

Звіт про клінічне випробування №4

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 підтвердіть, якщо ні
4.1. Тип лікарського засобу, щодо якого відбулося або планувалося проведення реєстрації	медичний імунобіологічний препарат
5. Повна назва клінічного випробування (КВ), код КВ	Багатоцентрове, рандомізоване, частково сліпе, контрольоване дослідження фази III для оцінки імуногенності, безпеки та стабільності характеристик партій рекомбінантної вакцини Novartis від менінгококової інфекції типу В при вакцинації здорових немовлят, паралельно із проведенням рутинних вакцинацій V72P13
6. Фаза КВ	Фаза 3
7. Період КВ	Від: Дата першого включення: 31 березня 2008 р. до: Дата проведення останнього обстеження: 22 січня 2010 р.
8. Країни, де знаходяться клінічні заклади, у яких проводилося клінічне випробування	16 закладів у Фінляндії, 28 закладів у Чехії, 13 закладів у Німеччині, 6 закладів у Австрії, 7 закладів у Італії.
9. Кількість суб'єктів	заплановано: 3600 фактично: 3630
10. Основна мета та вторинні цілі КВ	<i>Імуногенність, первинна:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Довести стійкість імунної відповіді через 1 місяць після введення 3-ої дози вакцини rMenB+OMV NZ із 3-х партій здоровим немовлятам у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, шляхом оцінки бактерицидної активності сироватки крові за допомогою визначення середніх геометричних значень титрів (hSBA GMT). • Оцінити імуногенність 3-х доз вакцини rMenB+OMV NZ (3 партії разом взяті) через 1 місяць після введення 3-ої дози здоровим немовлятам у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців паралельно з проведенням рутинних вакцинацій, шляхом оцінки бактерицидної активності сироватки крові (hSBA). <i>Імуногенність, вторинна:</i> • Оцінити стійкість імунної відповіді через 1 місяць після введення 3-ої дози вакцини rMenB+OMV NZ із 3-х партій здоровим немовлятам у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців, шляхом визначення відсотка суб'єктів, у яких на момент введення вакцини титр hSBA становив \geq 1:5. • Продемонструвати, що імуногенність рутинних вакцин не знижується при введенні їх паралельно з вакциною rMenB+OMV NZ немовлятам у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців.

	<ul style="list-style-type: none"> • Порівняти вихідні значення рівнів антитіл до менінгококу типу В та значення рівнів антитіл через 1 місяць після введення 3-ої дози вакцини rMenB+OMV NZ суб'єктам, що раніше отримували щеплення лише рутинними вакцинами, шляхом оцінки бактерицидної активності сироватки крові (hSBA). • Охарактеризувати імунну відповідь на антиген 287-953, що міститься у вакцині, через 1 місяць після введення 3-ої дози вакцини, шляхом використання ІФА. <p><i>Безпека:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оцінити безпеку та переносимість 3-х доз вакцини rMenB+OMV NZ при введенні немовлятам у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців паралельно з проведенням рутинних вакцинацій (зокрема, вакциною DTPa-HBV-IPV/Hib₁ та кон'югованою пневмококовою вакциною).
<p>11. Дизайн KB</p>	<p>Для проведення цього багатоцентрового, рандомізованого, частково сліпого, контрольованого дослідження фази III за участю немовлят з європейських країн (Італії, Німеччини, Фінляндії та Чехії), суб'єктів, що відповідали критеріям участі в дослідженні, було розподілено до однієї з п'яти груп вакцинації (у співвідношенні 4:4:4:3:3). Суб'єктам, яких було розподілено до груп rMenB lot1, rMenB lot2 та rMenB lot3, було введено по одній дозі вакцини rMenB+OMV NZ (Партія 1, Партія 2 або Партія 3 відповідно) у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців паралельно з проведенням рутинних вакцинацій (Інфанрікс Гекса® та Превенар®). Суб'єктам, яких було розподілено до «рутинної» групи, було проведено тільки рутинні вакцинації у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців. Суб'єктам, яких було розподілено до «рутинної»+MenC групи було проведено рутинні вакцинації та щеплення вакциною Menjugate® у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців. Частина суб'єктів з Чехії та Фінляндії взяла участь у дослідженні в складі відкритої підгрупи для визначення імуногенності (було заплановано приблизно 2400 суб'єктів). Їх було рандомізовано до груп rMenB lot1, rMenB lot2, rMenB lot3 або «рутинної» групи у співвідношенні 1:1:1:1. Частиною суб'єктів з Фінляндії (підгрупа для оцінки безпеки), Австрії, Німеччини та Італії (було заплановано приблизно 1200 суб'єктів), що оцінювалися лише на предмет безпеки вакцини, було включено до підгрупи «сліпого» контролю (інформацію про те, яку вакцину отримував суб'єкт [rMenB+OMV NZ чи Menjugate], було приховано як від батьків/опікунів, так і від самих дослідників). Суб'єктів було рандомізовано до груп rMenB lot1, rMenB lot2, rMenB lot3 або «рутинної»+MenC у співвідношенні 1:1:1:3. Зразки крові суб'єктів у складі відкритої підгрупи для визначення імуногенності було відібрано до введення та через 1 місяць після введення 3-ої дози вакцини з метою проведення серологічних досліджень. У підгрупі «сліпого» контролю (лише оцінка безпеки) забору крові суб'єктів не проводилося. Збір даних щодо місцевих та системних реакцій, добової температури тіла, підвищення температури тіла (ректальна температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) та прийому антипіретиків проводився з 1-го по 7-й день після введення кожної дози вакцини. Збір даних щодо інших ПР, ПР, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні, ВПР та ПР з наступним зверненням по медичну допомогу, включно з підвищенням температури тіла з наступним зверненням по медичну допомогу, також проводився з 1-го по 7-й день. Збір даних щодо підвищення температури тіла, реакцій, що зберігалися понад 7 днів після введення вакцини, ПР з наступним зверненням по медичну допомогу, ПР, що призвели</p>

	<p>до дострокового припинення участі в дослідженні, ВІР, усіх лікарських препаратів, що використовувалися для усунення ПР, а також щеплень вакцинами, не передбаченими даним дослідженням, проводився з 8-го дня після введення кожної дози вакцини до введення наступної дози або до 30-ти днів з моменту введення останньої дози вакцини. Збір даних щодо ПР з наступним зверненням по медичну допомогу, ПР, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні, ВІР, всіх лікарських препаратів, що використовувалися для усунення ПР, а також щеплень вакцинами, не передбаченими даним дослідженням, проводився з 31-го дня після введення останньої дози вакцини до останнього обстеження (завершення дослідження). Кількість суб'єктів, що брали участь у дослідженні, підсумована у наведеній нижче Таблиці 2-1.</p> <p>Таблиця 2-1: Кількість суб'єктів, яких планувалося включити в дослідження, та включених суб'єктів</p>																																																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rMenB lot1</th> <th>rMenB lot2</th> <th>rMenB lot3</th> <th>rMenB Vci</th> <th>«Рутинна » + «рутинна»</th> <th>MenC +</th> <th>Всього +</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N=833</th> <th>N=828</th> <th>N=820</th> <th>N=2481</th> <th>N=659</th> <th>N=490</th> <th>N=3630</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Популяція:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Заплановано</td> <td>800</td> <td>800</td> <td>800</td> <td>2400</td> <td>600</td> <td>600</td> <td>3600</td> </tr> <tr> <td>Брали участь у дослідженні</td> <td>833 (100%)</td> <td>828 (100%)</td> <td>820 (100%)</td> <td>2481 (100%)</td> <td>659 (100%)</td> <td>490 (100%)</td> <td>3630 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Вакциновані</td> <td>832 (100%)</td> <td>828 (100%)</td> <td>820 (100%)</td> <td>2480 (100%)</td> <td>659 (100%)</td> <td>490 (100%)</td> <td>3629 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Імуногенність hSBA (PP)</td> <td>388 (47%)</td> <td>381 (46%)</td> <td>391 (48%)</td> <td>1160 (47%)</td> <td>122 (19%)</td> <td>0</td> <td>1282 (35%)</td> </tr> <tr> <td>Оцінка безпеки</td> <td>832 (100%)</td> <td>828 (100%)</td> <td>820 (100%)</td> <td>2480 (100%)</td> <td>659 (100%)</td> <td>490 (100%)</td> <td>3629 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Відкрита підгрупа для оцінки безпеки</td> <td>661 (79%)</td> <td>654 (79%)</td> <td>652 (80%)</td> <td>1967 (79%)</td> <td>659 (100%)</td> <td>0</td> <td>2626 (72%)</td> </tr> <tr> <td>Підгрупа «сліпого» контролю</td> <td>164 (20%)</td> <td>168 (20%)</td> <td>161 (20%)</td> <td>493 (20%)</td> <td>0</td> <td>470 (96%)</td> <td>963 (27%)</td> </tr> </tbody> </table>		rMenB lot1	rMenB lot2	rMenB lot3	rMenB Vci	«Рутинна » + «рутинна»	MenC +	Всього +		N=833	N=828	N=820	N=2481	N=659	N=490	N=3630	Популяція:								Заплановано	800	800	800	2400	600	600	3600	Брали участь у дослідженні	833 (100%)	828 (100%)	820 (100%)	2481 (100%)	659 (100%)	490 (100%)	3630 (100%)	Вакциновані	832 (100%)	828 (100%)	820 (100%)	2480 (100%)	659 (100%)	490 (100%)	3629 (100%)	Імуногенність hSBA (PP)	388 (47%)	381 (46%)	391 (48%)	1160 (47%)	122 (19%)	0	1282 (35%)	Оцінка безпеки	832 (100%)	828 (100%)	820 (100%)	2480 (100%)	659 (100%)	490 (100%)	3629 (100%)	Відкрита підгрупа для оцінки безпеки	661 (79%)	654 (79%)	652 (80%)	1967 (79%)	659 (100%)	0	2626 (72%)	Підгрупа «сліпого» контролю	164 (20%)	168 (20%)	161 (20%)	493 (20%)	0	470 (96%)	963 (27%)
	rMenB lot1	rMenB lot2	rMenB lot3	rMenB Vci	«Рутинна » + «рутинна»	MenC +	Всього +																																																																										
	N=833	N=828	N=820	N=2481	N=659	N=490	N=3630																																																																										
Популяція:																																																																																	
Заплановано	800	800	800	2400	600	600	3600																																																																										
Брали участь у дослідженні	833 (100%)	828 (100%)	820 (100%)	2481 (100%)	659 (100%)	490 (100%)	3630 (100%)																																																																										
Вакциновані	832 (100%)	828 (100%)	820 (100%)	2480 (100%)	659 (100%)	490 (100%)	3629 (100%)																																																																										
Імуногенність hSBA (PP)	388 (47%)	381 (46%)	391 (48%)	1160 (47%)	122 (19%)	0	1282 (35%)																																																																										
Оцінка безпеки	832 (100%)	828 (100%)	820 (100%)	2480 (100%)	659 (100%)	490 (100%)	3629 (100%)																																																																										
Відкрита підгрупа для оцінки безпеки	661 (79%)	654 (79%)	652 (80%)	1967 (79%)	659 (100%)	0	2626 (72%)																																																																										
Підгрупа «сліпого» контролю	164 (20%)	168 (20%)	161 (20%)	493 (20%)	0	470 (96%)	963 (27%)																																																																										
<p>12. Головні критерії включення</p>	<p>Досліджувану популяцію склали здорові немовлята віком 2 місяці (включно з немовлятами віком 55-89 днів), що народилися від доношеної вагітності в терміні гестації ≥ 37 тижнів, з масою тіла $\geq 2,5$ кг, батьки/офіційні опікуни яких підписали інформовану згоду після роз'яснення їм особливостей дослідження та погодилися здійснити усі візити до відповідного клінічного закладу згідно передбаченого дослідженням графіку. Обидвоє батьків суб'єктів підписували інформовану згоду у випадку, якщо цього вимагали місцеві нормативи. Суб'єктів, раніше щеплених вакцинами Men B, DTaP-IPV-HBV-Hib або пневмококовою вакциною з вмістом антигенів, тих, що</p>																																																																																

