

## Звіт про клінічне випробування №6

<b>1. Назва лікарського засобу (номер ліцензії за наявності)</b>	<b>Бексеро</b> Вакцина для профілактики менінгококової інфекції, що викликається серогрупою В (виготовлена за рекомбінантною ДНК технологією, адсорбована)
<b>2. Заявник</b>	ГлаксоСмітКляйн Експорт Лімітед., Велика Британія (уповноважений представник заявника - ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»)
<b>3. Виробник</b>	ГлаксоСмітКляйн Вакцини С.Р.Л., Італія
<b>4. Проведені випробування</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Х Так</b> <input type="checkbox"/> <b>Ні</b> підтвердіть, якщо ні
<b>4.1. Тип лікарського засобу, щодо якого відбулося або планувалося проведення реєстрації</b>	Медичний імунобіологічний препарат
<b>5. Повна назва КВ, код КВ</b>	Відкрите, багатоцентрове продовження дослідження V72P13E1 фази III для оцінки стійкості антитіл через рік після введення четвертої бустерної дози або двох «наздоганяючих» доз рекомбінантної вакцини Novartis від менінгококової інфекції типу В у віці 12-ти місяців та для оцінки імунної відповіді після введення третьої бустерної дози або двох «наздоганяючих» доз з введенням першої дози у віці 24-х місяців V72P13E2
<b>6. Фаза КВ</b>	Фаза 3
<b>7. Період КВ</b>	Від: Дата першого включення: 9 червня 2010 року До: Дата проведення останнього обстеження: 8 вересня 2011 року
<b>8. Країни, де знаходяться клінічні заклади, у яких проводилося клінічне випробування</b>	16 закладів у Фінляндії, 3 заклади в Чехії
<b>9. Кількість суб'єктів</b>	Заплановано: 940; Фактично: 508
<b>10. Основна мета та вторинні цілі КВ</b>	<b>Цілі щодо оцінки імуногенності</b> <u>Первинні</u> Оцінити стійкість антитіл через один рік після введення бустерної (четвертої) дози вакцини гMenB+OMV NZ дітям віком 12 місяців, що брали участь у дослідженні V72P13E1 та отримали щеплення трьома дозами вакцини гMenB+OMV NZ (у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців) в межах оригінального дослідження V72P13. <u>Вторинні</u> а. Оцінити стійкість антитіл через один рік після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти і 14-ти місяців або 13-ти і 15-ти місяців в межах дослідження V72P13E1.

	<p>b. Охарактеризувати антитільну відповідь після введення бустерної (третьої) дози вакцини гMenB+OMV NZ через один рік після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти і 14-ти місяців або 13-ти і 15-ти місяців в межах дослідження V72P13E1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити стійкість антитіл через 6 місяців після введення бустерної (третьої) дози вакцини гMenB+OMV NZ через рік після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ на другому році життя.</li> </ul> <p>c. Охарактеризувати антитільну відповідь після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ дітям віком 24 та 26 місяців, що раніше не отримували щеплення жодною вакциною від менінгококової інфекції типу В.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оцінити стійкість антитіл через 6 місяців після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ дітям віком 24 і 26 місяців, що раніше не отримували щеплення жодною вакциною від менінгококової інфекції типу В.</li> </ul> <p><b>Цілі щодо оцінки безпеки</b></p> <p>a. Оцінити безпеку та переносимість бустерної (третьої) дози вакцини гMenB+OMV NZ при введенні через один рік після двох «наздоганяючих» доз, введених у віці 12-ти і 14-ти місяців або 13-ти і 15-ти місяців в межах дослідження V72P13E1.</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ при введенні дітям віком 24 і 26 місяців, що раніше не отримували щеплення жодною вакциною від менінгококової інфекції типу В.</p>												
<p><b>11. Дизайн KB</b></p>	<p>Це випробування (V72P13E2) є продовженням дослідження V72P13E1. Воно проводилося у вигляді відкритого, багатоцентрового дослідження, в якому брали участь суб'єкти, що раніше брали участь в дослідженні V72P13E1 в складі відкритої підгрупи для визначення імуногенності. Дослідження V72P13E2 проводилося в Фінляндії та Чехії. Суб'єкти віком приблизно 24 місяці, що раніше не отримували щеплення жодною вакциною від менінгококової інфекції типу В, були залучені до дослідження в тих самих медичних закладах і увійшли до складу додаткової групи (група В_24_26).</p> <p>Узагальнені результати досліджуваних груп, разом з дослідженнями зразків крові та графіками вакцинацій наведено у Таблиці 2-1, Таблиці 2-4, Таблиці 2-5 і Таблиці 2-6.</p> <p><b>Таблиця 2-1: Групи суб'єктів та вакцини, які вони отримали в межах первинних досліджень V72P13 і V72P13E1 та дослідження V72P13E2</b></p> <table border="1" data-bbox="510 1077 1888 1259"> <thead> <tr> <th data-bbox="510 1077 734 1109">Група</th> <th data-bbox="734 1077 1048 1109">V72P13</th> <th data-bbox="1048 1077 1467 1109">V72P13E1</th> <th data-bbox="1467 1077 1888 1109">V72P13E2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="510 1109 734 1189">1a (B246J2M12)</td> <td data-bbox="734 1109 1048 1189">3 дози вакцини гMenB+OMV NZ та рутинні вакцини у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців</td> <td data-bbox="1048 1109 1467 1189">1 доза вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців; вакцина MMRV паралельно у віці 12-ти місяців</td> <td data-bbox="1467 1109 1888 1189">Жодних вакцин, лише забір крові у віці 12-ти місяців після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1189 734 1259">1b (B246J2M13)</td> <td data-bbox="734 1189 1048 1259">3 дози вакцини гMenB+OMV NZ та рутинні вакцини у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців</td> <td data-bbox="1048 1189 1467 1259">1 доза вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців; вакцина MMRV у віці 13-ти місяців</td> <td data-bbox="1467 1189 1888 1259">Жодних вакцин, лише забір крові у віці 12-ти місяців після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ</td> </tr> </tbody> </table>	Група	V72P13	V72P13E1	V72P13E2	1a (B246J2M12)	3 дози вакцини гMenB+OMV NZ та рутинні вакцини у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців	1 доза вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців; вакцина MMRV паралельно у віці 12-ти місяців	Жодних вакцин, лише забір крові у віці 12-ти місяців після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ	1b (B246J2M13)	3 дози вакцини гMenB+OMV NZ та рутинні вакцини у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців	1 доза вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців; вакцина MMRV у віці 13-ти місяців	Жодних вакцин, лише забір крові у віці 12-ти місяців після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ
Група	V72P13	V72P13E1	V72P13E2										
1a (B246J2M12)	3 дози вакцини гMenB+OMV NZ та рутинні вакцини у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців	1 доза вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців; вакцина MMRV паралельно у віці 12-ти місяців	Жодних вакцин, лише забір крові у віці 12-ти місяців після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ										
1b (B246J2M13)	3 дози вакцини гMenB+OMV NZ та рутинні вакцини у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців	1 доза вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців; вакцина MMRV у віці 13-ти місяців	Жодних вакцин, лише забір крові у віці 12-ти місяців після введення четвертої дози вакцини гMenB+OMV NZ										



2a (B13 15 27)	Лише рутинні вакцини у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців	2 дози вакцини гMenB+OMV NZ у віці 13-ти та 15-ти місяців; вакцина MMRV у віці 12-ти місяців	1 доза вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців після другої дози
2b (B12J426)	Лише рутинні вакцини у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців	2 дози вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти та 14-ти місяців; вакцина MMRV паралельно у віці 12-ти місяців	1 доза вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців після другої дози
3 (B2426)	НЗ	НЗ	2 дози вакцини гMenB+OMV NZ у віці 24-х та 26-ти місяців
<b>Таблиця 2-4: Періоди часу та події у Групах B246_12M12/B246_12M13</b>			
<b>Періоди дослідження</b>		<b>Зразок крові</b>	
<b>Відвідування клініки? (Так/Ні)</b>		<b>Так/Відвідування 1</b>	
<b>Час проведення дослідження (День дослідження)</b>		<b>День 1</b>	
<b>Вікно для відвідування в межах дослідження</b>		12 місяців після введення бустерної (четвертої) дози вакцини MenB (-30/+60 днів)	
<b>Процедури в межах дослідження</b>			
Інформована згода		x <sup>a</sup>	
Виключення/включення		x <sup>a</sup>	
Анамнез		x <sup>a</sup>	
Основні/супутні лікарські засоби <sup>b</sup>		x <sup>a</sup>	
Об'єктивне обстеження <sup>c</sup>		x <sup>a</sup>	
<b>Забір крові для проведення серологічних досліджень</b>		x	
Оцінка ПР і ВПР <sup>d</sup>		x	
Завершення дослідження		x	
<sup>a</sup> Проведено перед забором крові; <sup>b</sup> Зібрано основні/супутні лікарські засоби/вакцини; <sup>c</sup> Об'єктивне обстеження проводилося лікарем, призначеним в межах Site Responsibility Delegation Log (медичне об'єктивне обстеження); <sup>d</sup> Оцінка ПР і ВПР проводилася під час відвідування в зв'язку з проведенням процедур, передбачених дослідженням (забір крові).			

