом антипіретиків (з лікувальною метою)	22 (11%) N=204	24 (12%) N=193
Підвищення температури тіла з наступним зверненням по медичну допомогу	2 (1%) N=204	4 (2%) N=192
Скорочення: ПР, побічна реакція		

Таблиця 12.2.1-5а: Огляд небажаних ПР, що виникали з 1-го по 7-й день після введення 3^{ої} бустерної дози вакцини гMenB+OMV NZ у групах, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці від 1-го до 3-х років - Набір даних популяції для оцінки безпеки (непередбачувані ПР)

Групи	«Наздоганяючі» дози гMenB+OMV NZ у віці від 12-ти до 26-ти місяців		
	B12 14 48	B18 20 48	B24 26 48
	N=100	N=11	N=12
Будь-які ПР	14 (14%)	1 (9%)	3 (25%)
ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	8 (8%)	1 (9%)	2 (17%)
ВГП	0	0	0
ВГП, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	0	0	0
ПР, що призвели до	0	0	0

Скорочення: ПР, побічна реакція; ВГП, виражена побічна реакція.

Таблиця 12.2.1-5б: Огляд непередбачуваних ПР, що виникали з 1-го дня і до моменту завершення дослідження після введення будь-якої дози вакцини, у групах, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці від 1-го до 3-х років - Набір даних популяції для оцінки безпеки (непередбачувані ПР)

Групи	«Наздоганяючі» дози гMenB+OMV NZ у віці від 12-ти до 26-ти місяців		
	B12 14 48	B18 20 48	B24 26 48
	N=100	N=11	N=12
Будь-які ПР	25 (5%)	2 (18%)	4 (33%)
ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	8 (8%)	1 (9%)	2 (17%)
ВГП	0	0	0
ВГП, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	0	0	0
ПР, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні	0	0	0
ПР, що призвели до смерті	0	0	0

Скорочення: ПР, побічна реакція; ВГП, виражена побічна реакція.

Таблиця 12.2.1-3: Огляд передбачуваних ПР, що виникали з 1-го по 7-й день після введення 1^{ої} та 2^{ої} доз вакцини гMenB+OMV NZ, у групах, що раніше не отримували щеплення нею - Набір даних популяції для оцінки безпеки (передбачувані ПР)

Не отримували щеплення вакциною rMenB+OMV NZ	
Групи	B48_50
Введення першої дози вакцини	
N=205	
Будь-які	194 (95%)
Місцеві	186 (91%)
Системні	137 (67%)
Введення другої дози вакцини	
N=194	
Будь-які	167 (86%)
Місцеві	161 (83%)
Системні	108 (56%)
Будь-які	
N=205	
Будь-які	199 (97%)
Місцеві	193 (94%)
Системні	160 (78%)
Скорочення: ПР, побічна реакція.	
Таблиця 12.2.1-6а: Огляд непередбачуваних ПР, що виникали з 1-го по 7-й день після введення будь-якої дози вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що раніше не отримували щеплення нею - (B48_50)	
Не отримували щеплення вакциною rMenB+OMV NZ	
Групи	B48_50
N=206	
Будь-які ПР	59 (29%)
ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	31 (15%)
ВГПР	1 (<1%)
ВГПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	0
ПР, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні	1 (<1%)
Скорочення: ПР, побічна реакція; ВГПР, виражена побічна реакція.	
Таблиця 12.2.1-6б: Огляд непередбачуваних ПР, що виникали з 1-го дня і до моменту завершення дослідження після введення будь-якої дози вакцини rMenB+OMV NZ, у групах, що раніше не отримували щеплення нею	
Не отримували щеплення вакциною rMenB+OMV NZ	
Групи	B48_50

	N=206
Будь-які ПР	105 (51%)
ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	31 (15%)
ВІПР	3 (1%)
ВІПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини	0
ПР, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні	1 (<1%)
ПР, що призвели до смерті	0

Скорочення: ПР, побічна реакція; ВІПР, виражена побічна реакція.