	раніше безсумнівно або ймовірно хворіли на спричинене <i>N meningitidis</i> захворювання, а також тих, що контактували з членами сім'ї чи сторонніми особами, у яких лабораторно підтвердилося зараження <i>N meningitidis</i> , було виключено з дослідження.												
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, дозування	<p>Досліджувану вакцину rMenB+OMV NZ (або Menjugate у «рутинній»+MenC групі) вводили в/м у передньо-бічну ділянку правого стегна, а вакцини Інфанрикс Гекса та Превенар – в/м в передньо-бічну ділянку лівого стегна. У «рутинній» групі вакцини Інфанрикс Гекса та Превенар вводилися у стегно будь-якої нижньої кінцівки. «Рутинна» група, вакцини Інфанрикс Гекса та Превенар вводилися у стегно будь-якої нижньої кінцівки.</p> <p>Таблиця 2-2: Склад досліджуваної (тестової) вакцини</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Тестова вакцина</th> <th>Діючі речовини</th> <th>Кількість на 0,5 мл дози</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">rMenB+OMV NZ</td> <td>Очищений антиген 961c <i>N. Meningitidis</i></td> <td>50 мкг</td> </tr> <tr> <td>Очищений антиген 936-741 <i>N. meningitidis</i></td> <td>50 мкг</td> </tr> <tr> <td>Очищений антиген ΔG287-953 <i>N. meningitidis</i></td> <td>50 мкг</td> </tr> <tr> <td>ВЗМ <i>N. meningitidis</i>, штам NZ 98/254</td> <td>25 мкг</td> </tr> </tbody> </table>	Тестова вакцина	Діючі речовини	Кількість на 0,5 мл дози	rMenB+OMV NZ	Очищений антиген 961c <i>N. Meningitidis</i>	50 мкг	Очищений антиген 936-741 <i>N. meningitidis</i>	50 мкг	Очищений антиген ΔG287-953 <i>N. meningitidis</i>	50 мкг	ВЗМ <i>N. meningitidis</i> , штам NZ 98/254	25 мкг
Тестова вакцина	Діючі речовини	Кількість на 0,5 мл дози											
rMenB+OMV NZ	Очищений антиген 961c <i>N. Meningitidis</i>	50 мкг											
	Очищений антиген 936-741 <i>N. meningitidis</i>	50 мкг											
	Очищений антиген ΔG287-953 <i>N. meningitidis</i>	50 мкг											
	ВЗМ <i>N. meningitidis</i> , штам NZ 98/254	25 мкг											
14. Референтний лікарський засіб, дози, спосіб введення, дозування	Вакцина Novartis Menjugate (кон'югована вакцина від менінгококової інфекції типу C), лише для «рутинної»+MenC групи, використовувалась як референтна вакцина. Вакцину Menjugate (0,5 мл в/м) вводили в передньо-бічну ділянку правого стегна. Ліофілізований компонент MenC вакцини Menjugate було ресуспендовано з використанням сольового розчинника (суспензія гідроксиду алюмінію), що входить в набір Menjugate Kit, безпосередньо перед проведенням ін'єкції. Після розчинення вакцина Novartis Menjugate містить 10 мкг олігосахариду MenC, кон'югованого з 12,5 - 25,0 мкг ВЗМ ₁₉₇ .												
15. Паралельні вакцинації	«Рутинна» група: Інфанрикс Гекса, Превенар												
16. Критерії оцінки ефективності: Критерії оцінки імуногенності: Первинної	<p>- Імуногенність 3-х партій вакцини rMenB+OMV NZ вважалася еквівалентною, якщо для кожного з 3-х штамів і кожної пари партій вакцини двосторонній 95% ДІ співвідношення СГТ через 1 місяць після введення третьої дози вакцини знаходився в межах [0,50, 2,00].</p> <p>- Бактерицидна активність (% $\geq 1:5$, тобто відсоток суб'єктів з титром hSBA $\geq 1:5$) через 30 днів після введення третьої дози вакцини (rMenB+OMV NZ).</p> <p>Імунна відповідь проти норвезького штаму H44/76, новозеландського штаму NZ98/254 та штаму 5/99 вважалася достатньою, якщо нижня межа 95% ДІ щодо відсотка суб'єктів з титрами hSBA $\geq 1:5$ для трьох партій разом взятих становила $\geq 70\%$.</p> <p>- Критерії успіху цього дослідження були комбінованими, з врахуванням двох основних цілей дослідження. Першою ціллю було продемонструвати, що відповідь hSBA після введення третьої дози вакцини rMenB+OMV NZ трьох різних комерційних партій була еквівалентною. Як тільки цієї цілі було досягнуто, дані суб'єктів, що отримували вакцинацію трьома різними партіями, було об'єднано. Далі необхідно було продемонструвати достатність загальної відповіді hSBA після введення третьої дози вакцини rMenB+OMV NZ. Корпорація «Novartis» вважала це дослідження успішним, якщо для кожного з референтних штамів серогрупи B та для кожної пари партій вакцини двосторонній 95% ДІ співвідношення СГТ через один</p>												

місяць після введення третьої дози вакцини знаходився в межах [0,50, 2,00]; і якщо для кожного з референтних штамів нижня межа 95% ДІ щодо відсотка суб'єктів з титрами hSBA $\geq 1:5$ через місяць після введення 3-ої дози вакцини становила $\geq 70\%$.

Вторина

- Імуногенність 3-х партій вакцини rMenB+OMV NZ вважалася еквівалентною, якщо для кожного з 3-х штамів і кожної пари партій вакцини двосторонній 95% ДІ щодо різниці відсотків суб'єктів з титром hSBA $\geq 1:5$ через 1 місяць після введення третьої дози вакцини знаходився в межах [-10%, 10%].

- Вихідні значення рівнів антитіл до менінгококу типу В та значення рівнів антитіл через 1 місяць після введення 3-ої дози вакцини rMenB+OMV NZ суб'єктам, що раніше отримували щеплення лише рутинними вакцинами, порівнювалися шляхом оцінки бактерицидної активності сироватки крові (hSBA).

- Охарактеризувати імунну відповідь на антиген 287-953, що міститься у вакцині, через місяць після введення 3-ої дози вакцини у віці 7-ми місяців, шляхом використання ІФА. *З метою оцінки результатів рутинних вакцинацій було проведено наступні дослідження:*

Імунну відповідь через місяць після введення третьої дози кашлюкового, дифтерійного і правцевого анатоксинів, антигенів *H. influenzae*, тип b, гепатиту В та 7-ми серотипів пневмококу, було оцінено за допомогою ІФА. Відсоток суб'єктів з антитільною відповіддю проти антигенів вище встановлених рівнів через місяць після введення третьої дози вакцини визначався згідно з наведеною нижче Таблицею 2-4. Імунну відповідь після вакцинації від вірусу поліомієліту типів 1, 2 і 3 було оцінено за допомогою реакції нейтралізації (РН).

Імуногенність рутинних вакцин для немовлят при введенні їх паралельно з вакциною rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців вважалася такою, що не знизилась порівняно з ізольованим введенням рутинних вакцин, щодо будь-якого антигену, якщо нижня межа двостороннього 95% ДІ щодо різниці відсотків суб'єктів з антитільною відповіддю вище або на рівні граничного рівня, зазначеного у наведеній нижче Таблиці 2.4, для цього антигену $\{P_{\text{Паралельно введена вакцина} + \text{rMenB+OMV NZ}} - P_{\text{Паралельно введена вакцина}}\}$ перевищував -10%.

Середні геометричні концентрації (СГК) також було розраховано щодо антигенів паралельно введених вакцин. Щодо компонента кашлюку, імуногенність вакцини Інфанрикс Гекса при введенні її паралельно з вакциною rMenB OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців вважалася такою, що не знизилась порівняно з ізольованим введенням вакцини Інфанрикс Гекса, якщо співвідношення СГК (СГК rMenB+OMV NZ + Інфанрикс Гекса / СГК Інфанрикс Гекса) після проведення вакцинації становило $\geq 0,67$.