Також показано відношення суб'єктів груп 1a, 1b, 2a і 2b дослідження V72P13E2 до попереднього дослідження-продовження V72P13E1 та до первинного оригінального дослідження V72P13. Групи 1a, 1b, 2a та 2b представлені у цьому звіті як B246\_12M12, B246\_12M13, B13\_15\_27 та B12\_14\_26 відповідно. При об'єднанні даних груп 1a і 1b та 2a і 2b їх представлено у цьому звіті як B246\_12Tot та B12+B13Tot відповідно.

Кількість суб'єктів, яких було заплановано включити в дослідження, тих, що взяли участь в дослідженні, та тих, дані яких було проаналізовано, узагальнено у Таблиці 2-2. Ознайомтеся з Таблицями періодів часу та подій (Таблиця 2-4, Таблиця 2-5, Таблиця 2-6) щодо процедур в межах дослідження.

**Таблиця 2-5: Періоди часу та події у Групах B13\_15\_27/B12\_14\_26**

Періоди дослідження	Вакцинація Зразок крові	Після вакцинації	Зразок крові	Зразок крові Подальше спостереження
Відвідування клініки? (Так/Ні) <sup>a</sup>	Так/Відвідування 1	Ні Відвідування → ☎	Так/Відвідування 2	Так/Відвідування 3
Час проведення дослідження (День дослідження)	День 1	День 8	День 31	День 181
Вікно для відвідування в межах дослідження	12 місяці після введення другої дози вакцини MenB (-30/+60 днів)	7 (-0/+2) днів після Відвідування 1	30 (-4/+10) днів після Відвідування 1	180 (-7/+14) днів після Відвідування 1
<b>Процедури в межах дослідження</b>				
Інформована згода	x <sup>b</sup>			
Виключення/включення	x <sup>b</sup>			
Анамнез	x <sup>b</sup>			
Основні/супутні лікарські засоби <sup>c</sup>	x <sup>b</sup>		x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Об'єктивне обстеження/оцінка <sup>d</sup>	x <sup>b</sup>		x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Забір крові для проведення серологічних досліджень	x <sup>b</sup>		x	x
Введення вакцини rMenB+OMV NZ	x			
Видача щоденників <sup>e</sup>	x		x	
Збір і перегляд щоденників <sup>e</sup>			x	x
Оцінка місцевих/системних реакцій <sup>e</sup>	x		x	
Оцінка ПР <sup>f</sup>	x		x	x
Оцінка ВПР	x	x	x	x
Завершення дослідження				x



<sup>a</sup>Відвідування клініки «ні» вказує на здійснення зв'язку з батьками/офіційними опікунами суб'єкта за телефоном;  
<sup>b</sup>Проведено перед забором крові/вакцинацією;  
<sup>c</sup>Зібрано основні/супутні лікарські засоби/вакцини;  
<sup>d</sup>Об'єктивне обстеження проводилося лікарем, призначеним в межах Site Responsibility Delegation Log (медичне об'єктивне обстеження). Об'єктивна оцінка проводилася під час подальших відвідувань кваліфікованими спеціалістами системи охорони здоров'я, призначеними в межах Site Responsibility Delegation Log;  
<sup>e</sup>Дані щодо місцевих та системних реакцій було зібрано через 30 хвилин після введення суб'єктам вакцини  
 rMenB+OMV NZ. Батьки/офіційні опікуни щоденно записували у щоденники дані щодо місцевих і системних реакцій у суб'єктів протягом 7-ми днів після введення кожної дози вакцини  
 rMenB+OMV NZ. Щоденники для запису даних після вакцинації та даних в межах періодів подальшого спостереження відрізнялися;  
<sup>f</sup>Оцінка ПР.

**Таблиця 2-6: Періоди часу та події у Групі В\_24\_26**

Періоди дослідження	Вакцинація Зразок крові	Після вакцинації	Вакцинація	Після вакцинації	Зразок крові	Зразок крові Подальше спостереження
Відвідування клініки? (Так/Ні) <sup>a</sup>	Так/Відвідування 1	Ні Відвідування →☎	Так/Відвідування 2	Ні Відвідування →☎	Так/Відвідування 3	Так/Відвідування 4
Час проведення дослідження (День дослідження)	День 1	День 8	День 61	День 68	День 91	День 241
Вікно для відвідування в межах дослідження	у віці від 23-х до 27-ми місяців	7 (-0/+2) днів після Відвідування 1	60 (-4/+10) днів після Відвідування 1	7 (-0/+2) днів після Відвідування 2	30 (-4/+10) днів після Відвідування 2	180 (-7/+14) днів після Відвідування 2
<b>Процедури в межах дослідження</b>						
Інформована згода	x <sup>b</sup>					
Виключення/включення	x <sup>b</sup>					
Анамнез	x <sup>b</sup>					
Основні/супутні лікарські засоби <sup>c</sup>	x <sup>b</sup>		x <sup>b</sup>		x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Об'єктивне обстеження/оцінка <sup>d</sup>	x <sup>b</sup>		x <sup>b</sup>		x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>
Забір крові для проведення серологічних досліджень	x <sup>b</sup>				x	x
Введення вакцини rMenB+OMV NZ	x		x			
Видача щоденників <sup>e</sup>	x		x		x	
Збір і перегляд щоденників <sup>e</sup>			x		x	x
Оцінка місцевих/системних реакцій <sup>e</sup>	x		x		x	
Оцінка ПР <sup>f</sup>	x		x		x	x
Оцінка ВІР	x	x	x	x	x	x

Завершення дослідження							x
<p><sup>a</sup>Відвідування клініки «ні» вказує на здійснення зв'язку з батьками/офіційними опікунами суб'єкта за телефоном;</p> <p><sup>b</sup>Проведено перед забором крові/вакцинацією;</p> <p><sup>c</sup>Зібрано основні/супутні лікарські засоби/вакцини;</p> <p><sup>d</sup>Об'єктивне обстеження проводилося лікарем, призначеним в межах Site Responsibility Delegation Log (медичне об'єктивне обстеження). Об'єктивна оцінка проводилася під час подальших відвідувань кваліфікованими спеціалістами системи охорони здоров'я, призначеними в межах Site Responsibility Delegation Log;</p> <p><sup>e</sup>Дані щодо місцевих та системних реакцій було зібрано через 30 хвилин після введення суб'єктам вакцини rMenB+OMV NZ.</p> <p>Батьки/офіційні опікуни щоденно записували у щоденники дані щодо місцевих і системних реакцій у суб'єктів протягом 7-ми днів після введення кожної дози вакцини rMenB+OMV NZ.</p> <p>Щоденники для запису даних після вакцинації та даних в межах періодів подальшого спостереження відрізнялися;</p> <p><sup>f</sup>Оцінка ПР.</p>							
<p><b>Кількість суб'єктів, яких було заплановано включити в дослідження, та суб'єктів, дані яких було проаналізовано:</b> Кількість суб'єктів, яких було заплановано включити в дослідження, та суб'єктів, що власне взяли участь в цьому дослідженні V72P13E2, наведено у Таблиці 2-2. Кількість суб'єктів, яких було заплановано включити в дослідження, базувалася на кількості суб'єктів, що взяли участь в дослідженні V72P13E1 у складі когорт для дослідження імуногенності та безпеки.</p>							
<p>В дослідженні взяла участь менша кількість суб'єктів, аніж планувалося, в зв'язку з повільним включенням, а також в зв'язку з труднощами щодо повернення суб'єктів для участі у цьому другому продовженні дослідження після проходження значного періоду часу від первинного дослідження V72P13. 98% пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, було включено до МІТТ-популяції для визначення стійкості; 89% пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, було включено до РР-популяції (Таблиця 2-2). Визначення імуногенності в популяції суб'єктів, що отримали хоча б одну повну дозу досліджуваного препарату, через місяць після введення бустерної дози або двох «наздоганяючих» доз було проведено у 67-ми (99% суб'єктів) та 18-ти (95%) суб'єктів груп В13_15_27 та В12_14_26, а також у 108-ми (93%) суб'єктів групи В_24_26; визначення стійкості через шість місяців було проведено у 67-ми (99%) та 17-ти (89%) суб'єктів груп В13_15_27 та В12_14_26, а також у 106-ти (91%) суб'єктів групи В_24_26 (Таблиця 2-2).</p>							
<p><b>Таблиця 2-2: Кількість суб'єктів, яких було заплановано включити в дослідження, тих, що взяли участь в дослідженні, та тих, дані яких було проаналізовано</b></p>							
Групи	Заплановано	Взяли участь у дослідженні	Проаналізовано				
			МІТТ- Стійкість	МІТТ-1 місяць	МІТТ-6 місяців	РР-популяція	Безпека
В246_12М12 (1a)	240	152	148	-	-	148	-
В246_12М13 (1b)	250	153	153	-	-	150	-
В13_15_27 (2a) <sup>a</sup>	210	67	67	67	67	59	67
В12_14_26 (2b) <sup>a</sup>	90	19	18	18	17	13	18
В_24_26 (3) <sup>b</sup>	150	116	112	108	106	84	112
В12_М13 <sup>c</sup>	-	1	0	0	0	0	0
Всього	940	508	498	193	190	454	197