Таблиця 12.2.3-6: Кількість (%) суб'єктів з непередбачуваними ПР (у вигляді класифікації за системами органів), що виникали з 1-го по 7-й день після введення першої та другої доз вакцини гMenB+OMV NZ, у групах, що раніше не отримували щеплення нею (B48_50) - популяція для оцінки безпеки

КСО	Будь-яка доза вакцини	
	Усі ПР	ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини
	N=206	N=206
Будь-які ПР	59 (29%)	31 (15%)
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	1 (<1%)	0
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	4 (2%)	2 (1%)
Загальні порушення та місцеві ПР	21 (10%)	20 (10%)
Розлади з боку імунної системи	3 (1%)	0
Інфекції та інвазії	20 (10%)	2 (1%)
Травми, отруєння та ускладнення процедур	3 (1%)	0
Порушення з боку обміну речовин і харчування	1 (<1%)	1 (<1%)
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	4 (2%)	4 (2%)
Порушення з боку нервової системи	2 (1%)	2 (1%)
Психічні розлади	3 (1%)	2 (1%)
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	1 (<1%)	1 (<1%)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	9 (4%)	1 (<1%)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	4 (2%)	1 (<1%)

Скорочення: ПР, побічна реакція; КСО, класифікація за системами органів.

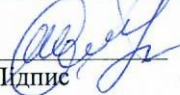
Таблиця 12.2.3-9: Кількість (%) суб'єктів з непередбачуваними ПР (>1%), що виникали після введення першої та другої доз вакцини гMenB+OMV NZ, у групах, що раніше не отримували щеплення нею - Набір даних популяції для оцінки безпеки		
Бажаний термін	Будь-яка доза вакцини	
	Усі ПР	ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини
	N=206	N=206
Ущільнення у місці ін'єкції	12 (6%)	12 (6%)
Кашель	11 (5%)	0
Бронхіт	9 (4%)	0
Кон'юнктивіт	7 (3%)	0
Вушна інфекція	6 (3%)	0
Інфекція дихальних шляхів	6 (3%)	0
Ущільнення	5 (2%)	5 (2%)
Фарингіт	5 (2%)	0
Підвищення температури тіла	5 (2%)	0
Риніт	5 (2%)	0
Біль в животі	4 (2%)	0
Середній отит	4 (2%)	0
Тонзиліт	4 (2%)	0
Інфекція верхніх дихальних шляхів	4 (2%)	0
Гастроентерит	3 (1%)	0
Почервоніння у місці ін'єкції	3 (1%)	3 (1%)
Біль у місці ін'єкції	3 (1%)	3 (1%)
Набряк у місці ін'єкції	3 (1%)	0
Ларингіт	3 (1%)	0
Назофарингіт	3 (1%)	0
Біль у кінцівці	3 (1%)	3 (1%)
Пневмонія	3 (1%)	0
Висип	3 (1%)	0
Сезонна алергія	3 (1%)	0
Вірусна інфекція	3 (1%)	0
Скорочення: ПР, побічна реакція.		