Таблиця 2-4: Тип дослідження для визначення наявності антигенів після проведення паралельних вакцинацій та кінцеві точки імунної відповіді			
Вакцина	Дослідження	Антигени	Граничний рівень
Инфанрикс Гекса	ІФА	Дифтерія (Д)	$\geq 0,1$ МО/мл і $\geq 1,0$ МО/мл
	ІФА	Правець (П)	$\geq 0,1$ МО/мл і $\geq 1,0$ МО/мл
	ІФА	КТ (аК) FHA Пертактин	Сероконверсія визначається як 1) 4-кратне збільшення рівня кожного антигену кашлюку у тих суб'єктів, що початково були серонегативними, або 2) у суб'єктів, що початково були серопозитивними, концентрація превакцинальних антитіл знаходиться хоча б на рівні концентрації антитіл до проведення вакцинації, враховуючи розпад материнських антитіл.
	РН	Поліомієліт, тип 1 Поліомієліт, тип 2 Поліомієліт, тип 3	$\geq 1:8$
	ІФА	Гепатит В (HBV)	≥ 10 мМО/мл
	ІФА	PRP-T Hib	$\geq 0,15$ мкг/мл та $\geq 1,0$ мкг/мл
Превенар	ІФА	PnC 4 PnC 6B PnC 9V PnC 14 PnC 18C PnC 19F PnC 23F	$\geq 0,35$ мг/мл
17. Критерії оцінки безпеки: НД			
18. Статистичні методи:			
<i>Первинні:</i>			
Для трьох партій вакцини rMenB+OMV NZ, СГТ та 95% ДІ було розраховано шляхом піднесення до степеня (основа 10) значень найменших квадратів та нижніх і верхніх меж 95% ДІ логарифмічно перетворених показників титрів (основа 10), отриманих в процесі проведення двостороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) дії факторів партій вакцин та навчальних центрів.			
Крім того, співвідношення СГТ партій rMenB+OMV NZ було розраховано для кожної пари партій вакцини rMenB+OMV			
Партії NZ. 95% ДІ для співвідношень СГТ було сформовано шляхом піднесення до степеня різниці значень найменших квадратів логарифмічно перетворених показників титрів та нижніх і верхніх меж 95% ДІ щодо різниці, отриманої за допомогою зазначеної вище моделі аналізу ANOVA. Для трьох разом взятих партій вакцини rMenB+OMV NZ щодо кожного штаму було обчислено відсоток суб'єктів з титрами hSBA $\geq 1:5$ та відповідні 95% ДІ Клоппера-Пірсона.			
<i>Вторина</i>			
Для «рутинної» групи було розраховано нескориговані СГТ та 95% ДІ. Для трьох партій вакцини rMenB+OMV щодо кожного штаму було обчислено відсоток суб'єктів з титром hSBA $\geq 1:5$ до введення першої та через 1 місяць після введення третьої дози вакцини та відповідні 95% ДІ Клоппера-Пірсона. Різниця між партіями			

Різницю відсоткових відношень та відповідних 95% ДІ було розраховано для кожної пари партій вакцини rMenB+OMV з використанням методу Меттінена та Нурмінена. Також було розраховано відсоток суб'єктів з титром hSBA \geq 1: 8 і чотирикратне збільшення титру через 1 місяць після введення третьої дози вакцини порівняно з титром до проведення вакцинації та відповідні 95% ДІ Клоппера-Пірсона щодо менінгококу, типу В. Для трьох партій вакцини було розраховано середні геометричні концентрації (СГК) проти антигену 287-953, що містився у вакцині. СГК та 95% ДІ було розраховано шляхом піднесення до степеня (основа 10) значень найменших квадратів та нижніх і верхніх меж 95% ДІ логарифмічно перетворених показників концентрацій (основа 10), отриманих в процесі проведення двостороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) дії факторів партій вакцин та навчальних центрів. Для «рутинної» групи було розраховано нескориговані СГК на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою використання ІФА. Імунну відповідь через місяць після введення третьої дози кашлюкового, дифтерійного і правцевого анатоксинів, антигенів *H. influenzae*, тип b, гепатиту В та 7-ми серотипів пневмококу, було оцінено за допомогою ІФА. Було розраховано відсоток пацієнтів з антитільною відповіддю проти антигенів вище встановлених рівнів та 95% ДІ через місяць після введення третьої дози вакцини згідно з наведеною вище Таблицею 2-4. Імунну відповідь після вакцинації від вірусу поліомієліту типів 1, 2 і 3 було оцінено за допомогою реакції нейтралізації (РН). СГК щодо антигенів рутинних вакцин та 95% ДІ було сформовано шляхом піднесення до степеня (основа 10) значень найменших квадратів логарифмічно перетворених показників (основа 10) титрів і відповідних 95% ДІ, отриманих в процесі проведення двостороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) дії фактору групи вакцинації (3 партії разом взяті проти «рутинної»). З метою проведення аналізу враховувалися титри в два рази нижчі межі виявлення. Крім того, було розраховано середні, мінімальні та максимальні титри (або концентрації).

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

Демографічні та інші базові характеристики було врівноважено в різних групах вакцинації (Таблиця 11.2-1). Більшість суб'єктів, у яких проводилося визначення імуногенності, мали кавказьке походження (99-100%). Число суб'єктів чоловічої та жіночої статі в різних групах було однаковим. Суб'єкти усіх груп мали однаковий вік, зріст та вагу.

Таблиця 11.2-1: Демографія та базові характеристики – Імуногенність у популяції суб'єктів, що завершили дослідження без порушень протоколу

	rMenB lot1 N=388	rMenB lot2 N=381	rMenB lot3 N=391	«Рутинна» N = 122	Всього N = 1282
Вік (дні, середнє значення \pm 95% ДІ)	74,3 \pm 9,2	75,0 \pm 8,9	74,2 \pm 9,0	72,5 \pm 9,2	74,3 \pm 9,1
Стать:					
Чоловіча	210(54%)	200(52%)	193(49%)	65(53%)	668(52%)
Жіноча	178(46%)	181(48%)	198(51%)	57(47%)	614(48%)
Етнічне походження:					
Азійці	0	1(<1%)	0	0	1(<1%)
Кавказці	384(99%)	380(100%)	390(100%)	121(99%)	1275(99%)
Інші	4(1%)	0	1(<1%)	1(<1%)	6(<1%)
Вага (кг, середнє значення \pm 95% ДІ)	5,76 \pm 0,72	5,77 \pm 0,71	5,72 \pm 0,73	5,72 \pm 0,76	5,75 \pm 0,72

	Зріст (см, середнє значення ± 95% ДІ)	59,53±2,31	59,48±2,48	59,53±2,44 (N=390)	59,54±2,52 (N=121)	59,51±2,42 (N=1280)	
	Вага при народженні (кг, середнє значення ± 95% ДІ)	3,52±0,43	3,51±0,45	3,49±0,45	3,55±0,45	3,51±0,44	
	Тривалість вагітності (тижні, ±95% CI)	39,6±1,2	39,6±1,2	39,5±1,2	39,7±1,2	39,5±1,2	
20. Результати щодо ефективності	Результати щодо імуногенності						
	Основних цілей дослідження було досягнуто. Імунна відповідь після введення суб'єктам доз із 3-х різних партій вакцини була однаковою. Для кожного штаму і для всіх трьох пар партій вакцини rMenB+OMV NZ разом взятих двосторонній 95% ДІ щодо співвідношення СГТ через 1 місяць після введення третьої дози вакцини знаходився в межах [0,74, 1,33], таким чином відповідаючи критеріям [0,50, 2,00] (Таблиця 2-7).						
	Таблиця 2-7: Середнє геометричне значення титрів hSBA та співвідношення титрів (95% ДІ) та співвідношення титрів у різних партіях вакцини щодо різних штамів менінгококу, РР-популяція						
	Штам	rMenB lot1	rMenB lot2	rMenB lot3	rMenB lot1 : rMenB lot2	rMenB lot1 : rMenB lot3	rMenB lot2 : rMenB lot3
	44/76	N=384	N=379	N=394			
	Вихідні значення	1,21 (1,14-1,29)	1,19 (1,12-1,27)	1,19 (1,12-1,27)	1,01 (0,94-1,09)	1,01 (0,94-1,09)	1 (0,93-1,07)
1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини	87 (80-95)	98 (90-106)	85 (78-93)	0,9 (0,81-0,99)	1,02 (0,93-1,13)	1,14 (1,03-1,27)	
1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини відносно вихідних значень	75 (68-83)	85 (76-94)	73 (66-81)	0,88 (0,77-1,02)	1,02 (0,89-1,18)	1,16 (1,01-1,33)	
5/99	N=385	N=380	N=390				
Вихідні значення	1,21 (1,14-1,3)	1,2 (1,12-1,28)	1,21 (1,13-1,29)	1,01 (0,93-1,1)	1,01 (0,92-1,1)	0,99 (0,91-1,08)	

	1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини	598 (550-651) N=384	681 (626-741)	607 (558-661) N=388	0,88 (0,78-0,98)	0,99 (0,88-1,1)	1,12 (1-1,26)
	1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини	493 (439-552) N=370	568 (506-637) N=359	506 (451-568) N=369	0,87 (0,74-1,01)	0,97 (0,84-1,13)	1,12 (0,96-1,31)
	відносно вихідних значень						
NZ98		N=386	N=380	N=394			
/254	Вихідні значення	1,03 (1-1,06)	1,06 (1,03-1,1)	1,04 (1-1,07)	0,97 (0,93-1,01)	0,99 (0,95-1,04)	1,03 (0,98-1,07)
	1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини	15 (13-17) N=385	14 (12-16) N=378	15 (14-17) N=389	1,04 (0,88-1,23)	0,96 (0,81-1,13)	0,92 (0,78-1,08)
	1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини	14 (13-17) N=369	13 (12-15) N=357	15 (13-17) N=376	1,08 (0,9-1,29)	0,97 (0,81-1,16)	0,9 (0,75-1,08)
	відносно вихідних значень						
<p>Нижня межа двостороннього 95% ДІ щодо відсотка суб'єктів з титром hSBA \geq 1:5 через 1 місяць після введення 3-ої дози вакцини становила \geq 70% для усіх штамів та усіх 3-х партій вакцин разом взятих. Відповідь становила 100% проти штамів 44/76 та 5/99, і 84% проти штаму NZ98/254 (Таблиця 2-8).</p>							
Таблиця 2-8: Відсоток (95% ДІ) суб'єктів з титрами hSBA \geq 1:5, РР-популяція							
Штам		rMenB Vci		«Рутинна»			
44/76-SL		N=1156		N=119			
	Вихідні значення	35 (3%) (2-4)		4 (3%) (1-8)			
	1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини	1146 (100%) (99-100) N=1149		3 (3%) (1-7) N=117			
5/99		N=1154		N=120			
	Вихідні значення	45 (4%) (3-5)		8 (7%) (3-13)			