	<sup>a</sup> після введення бустерної дози; <sup>b</sup> після введення другої дози вакцини; <sup>c</sup> : Одного суб'єкта (<OI (Особиста інформація)>) було рандомізовано до групи B13_15_27, призначено йому лікування як у групі B12M13 і виключено зі всіх аналізів.																						
<b>12. Головні критерії включення</b>	<p>Брати участь в дослідженні мали право дві групи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Діти, що завершили дослідження V72P13E1 [отримали останнє щеплення за 12 місяців (-30/+60 днів) до початку участі в даному дослідженні],</li> <li>▫ Здорові діти віком від 23-х до 27-ми місяців, що ніколи раніше не отримували щеплення вакциною rMenB+OMV NZ або іншими експериментальними вакцинами MenB, і відповідали всім критеріям участі в даному дослідженні.</li> </ul>																						
<b>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, дозування</b>	<p>Діючими речовинами досліджуваної вакцини (rMenB+OMV NZ) були очищені антигени 961с, 936-741 та 287-953 (кожного по 50 мкг) та 25 мкг ВЗМ штаму NZ 98/254 (Таблиця 2-3). Вакцина вводилася у рідкому вигляді за допомогою попередньо наповненого шприца 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><b>Таблиця 2-3: Склад вакцини rMenB+OMV NZ</b></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 961с <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>, штаму NZ 98/254</td> <td>25 мкг</td> </tr> <tr> <td><b>Інші компоненти вакцини</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Алюмінію гідроксид</td> <td>1,5 мг</td> </tr> <tr> <td>NaCl</td> <td>3,12 мг</td> </tr> <tr> <td>Гістидин</td> <td>10 mM або 0,776 мг</td> </tr> <tr> <td>Сахароза</td> <td>10 мг</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 961с <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> , штаму NZ 98/254	25 мкг	<b>Інші компоненти вакцини</b>		Алюмінію гідроксид	1,5 мг	NaCl	3,12 мг	Гістидин	10 mM або 0,776 мг	Сахароза	10 мг	Вода для ін'єкцій	До 0,5 мл
Діючі речовини	Кількість на 0,5 мл дози																						
Очищений антиген 961с <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> , штаму NZ 98/254	25 мкг																						
<b>Інші компоненти вакцини</b>																							
Алюмінію гідроксид	1,5 мг																						
NaCl	3,12 мг																						
Гістидин	10 mM або 0,776 мг																						
Сахароза	10 мг																						
Вода для ін'єкцій	До 0,5 мл																						
<b>14. Референтний лікарський засіб, дози, спосіб введення, дозування</b>	Референтної вакцини у даному дослідженні не було.																						
<b>15. Паралельні вакцинації</b>	НЗ																						
<b>16. Критерії оцінки ефективності:</b>																							

**Кінцеві показники імуногенності:**

Аналізи безпеки та імуногенності були описовими. Імуногенність оцінювалася шляхом визначення бактерицидної активності сироватки крові проти індикаторних штамів 44/76-SL, 5/99, NZ98/254 та M10713 N. *meningitidis* серогрупи B, а також за допомогою ферментного імуносорбентного аналізу (ІФА) для визначення імунної відповіді проти антигену 287-953, що містився у вакцині.

**Первинні:**

Стійкість антитіл через рік після введення бустерної (четвертої) дози вакцини гMenB+OMV NZ у групах суб'єктів, що раніше отримали вакцинацію трьома дозами вакцини (групи B246 12M12 та B246 12M13), оцінювалася шляхом вираховування середнього геометричного значення титрів hSBA (СГТ) та відсотка суб'єктів, у яких показники аналізу бактерицидної активності сироватки крові (hSBA) становили  $\geq 1:5$  і  $\geq 1:8$  щодо кожного індикаторного штаму. Стійкість антитіл проти антигену 287-953, що містився у вакцині, було узагальнено шляхом визначення середніх геометричних концентрацій (СГК) за допомогою ІФА. Також оцінку стійкості антитіл проводилося шляхом об'єднання груп B246 12M12 та B24612M13 (об'єднана група B246\_12Tot).

**Вторинні:**

- Оцінка стійкості антитіл через рік після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ у віці 13-ти і 15-ти місяців або 12-ти і 14-ти місяців у групах суб'єктів, що отримали дві «наздоганяючі» дози (групи B13 15 27 та B12 14 26), а також оцінка індукції бактерицидних антитіл після введення бустерної (третьої) дози вакцини гMenB+OMV NZ, проводилася через 1 і 6 місяців після вакцинації шляхом вираховування СГТ hSBA, відсотка суб'єктів з hSBA  $\geq 1:5$ ,  $\geq 1:8$ , та чотириразового збільшення щодо кожного з чотирьох індикаторних штамів. Рівні антитіл проти антигену 287-953, що містився у вакцині, було узагальнено шляхом визначення СГК та чотириразового збільшення. Також оцінку рівнів антитіл проводилося шляхом об'єднання груп B13 15 27 та B12 14 26 (об'єднана група B12+B13Tot).
- Ті ж самі аналізи було проведено у суб'єктів групи B 24 26 для визначення індукції бактерицидних антитіл після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини гMenB+OMV NZ.

**17. Критерії оцінки безпеки:****Кінцеві точки безпеки:**

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

У групах B246 12M12 та B246 12M13 проводився лише збір даних щодо безпеки в процесі проведення процедур, передбачених дослідженням (забір крові). У групах B13 15 27, B12 14 26 та B 24 26 безпека досліджуваних вакцин оцінювалася за часом виникнення зареєстрованих місцевих і системних реакцій у суб'єктів, яким було проведено вакцинацію, а також за кількістю суб'єктів із зареєстрованими вираженими побічними реакціями (ВІР) та/або побічними реакціями (ІР) (відповідно до кожного періоду часу) в межах груп вакцинації. При аналізі безпеки також враховувалися дані, отримані в процесі об'єктивних обстежень суб'єктів, та будь-які реакції або ІР, що спостерігалися після проведення вакцинації.

**18. Статистичні методи:**

*Імуногенність:* Визначення імуногенності базувалися на МІТТ-популяції. Для кінцевих точок, таких як відсотки суб'єктів з hSBA  $\geq 1:5$ ,  $\geq 1:8$  та чотириразове збільшення титрів антитіл, було розраховано відсотки з відповідними двосторонніми 95% довірчими інтервалами (ДІ) Клоппера-Пірсона. Для відповідних первинних і вторинних кінцевих точок було розраховано скориговані СГТ та СГК за допомогою проведення двостороннього дисперсійного аналізу (ANOVA)



дії факторів груп вакцинації та центрів проведення дослідження; для об'єднаних груп нескориговані СГТ та СГК, а також відповідні 95% ДІ було отримано шляхом піднесення до степеня (основа 10) відповідних значень та 95% ДІ логарифмічно перетворених титрів.

*Безпека:* Випадки виникнення у суб'єктів передбачуваних місцевих та/або системних реакцій було узагальнено відповідно до вираженості та досліджуваних груп. Усі зареєстровані ПР, а також ПР, можливо пов'язані з введенням вакцини rMenV+OMV NZ, було класифіковано відповідно до класів систем органів та переважних термінів в межах відповідних класів систем органів.

<b>19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)</b>	Демографічні та інші базові характеристики суб'єктів, що взяли участь у дослідженні, було врівноважено в різних групах вакцинації включно з групою суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною. Середній вік, маса тіла та зріст були однаковими в усіх групах. Із усіх суб'єктів, що брали участь у дослідженні, 11 суб'єктів виявилися невідповідними до критеріїв включення в дослідження (Таблиця 11.2-1).							
	Демографічні характеристики МІТТ-популяції були такими ж, як і демографічні характеристики популяції, включеної в дослідження. В межах кожної країни (Чехія та Фінляндія) демографічні та інші базові характеристики суб'єктів було врівноважено в різних групах вакцинації, а також у двох країнах.							
	<b>Таблиця 11.2-1: Демографічні та інші базові характеристики – Популяція пацієнтів, що брали участь в дослідженні</b>							
		<b>B246_12M12</b>	<b>B246_12M13</b>	<b>B13_15_27</b>	<b>B12_14_26</b>	<b>B 24_26</b>	<b>B12_M13</b>	<b>Всього</b>
		<b>N=152</b>	<b>N=153</b>	<b>N=67</b>	<b>N=19</b>	<b>N=116</b>	<b>N=1</b>	<b>N=508</b>
	Вік (місяці):	25,0±1,0	25,3±0,9	27,3±0,9	26,6±1,2	24,7±1,4	26,0	25,4±1,3
	Стать:							
	Чоловіча	87 (57%)	68 (44%)	37 (55%)	9 (47%)	61 (53%)	0	262 (52%)
	Жіноча	65 (43%)	85 (56%)	30 (45%)	10 (53%)	55 (47%)	1 (100%)	246 (48%)
	Вага (кг):	12,99±1,87 (N=148)	12,96±1,67 (N=150)	13,33±1,65	13,35±1,55 (N=18)	12,91±1,57 (N=115)	13,00	13,02±1,70 (N=499)
Зріст (см):	87,9±3,8 (N=148)	88,7±3,8 (N=149)	90,1±3,7	90,1±3,0 (N=18)	88,5±3,6 (N=115)	89,0	88,6±3,8 (N=498)	
Відповідали критеріям протоколу:	151 (99%)	153 (100%)	67 (100%)	17 (89%)	108 (93%)	1 (100%)	497 (98%)	
Категорійні параметри: N (%), некатегорійні параметри: Значення±стандартне відхилення								