<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p>Дане дослідження V72P12E2 є продовженням дослідження V72P12E1 фази 3. Основна мета цього другого додаткового дослідження полягала в тому, щоб дослідити персистенцію бактерицидних антитіл у 4-річних дітей після 4-ї додаткової дози rMenB+OMV NZ або після схеми турової вакцинації з двох доз rMenB+OMV NZ, яку вводили дітям у рамках відповідних курсів вакцинації у дослідженні V72P12E1.</p> <p>Крім того, це дослідження мало охарактеризувати гуморальну імунну відповідь на 5-у додаткову дозу у дітей, які отримували курс первинної вакцинації rMenB+OMV NZ з трьох доз у віці 2, 3, 4 місяців (у первинному дослідженні V72P12), а також у субпопуляції дітей, які отримували курс первинної вакцинації rMenB+OMV NZ з трьох доз у віці 2, 4, 6 місяців (у первинному дослідженні V72P12). Гуморальна імунна відповідь також характеризувалася 3-ю додатковою дозою rMenB+OMV NZ, введеною приблизно у віці 4 років у дітей, які отримували дві турові дози.</p> <p>Середній вік суб'єктів, залучених до цього дослідження, у всіх групах дослідження становив 52,4 місяця зі стандартним відхиленням 3,6 місяця.</p> <p>Більшість випробовуваних (95%) були білошкірими, а не іспанського чи латиноамериканського походження.</p> <p><i>Персистенція антитіл після 4-ї додаткової дози rMenB+OMV NZ, введеної у віці 12, 18 або 24 місяці, у суб'єктів, які раніше отримували курс первинної вакцинації з трьох доз (у віці 2,4,6 або 2,3,4 місяців) у дитинстві:</i></p> <p>Проти штамів H44/76, 5/99 і NZ98/254 персистенція антитіл була порівнянною між групами B+R246 (12/18/24_48), B246 (12/18/24_48) і B+R234 (12/18/24_48) суб'єктів, які отримували четверту додаткову дозу rMenB+OMV NZ у віці 12, 18 або 24 місяців і були вищими в цих групах порівняно з вихідними значеннями для суб'єктів групи B48_50, які раніше не вакцинувалися. Проти штаму M10713 персистенція антитіл була порівнянна з вихідними значеннями для суб'єктів у B48_50.</p> <p><i>Персистенція антитіл після турової вакцинації з двох доз rMenB+OMV NZ, введених у віці 12 і 14, 18 і 20 або 24 і 26 місяців:</i></p> <p>Проти штамів H44/76 і 5/99 персистенція антитіл була вищою для груп B12 14, B18 20, B24 26 порівняно з вихідними значеннями для суб'єктів групи B48_50, які раніше не вакцинувалися. Проти штаму H44/76 персистенція антитіл була вищою для груп B12 14_48 і B18 20_48 порівняно з вихідними значеннями в групі B48_50, тоді як проти штаму NZ98/254 значення були вищими для групи B18 20_48. Проти штаму M10713 не було чіткої тенденції до персистенції антитіл у досліджуваних групах B12 14, B18 20 і B24 26, якщо порівнювати з вихідними значеннями для суб'єктів групи B48_50, які раніше не вакцинувалися. Проте знаменники для груп B18 20 і B24 26 були досить невеликими (< 12 суб'єктів). Таким чином, відсотки та CIs на основі цих чисел слід інтерпретувати з обережністю. Гуморальна імунна відповідь на 5-у додаткову дозу rMenB+OMV NZ:</p> <p>Проти всіх 4 штамів гуморальна імунна відповідь на 5-у додаткову дозу rMenB+OMV NZ була порівнянною в групах B+R246 (12/18/24_48), B246 (12/18/24_48) і B+R234 (12/18/24_48), які отримали 4-у додаткову дозу rMenB+OMV NZ у віці 12, 18 або 24 місяців.</p> <p>Гуморальна імунна відповідь на 5-ю додаткову дозу була вищою в досліджуваних групах B+R246 (12/18/24_48), B246 (12/18/24_48) і B+R234 (12/18/24_48) порівняно з гуморальною імунною відповіддю через 1 місяць після першої вакцинації у віці 4 років для досліджуваної групи B48_50. <i>Відповідь на 3-ю додаткову дозу rMenB+OMV NZ:</i></p>
---	---

Проти всіх 4 штамів гуморальна імунна відповідь на 3-ю додаткову дозу rMenB+OMV NZ була вищою в групах B12 14_48, B18 20 48 і B24 26 48 порівняно з гуморальною імунною відповіддю через 1 місяць після першої вакцинації в групі дослідження B48 50. Знаменники для груп B18 20 48 і B24 26 48 були досить невеликими (< 12 суб'єктів). Таким чином, відсотки та CIs на основі цих чисел слід інтерпретувати з обережністю

Достатня імунна відповідь на дві турові дози rMenB+OMV NZ, введені з інтервалом у 2 місяці дітям віком 4 роки, які ще не вакцинувалися