	1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини	1149 (100%) (99-100) N=1152	2 (2%) (0-6) N=116
NZ98		N=1160	N=121
/254	Вихідні значення	14 (1%) (1-2)	1 (1%) (0,021-5) N=120
	1 місяць після введення 3 ^{ої} дози вакцини	965 (84%) (82-86) N=1152	2 (2%) (0-6)
<p>Згідно з результатами первинного аналізу, що проводився в процесі даного дослідження для досягнення вторинної цілі, докази щодо того, що вакцина rMenB+OMV NZ знижує інтенсивність імунної відповіді проти антигенів дифтерії, правцю, кашлюку (кашлюковий токсин, FHA, пертактин), HBV, поліомієліту, типів 1 і 3, чи Hib, що містяться у вакцині Інфанрикс Гекса, чи 7-ми пневмококових антигенів, що містяться у вакцині Превенар, відсутні. Однак, критерії відсутності зниження інтенсивності імунної відповіді щодо антигену поліомієліту, типу 2, виявилися недотриманими.</p> <p>Щодо компонента кашлюку, імуногенність вакцини Інфанрикс Гекса при введенні її паралельно з вакциною rMenB+OMV NZ також не знизилась порівняно з ізолюваним введенням вакцини Інфанрикс Гекса, згідно з співвідношенням СГК (СГК rMenB+OMV NZ + Інфанрикс Гекса / СГК Інфанрикс Гекса після проведення вакцинації у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців становило $\geq 0,67$). В подальшому відсутність зниження інтенсивності імунної відповіді було продемонстровано щодо антигенів FHA та КТ кашлюку у відсотка суб'єктів, у яких антитільна відповідь зросла у чотири рази (додатковий, більш консервативний аналіз). Нижня межа інтервалу для компоненту пертактину становила - 16%. Таким чином, відсутність зниження інтенсивності імунної відповіді за допомогою цього аналізу встановити не вдалося.</p> <p>Спостерігалася тенденція до зниження співвідношення СГК/СГТ щодо антигенів правця, HBV, Hib, кашлюку та IPV у суб'єктів, що отримували щеплення вакциною rMenB+OMV NZ паралельно зі щепленням вакцинами Інфанрикс Гекса та Превенар, порівняно з суб'єктами, яким ці рутинні вакцинації проводилися ізолювано. Співвідношення СГК щодо (rMenB+рутинні : рутинні) цих антигенів коливалося в межах від 0,6 до 0,84.</p>			
21. Результати щодо безпеки	<p>Майже у всіх суб'єктів (87-99%) було зареєстровано принаймні одну місцеву або системну реакцію. Місцеві реакції, що виникали після вакцинації дозами партій вакцини rMenB+OMV NZ, зареєстровані у 86-90% суб'єктів, виникали частіше, ніж у суб'єктів «рутинної»+MenC групи (70-79%), що, в свою чергу, виникали частіше, ніж у суб'єктів «рутинної» групи (71-72%) (Таблиця 2-9). Місцевою реакцією після введення вакцини rMenB+OMV NZ, про яку повідомлялося найчастіше, була чутливість у місці ін'єкції</p>		

(у близько 70% суб'єктів). Наступними за частотою виникнення були почервоніння (близько 64%), ущільнення (близько 56%) та набряк (близько 32%) у місці ін'єкції.

Таблиця 2-9: Огляд реактогенності протягом 7-денного періоду після кожної вакцинації, популяція для оцінки безпеки

Кількість (%) суб'єктів з реакціями			
	гMenB Vci N=2479	«Рутинна» N=659	«Рутинна»+MenC N=490
Вакцинація 1			
Будь-які	2447(99)	614(93)	453(92)
Місцеві	2190(88)	467(71)	342(70)
Системні	2388(96)	556(84)	408(83)
Інші*	1951(79)	283(43)	194(40)
Вакцинація 2			
Будь-які	2401/2441(98)	601/654(92)	452/481(94)
Місцеві	2170/2441(89)	469/654(72)	358/481(74)
Системні	2321/2441(95)	538/654(82)	393/481(82)
Інші*	2063/2441(85)	339/654(52)	249/481(52)
Вакцинація 3			
Будь-які	2343/2428(96)	570/651(88)	423/474(89)
Місцеві	2106/2428(87)	462/651(71)	374/474(79)
Системні	2194/2428(90)	462/651(71)	342/474(72)
Інші*	1792/2428(74)	294/651(45)	172/474(36)

*Інші: застосування антипіретиків/знеболювальних препаратів

Системні реакції у суб'єктів, що отримували щеплення вакциною гMenB+OMV NZ паралельно з щепленнями вакцинами Інфанрикс Гекса та Превенар (88-97%), виникали частіше, ніж у суб'єктів, що отримували щеплення вакциною MenC паралельно з щепленнями рутинними вакцинами (72-83%), що, в свою чергу, виникали частіше, ніж у суб'єктів, що отримували щеплення лише рутинними вакцинами (71-84%). Системною реакцією після введення вакцини гMenB+OMV NZ, про яку повідомлялося найчастіше, була дратівливість (у близько 83% суб'єктів). Наступними за частотою виникнення були сонливість (близько 75%) та незвичний плач (близько 70%). Дуже часто повідомлялося про підвищення температури тіла (понад $\geq 38^{\circ}\text{C}$ за визначенням мережі Brighton Collaboration, Marcy et al, 2004) після проведення вакцинації у суб'єктів усіх груп (96% суб'єктів групи гMenB Vci, 80% «рутинної» групи та 79% «рутинної»+MenC групи). Підвищення температури тіла понад $39,5^{\circ}\text{C}$

після проведення кожного щеплення вакциною гMenB спостерігалось у 4-7%, а після щеплення рутинними вакцинами паралельно з щепленням вакциною гMenB або щеплення лише рутинними вакцинами – 1-2%. У суб'єктів всіх груп підвищення температури тіла було транзиторним, з максимальним підйомом через 6 годин після введення вакцини, і зменшувалося на 2-й день.

Кількість суб'єктів відкритої підгрупи з підвищенням температури тіла після введення вакцини з наступним зверненням по медичну допомогу становила 1,4% для групи гMenB Всі та 1,8% для «рутинної» групи. У підгрупі «сліпого» контролю цей показник становив 5,3% для групи гMenB Всі та 2,7% для «рутинної»+MenC групи.

Загальні показники виражених ПР були майже однаковими у всіх групах: 8% суб'єктів, яким щеплення вакциною гMenB+OMV NZ проводилося паралельно з щепленнями рутинними вакцинами, 8% суб'єктів «рутинної» групи та 6% суб'єктів «рутинної»+MenC групи. Більшість ВПР було зареєстровано після проведення третьої вакцинації (Таблиця 2-10).

Таблиця 2-10: Огляд інших ПР, спричинених введенням вакцини, популяція для оцінки безпеки

	Кількість (%) суб'єктів з побічними реакціями		
	гMenB Всі	«Рутинна»	«Рутинна»+MenC
Вакцинація 1	N=2480	N=658	N=488
Будь-які ПР	1125 (45)	230 (35)	143 (29)
Хоча б можливо пов'язані з вакцинацією ПР	765 (31)	107 (16)	66 (14)
Виражені ПР	44 (2)	7 (1)	6 (1)
Вакцинація 2	N=2436	N=654	N=478
Будь-які	1319 (54)	301 (46)	202 (42)
Хоча б можливо пов'язані з вакцинацією ПР	844 (35)	129 (20)	123 (26)
Виражені ПР	28 (1)	5 (1)	5 (1)
Вакцинація 3	N=2420	N=652	N=472
Будь-які ПР	1841 (76)	456 (70)	282 (60)
Хоча б можливо пов'язані з вакцинацією ПР	848 (35)	124 (19)	137 (29)
Виражені ПР	144 (6)	41 (6)	16 (3)
Після введення будь-якої дози вакцини	N=2480	N=658	N=488
Будь-які ПР	2154 (87)	545 (83)	356 (73)