<b>20. Результати щодо ефективності</b>	<b>Результати щодо імуногенності</b> Всього 498-х суб'єктів (включно з 112-ма суб'єктами, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною) було включено до МІТТ-аналізу стійкості титрів hSBA у віці 12-ти місяців. У групах суб'єктів, що раніше отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 12-ти і 14-ти або 13-ти і 15-ти місяців, 85-х суб'єктів було включено до МІТТ-аналізу через 1 місяць після введення бустерної дози і 84-х суб'єктів до МІТТ-аналізу через 6 місяців після введення бустерної дози. У групах суб'єктів, що раніше отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 24-х і 26-ти місяців, 108-х суб'єктів було включено до МІТТ-аналізу через 1 місяць після введення двох «наздоганяючих» доз і 106-х суб'єктів до МІТТ-аналізу через 6 місяців після введення двох «наздоганяючих» доз (Рисунок 11.1-1). Демографічні та інші базові характеристики було врівноважено в різних групах вакцинації (Таблиця 11.2-1).
---	---



Рисунок 11.1-1: Блок-схема кількості суб'єктів, включених доМІТТ-аналізу

Взяли участь у дослідженні	
B246_12M12	151
B246_12M13	154
B13_15_27	68
B12_14_26	19
B_24_26	116
<b>Всього</b>	<b>508</b>

Суб'єкти, дані яких через 12 місяців після введення бустерної дози<sup>1</sup> або через 12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз<sup>2</sup> було включено до модифікованого ПТТ аналізу імуногенності, та суб'єкти, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною, вихідні дані яких було включено до цього аналізу<sup>3</sup>

B246_12M12 <sup>1</sup>	148
B246_12M13 <sup>1</sup>	153

B13_15_27 <sup>2</sup>	67
B12_14_26 <sup>2</sup>	18

B_24_26 <sup>3</sup>	112
----------------------	-----

<b>Всього</b>	<b>498</b>
---------------	------------

Максимальна кількість суб'єктів з результатами хоча б дня 1 щодо одного штаму, кількість суб'єктів на один штаму може різнитися в зв'язку з недостатністю сироватки для тестування стійкості до усіх чотирьох штамів.

Суб'єкти, дані яких через 1 місяць після введення бустерної дози<sup>1</sup> або через 1 місяць після введення 2-х «наздоганяючих» доз<sup>2</sup> було включено до модифікованого ПТТ аналізу імуногенності

B13_15_27 <sup>1</sup>	67
B12_14_26 <sup>1</sup>	18

B_24_26 <sup>2</sup>	108
----------------------	-----

<b>Всього</b>	<b>193</b>
---------------	------------

Максимальна кількість суб'єктів з результатами хоча б дня 31<sup>1</sup>/91<sup>2</sup> щодо одного штаму, кількість суб'єктів на один штаму може різнитися в зв'язку з недостатністю сироватки для тестування стійкості до усіх чотирьох штамів.

Суб'єкти, дані яких через 6 місяців після введення бустерної дози<sup>1</sup> або через 6 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз<sup>2</sup> було включено до модифікованого ПТТ аналізу імуногенності

B13_15_27 <sup>1</sup>	67
B12_14_26 <sup>1</sup>	17

B_24_26 <sup>2</sup>	106
----------------------	-----

<b>Всього</b>	<b>190</b>
---------------	------------

Максимальна кількість суб'єктів з результатами щодо стійкості хоча б на 6-му місяці щодо одного штаму, кількість суб'єктів на один штаму може різнитися в зв'язку з недостатністю сироватки для тестування стійкості до усіх чотирьох штамів.

Суб'єкти, дані яких через 12 місяців після введення бустерної дози<sup>1</sup> або через 12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз<sup>2</sup> було виключено з модифікованого ПТТ аналізу імуногенності, та суб'єкти, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною, вихідні дані яких було виключено з цього аналізу<sup>3</sup>

B246_12M12 <sup>1</sup>	3
B246_12M13 <sup>1</sup>	1

B13_15_27 <sup>2</sup>	1
B12_14_26 <sup>2</sup>	1

B_24_26 <sup>3</sup>	4
----------------------	---

<b>Всього</b>	<b>10</b>
---------------	-----------

Суб'єкти, дані яких через 1 місяць після введення бустерної дози<sup>1</sup> або через 1 місяць після введення 2-х «наздоганяючих» доз<sup>2</sup> було виключено з модифікованого ПТТ аналізу імуногенності

B13_15_27 <sup>1</sup>	1
B12_14_26 <sup>1</sup>	1

B_24_26 <sup>2</sup>	8
----------------------	---

<b>Всього</b>	<b>10</b>
---------------	-----------

Суб'єкти, дані яких через 6 місяців після введення бустерної дози<sup>1</sup> або через 6 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз<sup>2</sup> було виключено з модифікованого ПТТ аналізу імуногенності

B13_15_27 <sup>1</sup>	1
B12_14_26 <sup>1</sup>	2

B_24_26 <sup>2</sup>	10
----------------------	----

<b>Всього</b>	<b>13</b>
---------------	-----------

Стійкість антитіл після введення бустерної дози у віці 12-ти місяців (попередні дози у віці 2-х, 4-х та 6-ти місяців):

Через один рік після введення четвертої (бустерної) дози вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців в межах дослідження V72P13E1 (об'єднана група B246\_12Tot),

- У значно більшого відсотка суб'єктів спостерігалися титри hSBA  $\geq 1:5$ , порівняно з суб'єктами того ж віку, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною (група B\_24\_26), проти штаму 44/76-SL (різниця між групами: 59% [ДІ: 52-65%]), штаму 5/99 (різниця між групами: 96% [ДІ: 92-98%]) та штаму NZ98/254 (17% [ДІ: 14-22%]). Щодо штаму M10713, у групі суб'єктів, що отримали щеплення бустерною дозою, спостерігалось на 10% більше суб'єктів із титрами hSBA  $\geq 1:5$ , аніж у групі суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною; проте, 95% ДІ різниці між групами вакцинації щодо відсотка суб'єктів з титрами hSBA  $\geq 1:5$  не виключав 0 (різниця між групами вакцинації 10% (ДІ 0-20%)) (Таблиця 2-7). Різниця між відсотками груп вакцинації вважалася значною, якщо 95% ДІ різниці між групами виключав 0.

**Таблиця 2-7: Відсоток суб'єктів з титрами hSBA  $\geq 1:5$  через 12 місяців після введення бустерної дози, що отримали щеплення попередніми дозами у віці 2-х, 4-х, 6-ти і 12-ти місяців, порівняно з відсотком суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною - MITT-популяція**

		Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)				Різниця між групами вакцинації (95% ДІ)		
		B246_12M12	B246_12M13	B246_12Tot	B_24_26	B246_12M12 - B_24_26	B246_12M13 - B_24_26	B246_12Tot - B_24_26
44/76-SL		N=147	N=152	N=299	N=112			
	12 місяців після бустерної дози	88 (60%) (51%-68%)	97 (64%) (56%-71%)	185 (62%) (56%-67%)	3 (3%) (1%-8%)	57% (48%-65%)	61% (53%-69%)	59% (52%-65%)
5/99		N=147	N=151	N=298	N=110			
	12 місяців після бустерної дози	141 (96%) (91%-98%)	149 (99%) (95%-100%)	290 (97%) (95%-99%)	1 (1%) (0,023%-5%)	95% (90%-98%)	98% (93%-99%)	96% (92%-98%)
NZ98/254		N=147	N=153	N=300	N=112			
	12 місяців після бустерної дози	26 (18%) (12%-25%)	26 (17%) (11%-24%)	52 (17%) (13%-22%)	0 (0%) (0%-3%)	18% (12%-25%)	17% (12%-24%)	17% (14%-22%)
M10713		N=143	N=148	N=291	N=109			
	12 місяців після бустерної дози	57 (40%) (32%-48%)	48 (32%) (25%-41%)	105 (36%) (31%-42%)	28 (26%) (18%-35%)	14% (3%-25%)	7% (-5%-18%)	10% (0%-20%)

- Аналогічні тенденції спостерігалися при визначенні відсотка суб'єктів з титрами hSBA  $\geq 1:8$ , окрім групи суб'єктів, що отримали щеплення бустерною дозою у віці 12-ти місяців, у якій відсоток суб'єктів з титрами hSBA  $\geq 1:8$  був значно більшим, аніж у групі суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною (Різниця між групами вакцинації: 12% [ДІ 2-19%]) (Таблиця 2-8).