Попередньо визначений критерій достатності відповідав індикаторним штамам H44/76, 5/99 та NZ98/254; від 91% до 100% суб'єктів мали титри hSBA ≥ 5 проти всіх 3 штамів через 1 місяць після курсу вакцинації з 2 доз. Нижня межа двостороннього 95% CI відсотка суб'єктів з титром hSBA ≥ 5 через 1 місяць після курсу вакцинації з двох доз була більше 70% для індикаторних штамів. Таким чином, імунна відповідь на 2 турові дози rMenB+OMV NZ у дітей 4-річного віку, які раніше не вакцинувалися проти менінгококу серогрупи B, є достатньою. Гуморальна імунна відповідь була найвищою проти штамів H44/76, 5/99, потім NZ98/254, і найнижчою для M10713 через високі вихідні титри. Проти штаму H44/76 і 5/99 майже 100% суб'єктів досягли титрів hSBA ≥ 5 ; GMTs і точкова оцінка GMRs були високими. Профіль безпеки rMenB+OMV NZ, введений у вигляді 5-ї додаткової дози або 3-ї додаткової дози, або у вигляді двох турових доз, введених з інтервалом у 2 місяці 4-річним дітям, які раніше не вакцинувалися, був визнаний прийнятним. Найбільш поширеною місцевою АЕ, зафіксованою у процесі спрямованого опитування, про яку повідомлялося, був біль у місці введення, а системним АЕ, про який найчастіше повідомлялося, була чутливість або сонливість. Температура тіла $\geq 40^\circ\text{C}$ спостерігалася з низькою частотою (у 1 суб'єкта після 5-ї додаткової дози та у 2 суб'єктів, які раніше не вакцинувалися після 1-ї дози). Більшість АЕs, зафіксованих у процесі спрямованого опитування були від легкого до помірного ступеня тяжкості та були тимчасовими, і лише кілька реакцій не зникли протягом 7-денного періоду спостереження після вакцинації. Протягом перших 7 днів після будь-якої вакцинації не більше 37% суб'єктів у всіх групах повідомили про будь-які або будь-які, ймовірно, пов'язані АЕs. Найчастіше порушенням SOC були загальні розлади і порушення у місці введення. Найбільш поширеною, ймовірно, пов'язаною спонтанно повідомленою АЕ, про яку повідомлялося за переважним терміном було ущільнення у місці введення (АЕ, зафіксована у процесі спрямованого опитування, що триває більше 7 днів після вакцинації). Три суб'єкти повідомили про 6 SAEs, які всі були вирішені до завершення дослідження, і жоден не був пов'язаний з досліджуваною вакцинацією. Результати цього дослідження демонструють, що рівні антитіл знизилися через 24–36 місяців (приблизно у віці 4 років) після останньої дози rMenB+OMV NZ у V72P12E1. GMTs знизилися як для груп, які отримували курс первинної вакцинації з 3 доз у дитинстві і ревакцинацію у переддошкільному віці, так і для груп, які отримували 2 турові дози у переддошкільному віці, порівняно з рівнями антитіл після останньої вакцинації, проведеної в дослідженні V72P12E1. Персистенція антитіл була найвищою проти штаму 5/99 до 36 місяців після останньої вакцинації (у віці 48 місяців) у порівнянні з вихідними значеннями у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, включених у віці 48 місяців. Для інших штамів результати були непереконливими, оскільки для більшості досліджуваних груп 95% CIs збігалися з вихідними рівнями антитіл у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися. Титри hSBA підвищувалися у всіх групах після введення бустер-дози порівняно з рівнями титру антитіл після першої дози у віці 48 місяців. Вищі рівні титрів бактерицидних антитіл були продемонстровані проти штамів H44/76, 5/99 і NZ98/254 порівняно з відповіддю на першу дозу у віці 48 місяців. Проти штаму M10713 результати були непереконливими, оскільки 95% CI збігалися для груп, які отримували 5-у додаткову дозу через 4 роки, порівняно з вихідними значеннями у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися. Загалом результати цього дослідження показують зниження титрів антитіл. Тим не менш, титри бактерицидних антитіл у раніше повністю вакцинованих суб'єктів вищі, ніж вихідні титри у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, того ж віку. Крім того, були продемонстровані стійкі вторинні імунні відповіді проти всіх штамів у вакцинованих суб'єктів, у порівнянні з гуморальною імунною відповіддю на першу дозу у суб'єктів, які раніше не вакцинувалися, що свідчить про те, що, незважаючи на зниження бактерицидних антитіл з часом, попередня вакцинація rMenB+OMV NZ призвела до ефективного примування імунної системи вакцинованих. Для 2 турових доз, призначених суб'єктам,

	які раніше не вакцинувалися, у віці 48 і 50 місяців, критерій достатності був відповідним для індикаторних штамів H44/76, 5/99 та NZ98/254. Таким чином, імунна відповідь на 2 турові дози гMenB+OMV NZ у дітей 4-річного віку, які раніше не вакцинувалися проти менінгококу серогрупи B, є достатньою. Профіль переносимості препарату вакцини гMenB+OMV NZ був прийнятним, без серйозних проблем щодо безпеки.
Заявник (Власник реєстраційно го посвідчення)	<p> Підпис</p> <p>КЕРІВНИК ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ ОКСАНА ШВЕЦЬ</p> <p>Ім'я та прізвище</p>