	<p>Хоча б можливо пов'язані з вакцинацією ПР 1345 (54) 227 (34) 204 (42)</p> <p>Виражені ПР 210 (8) 51 (8) 28 (6)</p> <p>Терміни: Збір даних щодо ПР, що виникали після введення 1-ої дози вакцини, проводився з дня введення 1-ої дози вакцини до дня введення 2-ої дози вакцини. Збір даних щодо ПР, що виникали після введення 2-ої дози вакцини, проводився з дня введення 2-ої дози вакцини до дня введення 3-ої дози вакцини. Збір даних щодо ПР, що виникали після введення 3-ої дози вакцини, проводився з дня введення 3-ої дози вакцини до завершення дослідження.</p> <p>Повідомлялося про підозри на фебрильні та нефебрильні судоми у 6-ти та 9-ти суб'єктів відповідно (15 випадків усього). Тринадцять із цих випадків було зареєстровано як ВПР, і два – як незначні ПР. Два випадки було зареєстровано в групах суб'єктів, що отримали щеплення вакциною MenC паралельно з рутинними вакцинаціями, або отримали щеплення лише рутинними вакцинами, в той час як 13 випадків було зареєстровано в групах суб'єктів, що отримали щеплення вакциною MenB+OMV NZ паралельно з рутинними вакцинаціями. Більшість цих випадків виникла задовго після проведення вакцинації і була визнана не пов'язаною з введенням вакцин; однак, 2 випадки фебрильних судом і 2 випадки нефебрильних судом були визнані можливо пов'язаними з введенням вакцини rMenB+OMV NZ паралельно з проведенням рутинних вакцинацій. 2 випадки нефебрильних судом було зареєстровано як перехідні, незначні побічні реакції легкої або помірної тяжкості. Один із випадків фебрильних судом було зареєстровано як комплексні (складні) фебрильні судоми, що виникли у суб'єкта з високим ризиком виникнення судом (дитина, про яку йдеться, мала виражену патологію, що супроводжувалася неврологічними порушеннями та затримкою розвитку, яка й могла спричинити виникнення судом). У двох суб'єктів було зареєстровано виникнення фебрильних судом в межах 2-х днів після щеплення вакциною rMenB+OMV. Обое цих суб'єктів входило до групи rMenB (2/2480); повідомлень щодо випадків судом у суб'єктів «рутинної» групи (0/659) та «рутинної»+MenC групи (0/490) в межах 2-х днів після введення вакцини не було.</p> <p>Було повідомлено про чотири випадки хвороби Кавасаки, з яких 3 випадки у суб'єктів, що отримали щеплення вакциною rMenB+OMV NZ паралельно з проведенням рутинних вакцинацій, та 1 випадок у суб'єкта, що отримав щеплення вакциною MenC паралельно з проведенням рутинних вакцинацій. Дослідники визнали ці випадки непов'язаними з введенням вакцин, передбачених дослідженням.</p>
<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p>Імунна відповідь після введення суб'єктам доз із 3-х різних партій вакцини rMenB+OMV NZ була однаковою. Про стабільність характеристик партій свідчить те, що для кожного з 3-х штамів і для кожної пари партій вакцини двосторонній 95% ДІ співвідношення СГТ через 1 місяць після введення третьої дози вакцини знаходився в межах [0,74, 1,33], таким чином, відповідаючи критеріям [0,50, 2,00]. Імунна відповідь проти усіх трьох штамів менінгококу була особливо високою щодо штамів 44/76 та 5/99 і дещо нижчою щодо штаму NZ98/254 через один місяць після введення третьої дози вакцини. В усіх суб'єктів, що отримали щеплення вакциною rMenB+OMV NZ, через один місяць після введення третьої дози вакцини корелят захисту, визначений за титром hSBA, становив $\geq 1:5$ до штамів 44/76 та 5/99; 84% суб'єктів досягли цього кореляту захисту до штаму NZ98/254. Лише у декількох суб'єктів превакцинальні титри становили</p>

Звіт про клінічне випробування №5

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"/> Х Так <input type="checkbox"/> Ні підтвердіть, 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 дослідження-продовження фази III для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності рекомбінантної вакцини Novartis від менінгококової інфекції типу В при введенні бустерної дози у віці 12-ти місяців або двох «наздоганяючих» доз здоровим дітям, що брали участь у дослідженні V72P13
6. Фаза КВ	Фаза 3
7. Період КВ	Від: Першого включення: 11 лютого 2009 року до Останнього обстеження: 16 серпня 2010 року
8. Країни, де знаходяться клінічні заклади, у яких проводилося клінічне випробування	15 закладів у Фінляндії, 12 закладів у Німеччині, 5 закладів у Австрії, 27 закладів у Чехії та 6 закладів у Італії
9. Кількість суб'єктів	Заплановано: 3600; фактично: 2249
10. Основна мета та вторинні цілі КВ	Цілі: Імуногенність: Первинні Продемонструвати достатність імунної відповіді після щеплення четвертою (бустерною) дозою вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців при введенні самостійно або паралельно з вакциною MMRV дітям, яким було проведено щеплення трьома дозами вакцини rMenB+OMV NZ у віці до 1-го року в межах Дослідження V72P13. Імунна відповідь оцінювалася за відсотком суб'єктів з титрами антитіл проти референтних штамів H44/76, NZ98/254 та 5/99 <i>N. Meningitidis</i> серогрупи В, одержаними шляхом визначення бактерицидної активності сироватки крові (SBA ¹), значенням $\geq 1:5$ через один місяць після введення четвертої дози. Основним критерієм визначення достатності імунної відповіді було те, що щодо відсотка суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$ нижня межа двостороннього 95% ДІ становила $\geq 75\%$ для усіх трьох референтних штамів. Вторинні

¹ У цьому ЗКД аббревіатура SBA використовується для позначення визначення бактерицидної активності сироватки крові людини

- Продемонструвати відсутність зниження імунної відповіді після введення вакцини MMRV паралельно з четвертою (бустерною) дозою вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців порівняно з імунною відповіддю після введення вакцини MMRV самотійно.
- Оцінити імунну відповідь після введення четвертої (бустерної) дози вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців при введенні самотійно або паралельно з вакциною MMRV шляхом визначення СГТ SBA та відсотка суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$ проти референтних штамів H44/76, NZ98/254 та 5/99 *N. meningitidis* серогрупи B через один місяць після введення четвертої дози.
- Оцінити стійкість бактерицидних антитіл у дітей віком 12 місяців (перед введенням 4-ої дози), що раніше отримали щеплення трьома дозами вакцини rMenB+OMV NZ в межах Дослідження V72P13, шляхом визначення СГТ SBA та відсотка суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$ проти референтних штамів H44/76, NZ98/254 та 5/99 *N. meningitidis* серогрупи B.
- Продемонструвати індукцію імунологічної пам'яті у дітей, що отримали щеплення трьома дозами вакцини rMenB+OMV NZ у віці до 1-го року в межах Дослідження V72P13, шляхом порівняння СГТ SBA у дітей, що у віці 12-ти місяців отримали щеплення четвертою дозою вакцини rMenB+OMV NZ, з імунною відповіддю у дітей, що у віці 12-ти місяців отримали щеплення першою дозою вакцини rMenB+OMV NZ.
- Оцінити імуногенність вакцини rMenB+OMV NZ при введенні у вигляді двох «наздоганяючих» доз у віці 13-ти та 15-ти місяців або у віці 12-ти та 14-ти місяців дітям, що раніше не отримували щеплення даною вакциною, шляхом визначення СГТ SBA та відсотка суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$ через один місяць після введення другої дози.
- Охарактеризувати імунну відповідь проти антигену 287-953, що міститься у вакцині, за допомогою проведення ІФА через один місяць після введення четвертої (бустерної) дози вакцини у віці 12-ти місяців, або через один місяць після введення першої дози і через один місяць після введення другої дози при введенні вакцини у вигляді двох «наздоганяючих» доз.

Імуногенність було оцінено в підгрупі суб'єктів. Було проведено визначення SBA проти референтних штамів H44/76, NZ98/254 та 5/99 *N. meningitidis* серогрупи B. Антитільну відповідь проти антигену 287-953, що міститься у вакцині rMenB+OMV NZ, та проти антигенів, що містяться у вакцині MMRV, було визначено за допомогою ІФА. Визначення SBA проти додаткових штамів серогрупи B може бути проведено з метою подальшої характеристики імунної відповіді після щеплення вакциною rMenB+OMV NZ.

Безпека:

Безпека і переносимість четвертої (бустерної) дози вакцини rMenB+OMV NZ при введенні самотійно або паралельно з вакциною MMRV у віці 12-ти місяців; безпека і переносимість двох «наздоганяючих» доз вакцини

	гMenB+OMV NZ, першу з яких було введено у віці 12-ти або 13-ти місяців; та безпека і переносимість першої дози вакцини гMenB+OMV NZ при введенні у віці 12-ти місяців. Суб'єктів оцінювали на безпеку вакцини до 6-ти місяців після останнього введення вакцини гMenB+OMV NZ.																				
11. Дизайн KB	Це відкрите дослідження-продовження проводилося за участі суб'єктів, що раніше брали участь у Дослідженні V72P13 та завершили його. Суб'єктам було призначено введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ або однієї чи двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ залежно від того, чи в межах дослідження V72P13 у віці до 1-го року вони отримали щеплення трьома дозами вакцини гMenB+OMV NZ паралельно з рутинними вакцинаціями, чи лише рутинні вакцинації. Дослідження проводилося в тих же самих клінічних закладах Європи, що і дослідження V72P13.																				
12. Головні критерії включення	Досліджувану популяцію склали здорові діти віком 12 місяців (0/ +59 днів), що завершили дослідження V72P13, батьки/офіційні опікуни яких підписали інформовану згоду після роз'яснення їм особливостей дослідження.																				
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, дозування	<p>Досліджувана вакцина (гMenB+OMV NZ) вводилася у рідкому вигляді за допомогою попередньо наповненого шприца. Вакцина MMRV (Пріорикс Тетра[®]) вводилася у вигляді ліофілізату, відновленого розчинником. Вакцини гMenB+OMV NZ та MMRV вводилися в дозуванні 0,5 мл у ділянку дельтоподібного м'яза недомінуючої руки або, у випадку, якщо маса дельтоподібного м'яза була недостатньою, в передньо-бокову ділянку правого стегна.</p> <p>Таблиця 2-3: Склад досліджуваної вакцини (рекомбінантна вакцина Novartis від менінгококової інфекції типу B + OMV NZ [гMenB+OMV NZ])</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Діючі речовини</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 936-741 <i>N meningitidis</i></td> <td>50 мкг</td> </tr> <tr> <td>Очищений антиген 287-953 <i>N meningitidis</i></td> <td>50 мкг</td> </tr> <tr> <td>ВЗМ <i>N. meningitidis</i>, штам NZ98/254</td> <td>25 мкг</td> </tr> <tr> <td>Інші компоненти вакцини</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Алюмінію гідроксид</td> <td>1,5 мг</td> </tr> <tr> <td>NaCl</td> <td>3,12-3,62 мг</td> </tr> <tr> <td>Гістидин</td> <td>10 мМ</td> </tr> <tr> <td>Вода для ін'єкцій</td> <td>до 0,5 мл</td> </tr> </tbody> </table>	Діючі речовини	Кількість на 0,5 мл дози	Очищений антиген 961c <i>N meningitidis</i>	50 мкг	Очищений антиген 936-741 <i>N meningitidis</i>	50 мкг	Очищений антиген 287-953 <i>N meningitidis</i>	50 мкг	ВЗМ <i>N. meningitidis</i> , штам NZ98/254	25 мкг	Інші компоненти вакцини		Алюмінію гідроксид	1,5 мг	NaCl	3,12-3,62 мг	Гістидин	10 мМ	Вода для ін'єкцій	до 0,5 мл
Діючі речовини	Кількість на 0,5 мл дози																				
Очищений антиген 961c <i>N meningitidis</i>	50 мкг																				
Очищений антиген 936-741 <i>N meningitidis</i>	50 мкг																				
Очищений антиген 287-953 <i>N meningitidis</i>	50 мкг																				
ВЗМ <i>N. meningitidis</i> , штам NZ98/254	25 мкг																				
Інші компоненти вакцини																					
Алюмінію гідроксид	1,5 мг																				
NaCl	3,12-3,62 мг																				
Гістидин	10 мМ																				
Вода для ін'єкцій	до 0,5 мл																				
14. Референтний лікарський засіб, дози, спосіб введення, дозування	Референтної вакцини у даному дослідженні не було.																				