Таблиця 2-8: Відсоток суб'єктів з титрами hSBA $\geq 1:8$ через 12 місяців після введення бустерної дози, що отримали щеплення попередніми дозами у віці 2-х, 4-х, 6-ти і 12-ти місяців, порівняно з відсотком суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною - МІТТ-популяція							
Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)				Різниця між групами вакцинації (95%)			
	B246_12M12	B246_12M13	B246_12Tot	B_24_26	B246_12M12 – B_24_26	B246_12M13 – B_24_26	B246_12Tot – B_24_26
H44/76-	N=147	N=152	N=299	N=112			
	12 місяців після бустерної дози	64 (44%) (35%-52%)	71 (47%) (39%-55%)	135 (45%) (39%-51%)	2 (2%) (0%-6%)	42% (33%-50%)	45% (37%-53%)
5/99	N=147	N=151	N=298	N=110			
	12 місяців після бустерної дози	141 (96%) (91%-98%)	148 (98%) (94%-100%)	289 (97%) (94%-99%)	1 (1%) (0,023%-5%)	95% (90%-98%)	97% (93%-99%)
NZ98/254	N=147	N=153	N=300	N=112			
	12 місяців після бустерної дози	18 (12%) (7%-19%)	22 (14%) (9%-21%)	40 (13%) (10%-18%)	0 (0%) (0%-3%)	12% (8%-19%)	14% (10%-21%)
M10713	N=143	N=148	N=291	N=109			
	12 місяців після бустерної дози	44 (31%) (23%-39%)	35 (24%) (17%-31%)	79 (27%) (22%-33%)	17 (16%) (9%-24%)	15% (5%-25%)	8% (-2%-18%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>СГТ hSBA були значно більшими у групі суб'єктів, що отримали бустерну дозу вакцини (B246_12Tot), порівняно з вихідними показниками суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною (B_24_26) щодо усіх штамів — щодо штаму H44/76-SL (співвідношення СГТ між групами вакцинації: 5,69 [ДІ: 4,41-7,33]), щодо штаму 5/99 (співвідношення СГТ між групами вакцинації: 74 [ДІ:58-95]), щодо штаму NZ98/254 (співвідношення СГТ між групами вакцинації: 1,77 [ДІ: 1,44-2,17]) та щодо штаму M10713 (співвідношення СГТ між групами вакцинації: 1,47 [ДІ 1,1-1,97]) (Таблиця 2-9). Різниця між СГТ груп вакцинації вважалася значною, якщо 95% ДІ співвідношення СГТ між групами вакцинації виключав 1.</li> </ul>							
Таблиця 2-9: СГТ hSBA суб'єктів, що отримали щеплення у віці 2-х, 4-х, 6-ти і 12-ти місяців, через 12 місяців після введення бустерної дози, порівняно з СГТ hSBA суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною - МІТТ-популяція							
СГТ (95% ДІ)				Співвідношення СГТ між групами вакцинації (95% ДІ)			
	B246_12M12	B246_12M13	B246_12Tot	B_24_26	B246_12M12 : B_24_26	B246_12M13 : B_24_26	B246_12Tot : B_24_26
H44/76-SL	N=147	N=152	N=299	N=112			
	12 місяців після бустерної дози	7,38 (5,55-9,83)	8,3 (6,17-11)	6,5 (5,63-7,5)	1,17 (1,06-1,28)	5,41 (4,07-7,2)	5,98 (4,52-7,91)

5/99		N=147	N=151	N=298	N=110																													
	12 місяців після бустерної дози	68 (52-91)	90 (67-121)	81 (71-94)	1,04 (0,99-1,09)	65 (49-85)	84 (64-111)	74 (58-95)																										
NZ98/254		N=147	N=153	N=300	N=112																													
	12 місяців після бустерної дози	1,57 (1,24-1,99)	1,79 (1,4-2,29)	1,91 (1,7-2,15)	1,01 (0,99-1,03)	1,65 (1,31-2,08)	1,89 (1,5-2,37)	1,77 (1,44-2,17)																										
MI 0713		N=143	N=148	N=291	N=109																													
	12 місяців після бустерної дози	4,37 (3,24-5,9)	3,62 (2,65-4,94)	3,35 (2,88-3,9)	2,32 (1,89-2,85)	1,61 (1,16-2,24)	1,35 (0,98-1,87)	1,47 (1,1-1,97)																										
<ul style="list-style-type: none"> <li>Стойкість антитіл проти антигену 287-953 протягом одного року, згідно з СГК на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою ІФА, була значно більшою у суб'єктів, що отримали щеплення бустерною дозою, аніж у суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною (співвідношення СГК між групами вакцинації: 15 [ДІ: 12-18]) (Таблиця 2-10).</li> </ul> <p><b>Таблиця 2-10: СГК проти антигену 287-953 на основі концентрацій, одержаних за допомогою ІФА, суб'єктів, що отримали щеплення у віці 2-х, 4-х, 6-ти і 12-ти місяців, через 12 місяців після введення бустерної дози, порівняно з СГК суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною - МІТТ-популяція</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">СГК (95% ДІ)</th> <th colspan="3">Співвідношення СГК між групами вакцинації (95%/ДІ)</th> </tr> <tr> <th>B246_12M12 N=148</th> <th>B246_12M13 N=153</th> <th>B246_12Tot N=301</th> <th>B_24_26 N=111</th> <th>B246_12M12 : B_24_26</th> <th>B246_12M13 : B_24_26</th> <th>B246_12Tot : B_24_26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12 місяців після бустерної дози</td> <td>360 (293-442)</td> <td>389 (314-482)</td> <td>352 (317-391)</td> <td>23 (21-26)</td> <td>15 (12-18)</td> <td>16 (13-20)</td> <td>15 (13-19)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Стойкість антитіл після введення двох «наздоганяючих» доз вакцини rMenB+OMV NZ у віці 12-ти і 14-ти або 13-ти і 15-ти місяців:</i></p> <p>Один рік після введення двох «наздоганяючих» доз (у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців; об'єднана група B12+B13Tot),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>У значно більшого відсотка суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами, спостерігалися титри hSBA <math>\geq 1:5</math>, порівняно з суб'єктами, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною (B 24 26), проти штамів — H44/76-SL (Різниця між групами вакцинації: 68% [ДІ: 57-77%]), 5/99 (Різниця між групами вакцинації: 96% [ДІ: 89-98%]) та NZ98/254 (Різниця між групами вакцинації: 15% [ДІ: 9-24%]) (Таблиця 11.4.1-9).</li> </ul> <p><b>Таблиця 11.4.1-9: Відсоток суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> через 12 місяців після введення двох «наздоганяючих» доз ( у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців) порівняно з відсотком суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною - МІТТ-популяція</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)</th> <th>Різниця між групами вакцинації (95% ДІ)</th> </tr> </thead> </table>										СГК (95% ДІ)				Співвідношення СГК між групами вакцинації (95%/ДІ)			B246_12M12 N=148	B246_12M13 N=153	B246_12Tot N=301	B_24_26 N=111	B246_12M12 : B_24_26	B246_12M13 : B_24_26	B246_12Tot : B_24_26	12 місяців після бустерної дози	360 (293-442)	389 (314-482)	352 (317-391)	23 (21-26)	15 (12-18)	16 (13-20)	15 (13-19)		Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)	Різниця між групами вакцинації (95% ДІ)
	СГК (95% ДІ)				Співвідношення СГК між групами вакцинації (95%/ДІ)																													
	B246_12M12 N=148	B246_12M13 N=153	B246_12Tot N=301	B_24_26 N=111	B246_12M12 : B_24_26	B246_12M13 : B_24_26	B246_12Tot : B_24_26																											
12 місяців після бустерної дози	360 (293-442)	389 (314-482)	352 (317-391)	23 (21-26)	15 (12-18)	16 (13-20)	15 (13-19)																											
	Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)	Різниця між групами вакцинації (95% ДІ)																																



		B13_15_27	B12_14_26	B12+B13Tot	B_24_26	B13_15_27 - B_24_26	B12_14_26 - B_24_26	B12+B13Tot - B_24_26
H44/76-SL		N=67	N=18	N=85	N=112			
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	50 (75%) (63%-84%)	10 (56%) (31%-78%)	60 (71%) (60%-80%)	3 (3%) (1%-8%)	72% (60%-81%)	53% (31%-73%)	68% (57%-77%)
5/99		N=67	N=18	N=85	N=110			
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	65 (97%) (90%-100%)	17 (94%) (73%-100%)	82 (96%) (90%-99%)	1 (1%) (0,023%-5%)	96% (89%-99%)	94% (73%-98%)	96% (89%-98%)
NZ98/254		N=67	N=18	N=85	N=112			
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	12 (18%) (10%-29%)	1 (6%) (0%-27%)	13 (15%) (8%-25%)	0 (0%) (0%-3%)	18% (11%-29%)	6% (1%-26%)	15% (9%-24%)
M1073		N=64	N=18	N=82	N=109			
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	25 (39%) (27%-52%)	5 (28%) (10%-53%)	30 (37%) (26%-48%)	28 (26%) (18%-35%)	13% (-1%-28%)	2% (-16%-27%)	11% (-2%-24%)
Виділено жирним шрифтом: 95% ДІ різниць груп вакцинації виключали 0.								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Аналогічні результати було отримано при визначенні відсотка суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq 1:8</math> у групі суб'єктів, що отримали щеплення «наздоганяючими» дозами, та групі суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною (Таблиця 11.4.1-10)</li> </ul>								
<b>Таблиця 11.4.1-10: Відсоток суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq 1:8</math> через 12 місяців після введення двох «наздоганяючих» доз ( у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців) порівняно з відсотком суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною - МІТТ-популяція</b>								
Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)					Різниця між групами вакцинації (95% ДІ)			
		B13_15_27	B12_14_26	B12+B13Tot	B_24_26	B13_15_27 - B_24_26	B12_14_26 - B_24_26	B12+B13Tot - B_24_26
H44/76-SL		N=67	N=18	N=85	N=112			
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	42 (63%) (50%-74%)	10 (56%) (31%-78%)	52 (61%) (50%-72%)	2 (2%) (0%-6%)	61% (49%-72%)	54% (32%-74%)	59% (48%-69%)
5/99		N=67	N=18	N=85	N=110			
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	64 (96%) (87%-99%)	17 (94%) (73%-100%)	81 (95%) (88%-99%)	1 (1%) (0,023%-5%)	95% (87%-98%)	94% (73%-98%)	94% (87%-98%)
NZ98/254		N=67	N=18	N=85	N=112			
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	10 (15%) (7%-26%)	1 (6%) (0%-27%)	11 (13%) (7%-22%)	0 (0%) (0%-3%)	15% (8%-25%)	6% (1%-26%)	13% (7%-22%)
M1071		N=64	N=18	N=82	N=109			