15. Паралельні вакцинації	Таблиця 2-4: Склад вакцин, щеплення якими проводилося паралельно (Пріорікс-Тетра (жива атенуйована вакцина для профілактики кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи))	
	Діючі речовини	Кількість на 0,5 мл дози
	Живий атенуйований вірус кору (штам Schwarz)	не менше $10^{3,0}$ ІДКК ₅₀ *
	Живий атенуйований вірус епідемічного паротиту (штам RIT 4385)	не менше $10^{3,7}$ ІДКК ₅₀ *
	Живий атенуйований вірус краснухи (штам Wistar RA 27/3)	не менше $10^{3,0}$ ІДКК ₅₀ *
	Живий атенуйований вірус вітряної віспи (штам Ока)	не менше $10^{3,3}$ БУО**
	Інші компоненти вакцини	
Амінокислоти, лактоза, манітол, сорбітол, середовище 199, вода для ін'єкцій		
*ІДКК 50 – інфекційна доза для культури клітин 50; **БУО – бляшкоутворюючі одиниці		
16. Критерії оцінки ефективності:		
<u>Критерії імуногенності:</u>		
Первинні		
Основним критерієм визначення достатності імунної відповіді було те, що щодо відсотка суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$ нижня межа двостороннього 95% ДІ становила $\geq 75\%$ для усіх трьох референтних штамів серогрупи В.		
Вторинні		
<ul style="list-style-type: none"> Імуногенність вакцини MMRV при введенні паралельно із четвертою дозою вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців вважалася такою, що не знизилась порівняно з введенням вакцини MMRV самостійно, щодо будь-якого антигену, що міститься у вакцині MMRV, якщо нижня межа двостороннього 95% ДІ щодо різниці відсотків суб'єктів з антитільною відповіддю $\{P_{MMRV} + rMenB+OMV NZ \text{ мінус } P_{MMRV}\}$ перевищувала -10%. Імунну відповідь після введення четвертої (бустерної) дози вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців (Групи 12В12М (1а) та 12В13М (1b)) при введенні самостійно або паралельно з вакциною MMRV було описово проаналізовано шляхом визначення СГТ SBA, співвідношень СГТ, відсотку суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$ та різниці відсотків суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$. Стійкість антитіл оцінювали описово шляхом визначення СГТ SBA та відсотка суб'єктів з титром SBA $\geq 1:5$ у віці 12-ти місяців. Імунну відповідь після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини оцінювали шляхом визначення СГТ SBA та відсотка суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$. Індукцію імунної відповіді після введення трьох доз вакцини rMenB+OMV NZ у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців необхідно було продемонструвати шляхом визначення бустерної відповіді після введення четвертої дози вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців. Бустерну відповідь було продемонстровано, якщо нижня межа двостороннього 95% ДІ щодо співвідношення СГТ SBA після введення четвертої дози вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців 		

порівняно з СГТ SBA після введення першої дози вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців (GMTПісля дози 4 / GMTПісля дози 1) становила $\geq 2,0$.

17. Критерії оцінки безпеки:

Критерії безпеки:

Усіх суб'єктів, яким було введено хоча б одну дозу вакцини, і дані щодо безпеки яких надавалися, було включено до аналізу безпеки та переносимості.

Місцеві та системні реакції: Випадки виникнення місцевих та системних реакцій протягом 7-ми днів після введення кожної дози вакцини було узагальнено відповідно до максимальної вираженості та досліджуваних груп. Усі місцеві та системні реакції крім висипу було умовно поділено на відсутні, незначні, помірні і виражені. Якщо реакція у суб'єкта виникала більш ніж один раз, її було класифіковано відповідно до максимальної вираженості.

Щодо груп суб'єктів, що отримали щеплення вакциною MMRV у віці 12-ти місяців (зокрема, групи 12B12M (1a), 12M13B15B, 12M12B14B, 12B12M (3a) та 12B12M_C), випадки появи висипу, встановленого зв'язку висипу з підвищенням температури тіла, візитів до лікаря в зв'язку з появою висипу, збільшення лімфатичних вузлів, візитів до лікаря в зв'язку зі збільшенням лімфатичних вузлів, підвищення температури тіла [температура в пахвовій западині $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$], підвищення температури тіла з наступним зверненням по медичну допомогу та застосування антипіретиків з 1-го по 7-й та з 8-го по 28-й день після щеплення вакциною MMRV було узагальнено відповідно до досліджуваних груп.

Інші побічні реакції: Усі зареєстровані ПР було класифіковано відповідно до класів систем органів та переважних термінів в межах відповідних класів систем органів. Крім того, ПР було поділено ще за трьома ознаками: (i) ВПР (ii) ПР, можливо або ймовірно пов'язані з введенням вакцини та (iii) ПР, не пов'язані з введенням вакцини.

18. Статистичні методи:

Статистична оцінка результатів проводилась відділом B&SR, як було визначено у Плані аналізу. Статистичні таблиці та графіки створювалися за допомогою програми SAS® версії 9.1 або новіших версій.

19. Демографічні характеристики

досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

Демографічні та інші базові характеристики було врівноважено в різних групах вакцинації.

Співвідношення суб'єктів чоловічої та жіночої статі було однаковим в усіх групах; суб'єкти усіх груп мали однаковий вік, зріст та вагу. Із усіх суб'єктів, що брали участь у дослідженні, 41 суб'єкт виявився невідповідним до критеріїв включення в дослідження

Таблиця 11.2-1: Демографічні та інші базові характеристики – Популяція пацієнтів, що брали участь в дослідженні

	12B12M (1a) N=629	12B13M (1b) N=633	12M13B15B N=285	12M12B14B N=117	12B12M (3a) N=137	12B13M (3b) N=156	12B12M_C N=152	12B13M_C N=140	Всього N=2249
Вік (місяці):	12,3 \pm 0,5	12,3 \pm 0,5	12,3 \pm 0,5	12,3 \pm 0,5	12,2 \pm 0,5	12,2 \pm 0,4	12,2 \pm 0,5	12,2 \pm 0,4	12,3 \pm 0,5
Стать:									
Чоловіча	339 (54%)	303 (48%)	154 (54%)	62 (53%)	62 (45%)	75 (48%)	90 (59%)	67 (48%)	1152 (51%)
Жіноча	290 (46%)	330 (52%)	131 (46%)	55 (47%)	75 (55%)	81 (52%)	62 (41%)	73 (52%)	1097 (49%)

	Вага (кг):	10,03±1,13 (N=627)	10,04±1,25 (N=284)	9,98±1,19 (N=284)	10,06±1,18 (N=116)	9,93±1,16 (N=136)	9,92±1,06 (N=154)	10,10±1,16 (N=151)	9,88±1,13 (N=139)	10,01±1,18 (N=2241)
	Зріст (см):	76,75±2,89 (N=625)	76,86±3,18 (N=628)	76,73±2,94 (N=284)	76,85±3,01 (N=116)	75,71±3,79 (N=136)	76,11±2,89 (N=153)	75,90±3,28 (N=151)	75,51±3,08 (N=139)	76,54±3,11 (N=2232)
	Відповідал и критеріям протоколу:									
	Так	624 (99%)	622 (98%)	279 (98%)	114 (97%)	132 (96%)	151 (97%)	149 (98%)	137 (98%)	2208 (98%)
	Ні	5 (<1%)	11 (2%)	6 (2%)	3 (3%)	5 (4%)	5 (3%)	3 (2%)	3 (2%)	41 (2%)
	Категорійні параметри: N (%), некатегорійні параметри: Значення±стандартне відхилення									
20. Результати щодо ефективності	<p>Результати щодо імуногенності</p> <ul style="list-style-type: none"> В дослідженні взяли участь всього 2249 суб'єктів, 2202 з яких завершили дослідження. 327-х суб'єктів було включено до групи, в якій аналізувалась стійкість SBA за протоколом (PP), 424-х суб'єктів – до групи, в якій аналізувалась SBA після введення бустерної дози вакцини PP, 233-х суб'єктів – до групи, в якій аналізувалась SBA після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини PP і 337-х суб'єктів – до групи, в якій аналізувалась SBA після введення вакцини MMRV PP. Демографічні та інші базові характеристики було врівноважено в різних групах вакцинації. Основних цілей дослідження щодо оцінки імуногенності було досягнуто, а саме, було продемонстровано достатність імунної відповіді після введення четвертої (бустерної) дози вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців самостійно або паралельно з вакциною MMRV. Через один місяць після введення бустерної дози вакцини гMenB+OMV NZ (у віці 13-ти місяців) самостійно (група 12B13M (1b)) або паралельно з вакциною MMRV (група 12B12M (1a)), 100%, 100% та 94-97% суб'єктів відповідно досягли титру SBA $\geq 1:5$ проти референтного штаму H44/76, штаму 5/99 та штаму NZ98/254 <i>N. meningitidis</i> серогрупи B. Основного критерію оцінки достатності імунної відповіді з нижньою межею двостороннього 95% ДІ $\geq 75\%$ було досягнуто для усіх трьох референтних штамів (відповідні нижні межі 95% ДІ становили 98%, 98% та 90-93%). Через один місяць після введення бустерної дози вакцини (у віці 13-ти місяців) підвищення титрів SBA було однаковим у суб'єктів, яким досліджувана вакцина вводилася самостійно (група 12B12M (1b)) та у суб'єктів, яким досліджувана вакцина вводилася паралельно з вакциною MMRV (група 12B12M (1a)) (СГВТ 13 та 11 для штаму H44/76; СГВТ 18 для штаму 5/99; СГВТ 19 і 15 для штаму NZ98/254). 									