	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	17 (27%) (16%-39%)	4 (22%) (6%-48%)	21 (26%) (17%-36%)	17 (16%) (9%-24%)	11% (-1%-24%)	7% (-9%-30%)	10% (-1%-22%)
Виділено жирним шрифтом: 95% ДІ різниць груп вакцинації виключали 0.								
<ul style="list-style-type: none"> <li>СГТ hSBA були значно більшими у групі суб'єктів, що отримали щеплення «наздоганяючими» дозами, порівняно з вихідними показниками суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною (B 24 26) щодо усіх штамів — щодо штаму H44/76-SL (співвідношення СГТ між групами вакцинації: 8,79 [ДІ: 6,5-12]), щодо штаму 5/99 (співвідношення СГТ між групами вакцинації: 69 [ДІ: 51-93]), щодо штаму NZ98/254 (співвідношення СГТ між групами вакцинації: 1,55 [ДІ: 1,21-1,97]) (Таблиця 11.4.1-11).</li> </ul>								
<b>Таблиця 11.4.1-11: СГТ hSBA через 12 місяців після введення двох «наздоганяючих» доз ( у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців) порівняно з СГТ hSBA суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною - МІТГ-популяція</b>								
СГТ (92% ДІ)					Співвідношення СГТ між групами вакцинації (95% ДІ)			
		B13_15_27 <sup>a</sup>	B12_14_26 <sup>a</sup>	B12+B13Tot <sup>b</sup>	B_24_26 <sup>b</sup>	B13_15_27 : B_24_26	B12_14_26 : B_24_26	B12+B13Tot : B_24_26
		N=67	N=18	N=85	N=112			
H44/76-SL	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	14 (9,01-23)	8,4 (4,13-17)	10 (8-13)	1,17 (1,06-1,28)	11 (8,03-14)	7,21 (4,56-11)	8,79 (6,5-12)
5/99	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	73 (43-123)	71 (37-137)	65 (49-85)	1,04 (0,99-1,09)	66 (50-88)	72 (46-113)	69 (51-93)
NZ98/254	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	1,67 (1,09-2,55)	1,2 (0,64-2,27)	1,75 (1,39-2,2)	1,01 (0,99-1,03)	1,78 (1,41-2,25)	1,34 (0,93-1,95)	1,55 (1,21-1,97)
M10713	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	3,74 (2,14-6,54)	3,29 (1,43-7,56)	3,4 (2,5-4,61)	2,32 (1,89-2,85)	1,53 (1,02-2,3)	1,21 (0,64-2,27)	1,36 (0,89-2,07)
Виділено жирним шрифтом: 95% ДІ співвідношення груп вакцинації виключає 1.								
a: СГТ суб'єктів груп B13 15 27 та B12 14 26 скориговано в межах центру; b: СГК об'єднаної групи суб'єктів (B12+B13Tot) та групи суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною (B_24_26), нескориговані.								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Проти штаму M10713 у групі суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами, СГТ були більшими (співвідношення СГТ між групами вакцинації: 1,36 [ДІ: 0,89-2,07]), відсотки суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> (Різниця між групами вакцинації: 11% [ДІ: -2-24%]) та титрами hSBA <math>\geq 1:8</math> (Різниця між групами вакцинації: 10% [СІ: -1-22]) теж були більшими порівняно з вихідними значеннями суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною; проте, різниці не були значними згідно з перекриттям 95% ДІ порівнянь груп вакцинації (Таблиця 11.4.1-9; Таблиця 11.4.1-10; Таблиця 11.4.1-11).</li> </ul>								

- Стійкість антитіл проти антигену 287-953 протягом одного року, згідно з SGK на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою ІФА, була значно більшою у суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами (співвідношення SGK між групами вакцинації: 11 [ДІ: 8,42-14]), аніж у суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною (Таблиця 11.4.1-12).

**Таблиця 11.4.1-12: SGK проти антигену 287-953 на основі концентрацій, одержаних за допомогою ІФА, через 12 місяців після введення двох «наздоганяючих» доз (у віці 13-ти і 15-ти місяців або 12-ти і 14-ти місяців), та SGK суб'єктів, що раніше не отримували щеплень досліджуваною вакциною - МІТТ-популяція**

	SGK (95% ДІ)			Співвідношення SGK між групами вакцинації (95% ДІ)			
	B13_15_27 <sup>a</sup> N=67	B12_14_26 <sup>a</sup> N=18	B12+B13Tot <sup>b</sup> N=85	B_24_26 <sup>b</sup> N=111	B13_15_27 : B_24_26	B12_14_26 : B_24_26	B12+B13Tot : B_24_26
12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз (SGK)	219 (149-322)	246 (138-437)	227 (185-278)	23 (21-26)	9,35 (7,2-12)	10 (6,75-16)	9,83 (7,46-13)

Виділено жирним шрифтом: 95% ДІ співвідношення груп вакцинації виключає 1.

a: SGK суб'єктів груп B13\_15\_27 та B12\_14\_26 скориговано в межах центру; b: SGK об'єднаної групи суб'єктів (B12+B13Tot) та групи суб'єктів, що раніше не отримували щеплення досліджуваною вакциною (B\_24\_26), нескориговані.

*Відповідь на введення бустерної дози у групах суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 12-ти і 14-ти або 13-ти і 15-ти місяців:*

Один місяць після введення бустерної дози вакцини суб'єктам, що раніше отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами (об'єднана група B12+B13Tot),

- Титри hSBA значно зросли в зв'язку з введенням бустерної дози після перших двох «наздоганяючих» доз (СГТ через 1 місяць після введення другої дози) проти усіх індикаторних штамів, окрім штаму H44/76-SL (співвідношення середніх геометричних значень [СГТ через 1 місяць після бустерної дози/СГТ через 1 місяць після другої дози] : 1,16 [ДІ: 0,95-1,41]). Проти всіх інших штамів 95% ДІ СГВТ виключав 1 (5/99: 4,84 [ДІ: 4,2-5,58], NZ98/254: 1,83 [ДІ: 1,49-2,25], та M10713: 3,52 [ДІ: 1,61-7,72]).
- Титри антитіл проти антигену 287-953, згідно з SGK на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою ІФА, помітно зросли через місяць після введення другої дози вакцини (СГВТ: 1,9 [ДІ: 1,65-2,18]; Таблиця 11.4.1-17).

**Таблиця 11.4.1-17: SGK та СГВТ на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою ІФА, після введення бустерної дози вакцини суб'єктам, що раніше отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців - МІТТ-популяція**

	SGK або СГВТ (95% ДІ)		
	B13_15_27 <sup>a</sup> N=67	B12_14_26 <sup>a</sup> N=18	B12+B13Tot <sup>b</sup> N=85
Вихідні значення (SGK)	19 (16-23) N=66	27 (20-36) N=17	21 (19-24) N=83



1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози (СГК)	98 (62-158) N=63	101 (51-200)	105 (82-135) N=81
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГК)	6495 (4895-8618)	6173 (4050-9409)	6330 (5453-7346)
12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз (СГК)	219 (149-322)	246 (138-437)	227 (185-278)
12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,034 (0,026-0,045)	0,04 (0,026-0,06)	0,036 (0,031-0,042)
1 місяць після введення бустерної дози (СГК)	10129 (7470-13734)	11334 (7199-17842)	12015 (10260-14071)
1 місяць після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	1,56 (1,2-2,02)	1,84 (1,25-2,7)	1,9 (1,65-2,18)
6 місяців після введення бустерної дози (СГК)	2314 (1596-3355)	3259 (1859-5712)	2597 (2104-3205)
6 місяців після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,35 (0,26-0,48)	0,55 (0,34-0,88) N=17	0,41 (0,35-0,5) N=84
<p>а: СГК та СГВТ суб'єктів груп В13 15 27 та В12 14 26 скориговано в межах центру; b: СГК та СГВТ суб'єктів об'єднаної групи нескориговано.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>На інтенсивність відповіді hSBA вказує високий відсоток суб'єктів, що досягли чотириразового збільшення титрів hSBA проти усіх досліджуваних штамів від кінцевої точки до введення бустерної дози (100% щодо штаму H44/76-SL, 99% щодо штаму 5/99, 96% щодо штаму NZ98/254 та 83% щодо штаму M10713; Таблиця 11.4.1-16).</li> </ul> <p><b>Таблиця 11.4.1-16: Відсотки суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців, з хоча б чотириразовим збільшенням титрів hSBA після введення бустерної дози вакцини - МІТТ-популяція</b></p>			
Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)			
	В13_15_27	В12_14_26	В12+В13Tot
	N=67	N=18	N=84
H44/76-SL	1 місяць після введення бустерної дози (проти 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	3 (5%) (1%-13%) N=65	4 (22%) (6%-48%) N=83



	6 місяців після введення бустерної дози (проти 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	0 (0%) (0%-5%) N=66	0 (0%) (0%-20%) N=17	0 (0%) (0%-4%) N=83
	1 місяць після введення бустерної дози (проти 12-ти місяців після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%) N=66	84 (100%) (96%-100%) N=66
	6 місяців після введення бустерної дози (проти 12-ти місяців після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	33 (49%) (37%-62%) N=66	12 (71%) (44%-90%) N=17	45 (54%) (42%-65%) N=83
		<b>N=67</b>	<b>N=18</b>	<b>N=85</b>
5/99	1 місяць після введення бустерної дози (проти 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	39 (59%) (46%-71%) N=66	9 (50%) (26%-74%) N=17	48 (57%) (46%-68%) N=84
	6 місяців після введення бустерної дози (проти 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	1 (2%) (0,038%-8%) N=66	1 (6%) (0%-29%) N=17	2 (2%) (0%-8%) N=83
	1 місяць після введення бустерної дози (проти 12-ти місяців після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	66 (99%) (92%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%) N=17	84 (99%) (94%-100%) N=83
	6 місяців після введення бустерної дози (проти 12-ти місяців після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	52 (78%) (66%-87%) N=66	13 (76%) (50%-93%) N=17	65 (77%) (67%-86%) N=84
		<b>N=67</b>	<b>N=18</b>	<b>N=84</b>
NZ98/254	1 місяць після введення бустерної дози (проти 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	9 (14%) (7%-25%) N=64	7 (39%) (17%-64%) N=17	16 (20%) (12%-30%) N=82
	6 місяців після введення бустерної дози (проти 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	0 (0%) (0%-5%) N=66	1 (6%) (0%-29%) N=17	1 (1%) (0,03%-7%) N=83
	1 місяць після введення бустерної дози (проти 12-ти місяців після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	63 (97%) (89%-100%) N=65	17 (94%) (73%-100%) N=17	80 (96%) (90%-99%) N=83
	6 місяців після введення бустерної дози (проти 12-ти місяців після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	28 (42%) (30%-54%) N=66	10 (59%) (33%-82%) N=17	38 (45%) (34%-56%) N=83
		<b>N=63</b>	<b>N=16</b>	<b>N=79</b>
M10713				

	1 місяць після введення бустерної дози (проти 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	7 (50%) (23%-77%) N=14	4 (57%) (18%-90%) N=7	11 (52%) (30%-74%) N=21
	6 місяців після введення бустерної дози (проти 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	2 (14%) (2%-43%) N=14	3 (50%) (12%-88%) N=6	5 (25%) (9%-49%) N=20
	1 місяць після введення бустерної дози (проти 12-ти місяців після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	51 (82%) (70%-91%) N=62	14 (88%) (62%-98%) N=78	65 (83%) (73%-91%) N=78
	6 місяців після введення бустерної дози (проти 12-ти місяців після введення 2 <sup>ої</sup> «наздоганяючої» дози)	39 (62%) (49%-74%)	10 (63%) (35%-85%)	49 (62%) (50%-73%)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>У переважній більшості суб'єктів було виявлено серопротективні титри hSBA <math>\geq 1:5</math> проти всіх індикаторних штамів (від 99% до 100% суб'єктів щодо всіх штамів; Таблиця 11.4.1-13). Аналогічні результати спостерігалися при визначенні вищих порогових значень титрів hSBA <math>\geq 1:8</math> проти всіх штамів (від 96% до 100% суб'єктів щодо всіх штамів; Таблиця 11.4.1-14).</li> </ul>			
	<b>Таблиця 11.4.1-13: Відсотки суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців, з титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> після введення бустерної дози вакцини - МІТТ-популяція</b>			
	Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)			
		<b>B13_15_27</b>	<b>B12_14_26</b>	<b>B12+B13Tot</b>
		<b>N=67</b>	<b>N=18</b>	<b>N=85</b>
	Вихідні значення	6 (9%) (3%-19%) N=65	0 (0%) (0%-20%) N=17	6 (7%) (3%-15%) N=82
<b>H44/76-SL</b>	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		14 (78%) (52%-94%)	14 (78%) (52%-94%) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	50 (75%) (63%-84%)	10 (56%) (31%-78%)	60 (71%) (60%-80%)
	1 місяць після введення бустерної дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84



	6 місяців після введення бустерної дози	66 (99%) (92%-100%)	17 (100%) (80%-100%) N=17	83 (99%) (94%-100%) N=84
		N=67	N=18	N=85
	Вихідні значення	3 (5%) (1%-13%) N=65	0 (0%) (0%-20%) N=17	3 (4%) (1%-10%) N=82
5/99	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		17 (94%) (73%-100%)	17 (94%) (73%-100%) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	65 (97%) (90%-100%)	17 (94%) (73%-100%)	82 (96%) (90%-99%)
	1 місяць після введення бустерної дози	67 (100%) (95%-100%)	18 (100%) (81%-100%)	85 (100%) (96%-100%)
	6 місяців після введення бустерної дози	67 (100%) (95%-100%)	17 (100%) (80%-100%) N=17	84 (100%) (96%-100%) N=84
			N=67	N=18
	Вихідні значення	1 (2%) (0,038%-8%) N=66	0 (0%) (0%-20%) N=17	1 (1%) (0,03%-7%) N=83
NZ98/254	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		7 (39%) (17%-64%)	7 (39%) (17%-64%) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	17 (94%) (73%-100%)	83 (99%) (94%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	12 (18%) (10%-29%)	1 (6%) (0%-27%)	13 (15%) (8%-25%)
	1 місяць після введення бустерної дози	65 (100%) (94%-100%) N=65	18 (100%) (81%-100%)	83 (100%) (96%-100%) N=83

	6 місяців після введення бустерної дози	49 (73%) (61%-83%) N=66	14 (82%) (57%-96%) N=17 N=18	63 (75%) (64%-84%) N=84 N=82
Штам М10713	Вихідні значення	2 (15%) (2%-45%) N=13	1 (14%) (0%-58%) N=7	3 (15%) (3%-38%) N=20
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		1 (14%) (0%-58%) N=7	1 (14%) (0%-58%) N=7
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	10 (71%) (42%-92%) N=14	5 (71%) (29%-96%) N=7	15 (71%) (48%-89%) N=21
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	25 (39%) (27%-52%) N=64	5 (28%) (10%-53%)	30 (37%) (26%-48%)
	1 місяць після введення бустерної дози	62 (98%) (91%-100%) N=63	16 (100%) (79%-100%) N=16	78 (99%) (93%-100%) N=79
	6 місяців після введення бустерної дози	61 (92%) (83%-97%)	15 (94%) (70%-100%) N=16	76 (93%) (85%-97%)
	<b>Таблиця 11.4.1-14: Відсотки суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців, з титрами hSBA <math>\geq</math>1:8 після введення бустерної дози вакцини - МІТТ-популяція</b>			
Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)				
		<b>B13_15_27</b>	<b>B12_14_26</b>	<b>B12+B13Tot</b>
		N=67	N=18	N=85
H44/76-SL	Вихідні значення	4 (6%) (2%-15%) N=65	0 (0%) (0%-20%) N=17	4 (5%) (1%-12%) N=82
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		14 (78%) (52%-94%)	14 (78%) (52%-94%) N=18



	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	42 (63%) (50%-74%)	10 (56%) (31%-78%)	52 (61%) (50%-72%)
	1 місяць після введення бустерної дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84
	6 місяців після введення бустерної дози	61 (91%) (82%-97%)	17 (100%) (80%-100%) N=17	78 (93%) (85%-97%) N=84
		N=67	N=18	N=85
	Вихідні значення	3 (5%) (1%-13%) N=65	0 (0%) (0%-20%) N=17	3 (4%) (1%-10%) N=82
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		16 (89%) (65%-99%)	16 (89%) (65%-99%) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	64 (96%) (87%-99%)	17 (94%) (73%-100%)	81 (95%) (88%-99%)
	1 місяць після введення бустерної дози	67 (100%) (95%-100%)	18 (100%) (81%-100%)	85 (100%) (96%-100%)
	6 місяців після введення бустерної дози	67 (100%) (95%-100%)	16 (94%) (71%-100%) N=17	83 (99%) (94%-100%) N=84
		N=67	N=18	N=85
	Вихідні значення	1 (2%) (0,038%-8%) N=66	0 (0%) (0%-20%) N=17	1 (1%) (0,03%-7%) N=83
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		3 (17%) (4%-41%)	3 (17%) (4%-41%) N=18
5/99				
NZ98/254				