- Критерію відсутності зниження інтенсивності імунної відповіді проти антигенів кору, епідемічного паротиту та краснухи з нижньою межею двостороннього 95% ДІ щодо різниці понад -10% було досягнуто на рівні встановлених граничних рівнів. Відсутність зниження інтенсивності імунної відповіді проти антигенів вітряної віспи було продемонстровано при граничному рівні $\geq 1,25$ гпІФА одиниць/мл (сероковерсія), проте, його неможливо було продемонструвати при вищому граничному рівні ≥ 5 гпІФА одиниць/мл (серопротекція), хоча різниця між відсотком суб'єктів, що отримали щеплення вакциною MMRV самостійно, та відсотком суб'єктів, що отримали щеплення вакциною MMRV паралельно з щепленням досліджуваною вакциною, та досягли серопротекції становила всього 2% (81% та 79% відповідно). Крім того, імунна відповідь оцінювалася після введення першої з 2-х доз ліцензованої вакцини MMRV, що використовувалася в дослідженні (Пріорикс-Тетра™).
- У суб'єктів, що отримали щеплення вакциною rMenB+OMV NZ паралельно з щепленнями рутинними вакцинами (Інфанрікс Гекса® та Превенар®) у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців в межах дослідження V72P13 (групи 12B12M (1a), 12B13M (1b), Men246 (групи 1a та 1b разом)) стійкість антитіл SBA у віці 12-ти місяців, згідно з оцінкою за визначенням СГТ SBA та відсотків суб'єктів з титрами SBA $\geq 1:5$, зберігалася щодо штамів 44/76-SL та 5/99, в той час як титри SBA щодо штаму NZ98/254 повернулися до вихідного рівня, проте, все ж, були вищими, ніж титри у дітей віком 12 місяців «рутинної246» групи, що не отримали щеплення вакциною rMenB+OMV NZ в межах дослідження V72P13.
- Через один місяць після введення бустерної дози вакцини (у віці 13-ти місяців) титри SBA суб'єктів, яким було введено четверту дозу вакцини rMenB+OMV NZ (група 12B12M (1a)), були в багато разів вищими, ніж титри SBA суб'єктів, яким було введено першу дозу вакцини rMenB+OMV NZ (група 12M12B14B). Група 12B12M (1a): Співвідношення СГТ SBA в групі 12M12B14B у віці 13-ти місяців становило 8,84 для штаму H44/76, 25 для штаму 5/99 та 9,36 для штаму NZ98/254. Відповідні нижні межі двостороннього 95% ДІ щодо співвідношення СГТ SBA становили 7,06, 20 та 7,06 відповідно; таким чином, критерію для демонстрації імунологічної пам'яті було досягнуто щодо всіх трьох штамів (нижня межа 95% ДІ $\geq 2,0$).
- Через один місяць після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини титри SBA проти трьох референтних штамів були однаковими у віці 13-ти та 15-ти місяців (12M13B15B), і у віці 12-ти та 14-ти місяців ((12M12B14B) (СГТ 271 та 248 щодо штаму H44/76; СГТ 599 та 627 щодо штаму 5/99; СГТ 43 та 32 щодо штаму NZ98/254 після введення двох «наздоганяючих» доз за відповідними схемами). Імунна відповідь SBA була доволі інтенсивною, на що вказують високі відсотки суб'єктів, що досягли титрів SBA $\geq 1:5$ (100% і 100% проти штаму H44/76; 100% і 100% проти штаму 5/99; 100% і 96% проти штаму NZ98/254 після введення двох «наздоганяючих» доз за відповідними схемами).

	<ul style="list-style-type: none"> Через місяць після введення четвертої (бустерної) дози вакцини rMenB+OMV NZ СГК проти антигену 287-953, що міститься у вакцині, розраховані на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою використання ІФА, значно зросли від рівня 389-390 до введення бустерної дози у віці 12-ти місяців до 5608-6225 після введення бустерної дози; при цьому, СГК однаково збільшилися як у групах суб'єктів, яким досліджувану вакцину вводили паралельно з вакциною MMRV, так і у групах суб'єктів, яким досліджувану вакцину вводили самостійно (СГВТ 14-16 у групах 12В12М (1а), 12В13М (1b), Men246 (групи 1а і 1b разом)). Аналогічно, при введенні двох «наздоганяючих» доз, через місяць після введення другої дози СГК проти антигену 287-953, що міститься у вакцині, розраховані на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою використання ІФА, значно зросли від вихідного рівня 20-22 у віці 12-ти/13-ти місяців до рівня 5698-7154; при цьому СГК однаково збільшилися у двох групах вакцинації та схемах (СГВТ 279 і 326 у групах 12М13В15В та 12М12В14В відповідно).
21. Результати щодо безпеки	Результати щодо безпеки <ul style="list-style-type: none"> З 2249-ти суб'єктів, що взяли участь у дослідженні, 2246 надавали свої дані щодо безпеки після введення хоча б однієї дози досліджуваної вакцини; їх дані було включено до аналізу безпеки вакцини. У більшості суб'єктів (94-97%) виникали передбачувані місцеві та/або системні реакції протягом 7-ми днів після введення вакцини rMenB+OMV NZ; більшість місцевих і системних реакцій виникала протягом перших трьох днів після вакцинації. Здебільшого ці реакції були швидкоминучими; лише декілька з них тривали більше 7-ми днів періоду спостереження. Згідно з оцінкою, проведеною на 1-7-й дні дослідження, відсоток суб'єктів з передбачуваними місцевими і системними реакціями після введення вакцини rMenB+OMV NZ був однаковим як у групах суб'єктів, що отримали бустерну дозу вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців (95-97% у групах 12В12М, 12В13М), так і у групах суб'єктів, що отримали дві «наздоганяючі» дози вакцини (95-97% у групах 12М13В15В та 12М12В14В). Згідно з оцінкою, проведеною на 1-7-й дні дослідження, найчастішими місцевими реакціями, що виникали після введення вакцини rMenB+OMV NZ, були чутливість та почервоніння. Найчастішою системною реакцією була дратівливість. Згідно з оцінкою, проведеною на 1-7-й дні дослідження, відсоток суб'єктів, у яких виникли передбачувані місцеві та/або системні реакції після введення вакцини MMRV, був вищим у групі суб'єктів, яким вакцина MMRV вводилася паралельно з вакциною rMenB+OMV NZ (91%-95%), ніж у групі суб'єктів, яким вакцина MMRV вводилася самостійно (81%). В усіх групах вакцинації більшість реакцій після введення вакцини MMRV були системними (в межах 88-91% у групах, де вакцина вводилася паралельно з досліджуваною, і 68% у групі 12М13В15В). Згідно з оцінкою, проведеною на 8-28-й дні дослідження, відсоток суб'єктів, у яких виникли передбачувані реакції після введення вакцини MMRV, становив 47-59% у всіх групах вакцинації; підвищення реактогенності у суб'єктів, яким вакцина MMRV вводилася паралельно з вакциною rMenB+OMV NZ, не спостерігалось.

- Згідно з оцінкою, проведеною на 1-4-й дні дослідження, підвищення температури здебільшого виникало внаслідок введення вакцини rMenB+OMV NZ; згідно з оцінкою, проведеною на 5-28 дні дослідження, підвищення температури тіла здебільшого виникало внаслідок введення вакцини MMRV. Згідно з оцінкою, проведеною на 1-4-й дні дослідження, відсоток суб'єктів із зареєстрованим підвищенням температури тіла після введення вакцини rMenB+OMV NZ самостійно (у вигляді четвертої (бустерної) дози у віці 12-ти місяців або першої з двох «наздоганяючих» доз у віці 12-ти/13-ти місяців) коливався в межах від 35% до 54%. Відсоток суб'єктів із зареєстрованим підвищенням температури тіла з 1-4-го днів був таким самим у групі суб'єктів, яким вакцина rMenB+OMV NZ вводилася паралельно з вакциною MMRV (37-50%); це дозволяє припустити, що вакцина MMRV дещо вплинула на підвищення температури тіла протягом 1-4-го днів. Це припущення підтверджується тим, що у групі суб'єктів, яким вакцина MMRV вводилася самостійно у віці 12-ти місяців, лише у 8% було зареєстровано підвищення температури тіла з 1-4-го днів. З іншого боку, в період з 5-го по 28-й день підвищення температури тіла було здебільшого пов'язане з введенням вакцини MMRV (у 53% суб'єктів, яким було введено вакцину MMRV самостійно, було зареєстровано підвищення температури тіла; у 44-48% суб'єктів, яким було введено вакцину MMRV паралельно з вакциною rMenB+OMV NZ, було зареєстровано підвищення температури тіла). Коли вакцина rMenB+OMV NZ вводилася паралельно з вакциною MMRV, підвищення температури тіла відбувалося у вигляді сумарного ефекту після введення двох вакцин, тобто, підвищення температури тіла реєструвалося з 1-го по 4-й день і з 5-го по 28-й день після вакцинації. Підвищення температури тіла в зв'язку з введенням вакцини rMenB+OMV NZ було короткотривалим і в більшості випадків зникало в межах 2-х днів. Лише у декількох суб'єктів (0-1%) температура тіла підвищувалася до $\geq 40^{\circ}\text{C}$. У більшості суб'єктів температура тіла підвищувалася незначно або помірно.
- Найчастішими побічними реакціями за КСО були «Інфекції та інвазії» і «Загальні порушення та місцеві ПР»
- Найчастішою ПР за ознакою переважного терміну було «ущільнення в місці ін'єкції», зареєстроване у 21% суб'єктів, що отримали бустерну дозу вакцини у віці 12-ти місяців (12B12M, 12B13M), у 24-33% суб'єктів, що отримали дві «наздоганяючі» дози вакцини (12M13B15B, 12M12B14B), та у 9-13% суб'єктів груп 12B12M_C та 12B13M_C. Більшість інших ПР за ознакою переважного терміну становили реакції в місці ін'єкції та деякі системні реакції, що тривали понад 7 днів після вакцинації.
- Загалом, відсоток суб'єктів, у яких виникали ПР після введення вакцини, був найвищим у групах суб'єктів, яким вакцина rMenB+OMV NZ вводилася паралельно з вакциною MMRV (ПР було зареєстровано у 54-74% суб'єктів, з яких хоча б можливо пов'язані з введенням вакцини ПР у 28-33% суб'єктів у групах 12B12M, 12M12B14B, 12B12M_C); у групах суб'єктів, що отримали дві «наздоганяючі» дози вакцини rMenB+OMV NZ самостійно у віці 12-ти/13-ти місяців (групи 12B13M, 12B13M_C), ПР було зареєстровано у 32-44% суб'єктів, з яких хоча б можливо пов'язані з введенням вакцини ПР у 16-25% суб'єктів; у групі суб'єктів, що отримали щеплення лише вакциною MMRV (група 12M13B15B), ПР було зареєстровано у 36% суб'єктів, з яких хоча б можливо пов'язані з введенням вакцини ПР у 14% суб'єктів. Усі зареєстровані випадки фебрильних судом після введення вакцини rMenB+OMV NZ виникали як мінімум через 2 дні після початку підвищення температури тіла, пов'язаного з введенням вакцини rMenB+OMV NZ.


	<ul style="list-style-type: none"> Смертельних випадків в процесі цього дослідження зафіксовано не було. Всього у 113-ти суб'єктів виникли ВПР, включно з двома суб'єктами групи 12В12М (суб'єкт № <ОІ (Особиста інформація)> з фебрильними судомами та суб'єкт № <ОІ> з підвищенням температури тіла), у яких ВПР було визнано хоча б можливо пов'язаними з введенням досліджуваної вакцини. Двоє суб'єктів (<ОІ> групи 12В13М (1b) та <ОІ> групи 12М13В15В) достроково припинили участь в дослідженні в зв'язку з виникненням у них ПР, які було визнано непов'язаними з досліджуваною вакциною.
<p>22. Висновок (резюме)</p>	<p><u>Висновки</u></p> <p>Це відкрите, багатоцентрове дослідження-продовження фази III для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності рекомбінантної вакцини Novartis від менінгококової інфекції типу В при введенні бустерної дози у віці 12-ти місяців або двох «наздоганяючих» доз здоровим дітям. Суб'єктами, що мали право брати участь у дослідженні, були діти, що брали участь у попередньому дослідженні V72P13, і завершили його.</p> <p>Основної цілі дослідження щодо оцінки імуногенності було досягнуто, а саме, було продемонстровано достатність імунної відповіді після введення четвертої (бустерної) дози вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців самостійно або паралельно з вакциною MMRV. Основного критерію оцінки достатності імунної відповіді (нижня межа двостороннього 95% ДІ $\geq 75\%$) після введення бустерної дози вакцини гMenB+OMV NZ самостійно або паралельно з вакциною MMRV було досягнуто, оскільки 94-100% суб'єктів досягли титру SBA $\geq 1:5$ проти трьох референтних штамів H44/76, 5/99 та NZ98/254 <i>N. Meningitidis</i> серогрупи В (відповідні нижні межі 95% ДІ від 90% до 98%). Досліджувана вакцина продемонструвала доволі інтенсивну імунну відповідь при введенні самостійно або паралельно з вакциною MMRV.</p> <p>Титри SBA проти усіх трьох референтних штамів були в 8-25 разів вищими в суб'єктів, що отримали щеплення четвертою (бустерною) дозою вакцини гMenB+OMV NZ, ніж у суб'єктів, що отримали щеплення першою дозою вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців; отже, це підтверджує індукцію імунологічної пам'яті після введення трьох доз вакцини в межах попереднього дослідження V72P13. Було продемонстровано стійкість бактеріцидних антитіл проти штамів H44/76 та 5/99 у дітей віком 12 місяців (перед введенням четвертої дози), що раніше отримали щеплення трьома дозами вакцини гMenB+OMV NZ в межах дослідження V72P13; проте, стійкість антитіл проти штаму NZ98/254 була низькою.</p> <p>Обидві схеми введення двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ також продемонстрували індукцію достатніх титрів SBA проти трьох референтних штамів. Імунна відповідь SBA була доволі інтенсивною, на що вказують високі відсотки суб'єктів, що досягли титрів SBA $\geq 1:5$.</p> <p>Інтенсивність імунної відповіді проти антигену 287-953, що міститься у вакцині, було продемонстровано за допомогою проведення ІФА після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ та двох «наздоганяючих» доз.</p> <p>Було досліджено результати введення вакцини MMRV паралельно з четвертою дозою вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців. Критерію відсутності зниження інтенсивності імунної відповіді проти</p>

антигенів кору, епідемічного паротиту та краснухи з нижньою межею двостороннього 95% ДІ щодо різниці понад -10% було досягнуто на рівні встановлених граничних рівнів значенням ≥ 255 мМО/мл, ≥ 10 МО/мл та ≥ 10 МО/мл відповідно, що підтверджує відсутність зниження інтенсивності імунної відповіді при введенні вакцини MMRV паралельно з вакциною гMenB+OMV NZ. Відсутність зниження інтенсивності імунної відповіді проти антигенів вітряної віспи було продемонстровано при граничному рівні $\geq 1,25$ гпІФА одиниць/мл (сероконверсія), проте, його неможливо було продемонструвати при вищому граничному рівні ≥ 5 гпІФА одиниць/мл (серопротекція), хоча різниця між групами становила всього 2%. Титри визначалися після введення першої з 2-х доз ліцензованої вакцини MMRV, що використовувалася в дослідженні.

Більшість місцевих і системних реакцій виникали протягом перших трьох днів після вакцинації. Ці реакції були швидкоминучими; лише декілька з них тривали більше 7-ми днів періоду спостереження. Більшість реакцій були незначними або помірними. Загальний профіль передбачуваних реакцій був однаковим у групах суб'єктів, яким було введено бустерну дозу вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців, та у групах суб'єктів, яким було введено дві «наздоганяючі» дози вакцини. Більшість непередбачуваних ПР становили реакції в місці ін'єкції та деякі системні реакції, що тривали понад 7 днів після вакцинації. Загалом, відсоток суб'єктів, у яких виникали ПР після введення вакцини, був вищим у групах суб'єктів, яким вакцина гMenB+OMV NZ вводилася паралельно з вакциною MMRV, порівняно з групами суб'єктів, яким вакцини гMenB+OMV NZ чи MMRV вводилися самостійно у віці 12-ти/13-ти місяців. Лише у декількох суб'єктів було зареєстровано виникнення виражених ПР або ПР, визнаних можливо пов'язаними з введенням досліджуваної вакцини. Випадки ВПР, визнаних можливо пов'язаними з введенням досліджуваної вакцини, та ПР, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні, були нечастими. Введення вакцини гMenB+OMV NZ було визнане пов'язаним з виникненням фебрильних судом лише в декількох випадках. Смертельних випадків в процесі цього дослідження зафіксовано не було.

Результати цього дослідження-продовження підтверджують інтенсивність імунної відповіді функціонуючих бактерицидних антитіл після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців. В свою чергу, інтенсивність імунної відповіді підтверджує індукцію імунологічної пам'яті та стійкість бактерицидних антитіл після введення трьох доз вакцини немовлятам в межах дослідження V72P13. Інтенсивність імунної відповіді проти антигену 287-953, що міститься у вакцині, було також продемонстровано за допомогою проведення ІФА після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ. Крім того, вакцина гMenB+OMV NZ продемонструвала значну імуногенність при введенні у вигляді двох «наздоганяючих» доз з проміжком у два місяці, з введенням першої дози у віці 12-ти/13-ти місяців.

Було продемонстровано відсутність зниження імунної відповіді проти антигенів кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи після введення вакцини MMRV паралельно з вакциною гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців при граничних рівнях сероконверсії. Однак, продемонструвати відсутність зниження імунної відповіді проти антигенів вітряної віспи не вдалося при граничному рівні серопротекції, хоча різниця між групами становила всього 2% після введення першої з 2-х доз ліцензованої вакцини MMRV, що використовувалася в дослідженні. Ці висновки не мають значного клінічного значення, оскільки різниця між рівнями серопротекції є мінімальною.

	<p>Профіль безпеки вакцини rMenB+OMV NZ визнано прийнятним як при введенні у вигляді четвертої (бустерної) дози у віці 12-ти місяців, так і при введенні у вигляді двох «наздоганяючих» доз з введенням першої дози у віці 12-ти/13-ти місяців. Більшість місцевих і системних реакцій були передбачуваними і виникали протягом перших трьох днів після введення вакцини rMenB+OMV NZ. Ці реакції були швидкоминучими; лише декілька з них тривали більше 7-ми днів періоду спостереження. Рівні підвищення температури тіла після введення вакцини rMenB+OMV NZ були подібними до рівнів підвищення температури тіла після введення ліцензованої вакцини MMRV. Більше того, зв'язок підвищення температури тіла з введенням вакцини rMenB+OMV NZ був передбачуваним; підвищення температури тіла виникало майже відразу після введення вакцини, було короткотривалим і зникало в межах 2-х днів. Після введення вакцини rMenB+OMV NZ було зареєстровано кілька звернень по медичну допомогу в зв'язку з підвищенням температури тіла, в той час як після введення вакцини MMRV таких випадків зареєстровано не було. Усі зареєстровані випадки фебрильних судом після введення вакцини rMenB+OMV NZ виникали як мінімум через 2 дні після початку підвищення температури тіла, пов'язаного з введенням вакцини rMenB+OMV NZ. Лише у декількох суб'єктів було зареєстровано виникнення виражених ПР або ПР, визнаних можливо пов'язаними з введенням досліджуваної вакцини. Випадки ВПР, визнаних можливо пов'язаними з введенням досліджуваної вакцини, та ПР, що призвели до дострокового припинення участі в дослідженні, були нечастими.</p>
Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)	<p> Підпис</p> <p>КЕРІВНИК ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ ОКСАНА ШВЕЦЬ</p> <p>Ім'я та прізвище</p> 