	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	17 (94%) (73%-100%)	83 (99%) (94%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	10 (15%) (7%-26%)	1 (6%) (0%-27%)	11 (13%) (7%-22%)
	1 місяць після введення бустерної дози	65 (100%) (94%-100%) N=65	18 (100%) (81%-100%)	83 (100%) (96%-100%) N=83
	6 місяців після введення бустерної дози	35 (52%) (40%-65%)	11 (65%) (38%-86%) N=17	46 (55%) (44%-66%) N=84
		N=66	N=18	N=82
	Вихідні значення	1 (8%) (0%-36%) N=13	0 (0%) (0%-41%) N=7	1 (5%) (0%-25%) N=20
Штам М10713	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		1 (14%) (0%-58%) N=7	1 (14%) (0%-58%) N=7
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	10 (71%) (42%-92%) N=14	5 (71%) (29%-96%) N=7	15 (71%) (48%-89%) N=21
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	17 (27%) (16%-39%) N=64	4 (22%) (6%-48%)	21 (26%) (17%-36%)
	1 місяць після введення бустерної дози	60 (95%) (87%-99%) N=63	16 (100%) (79%-100%) N=16	76 (96%) (89%-99%) N=79
	6 місяців після введення бустерної дози	57 (86%) (76%-94%)	13 (81%) (54%-96%) N=16	70 (85%) (76%-92%)
	<p><i>Стійкість відповіді після введення бустерної дози у групах суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 12-ти і 14-ти або 13-ти і 15-ти місяців:</i></p> <p>Шість місяців після введення бустерної дози через приблизно один рік після введення двох «наздоганяючих» доз у віці 12-ти і 14-ти або 13-ти і 15-ти місяців (об'єднана група В12+В13Tot),</p>			

- Були докази стійкості бактерицидної антитільної відповіді проти всіх індикаторних штамів (Рисунок 11.4.1-5, Рисунок 11.4.1-6, Рисунок 11.4.1-7, Рисунок 11.4.1-8).

Рисунок 11.4.1-5: Зворотній кумулятивний розподіл титрів hSBA проти штамів H44/76-SL в межах всіх відвідувань у об'єднаній групі суб'єктів, що отримали щеплення «наздоганяючими» дозами (B13\_15\_27+ B12\_14\_26)

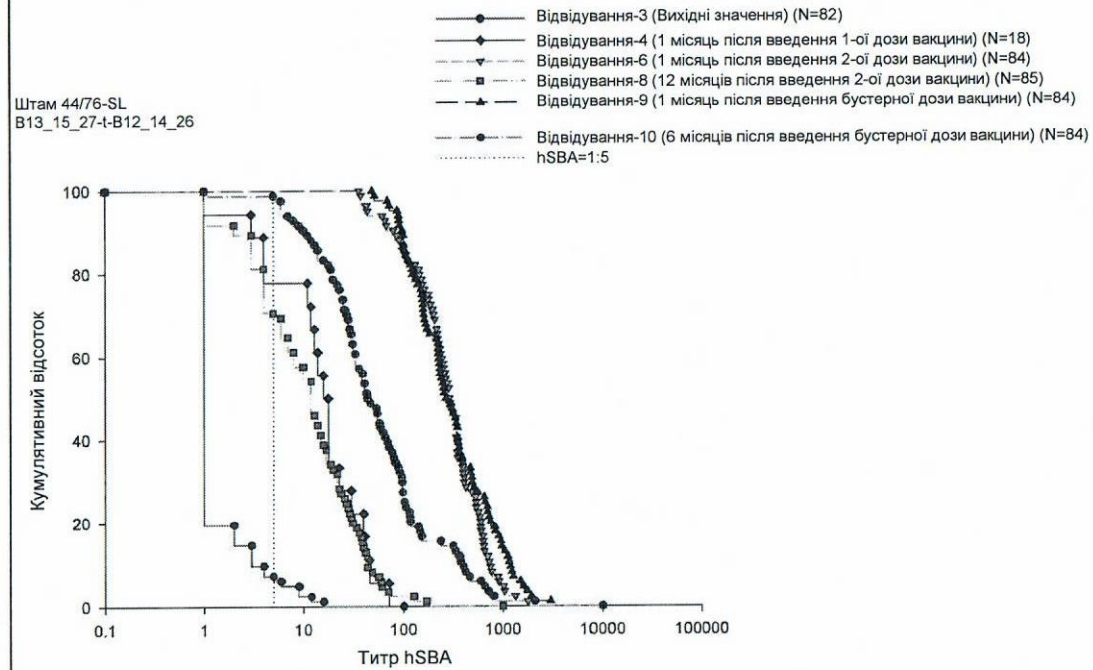
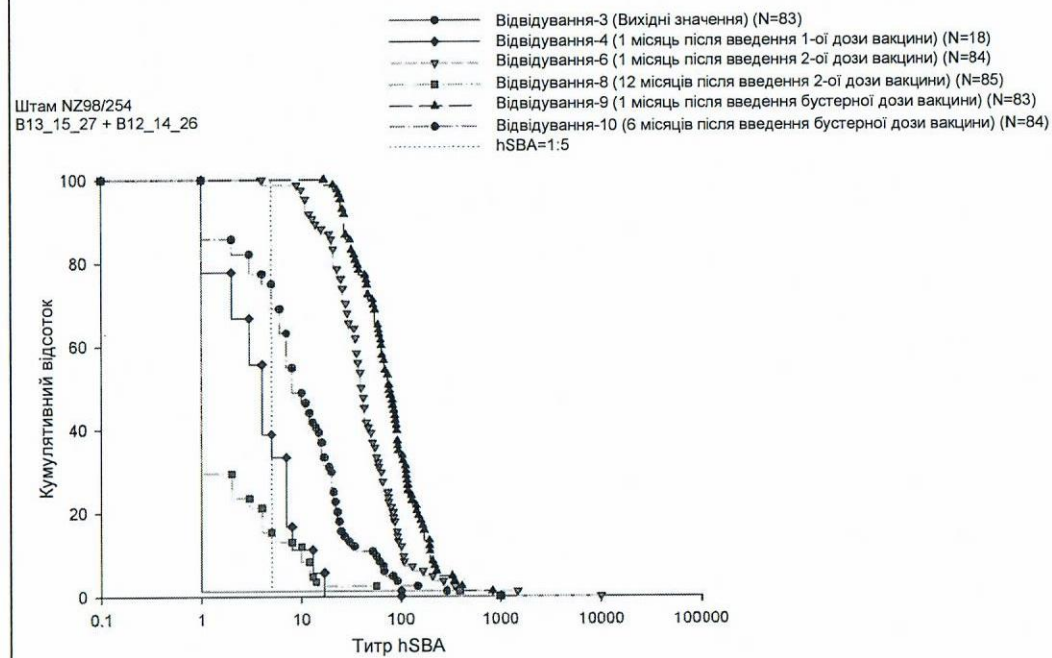




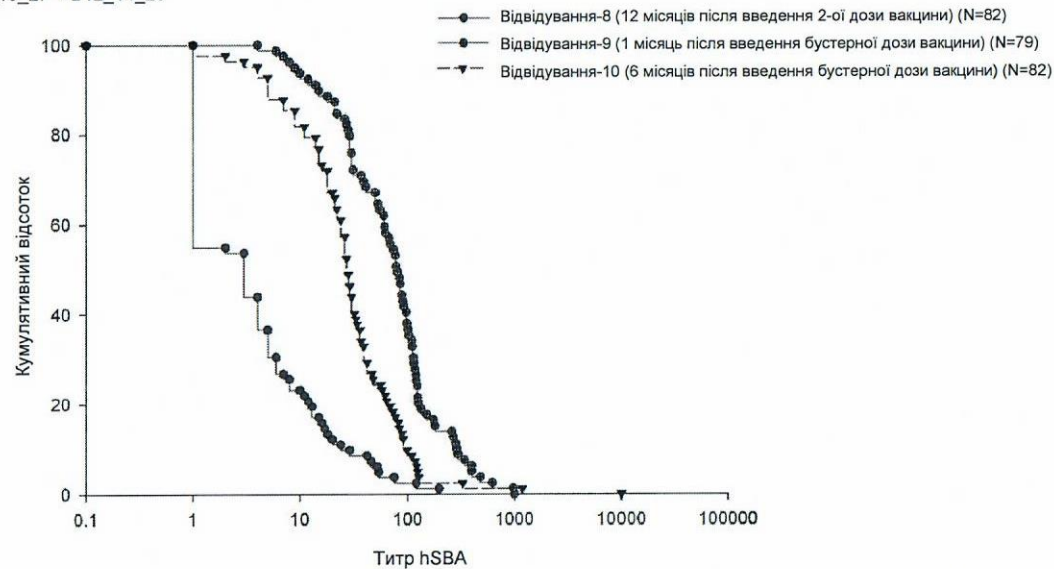


Рисунок 11.4.1-7: Зворотній кумулятивний розподіл титрів hSBA проти штаму NZ98/254 в межах всіх відвідувань у об'єднаній групі суб'єктів, що отримали щеплення «наздоганяючими» дозами (B13\_15\_27+ B12\_14\_26)



**Рисунок 11.4.1-8: Зворотній кумулятивний розподіл титрів hSBA проти штаму M10713 в межах всіх відвідувань у об'єднаній групі суб'єктів, що отримали щеплення «наздоганяючими» дозами (B13\_15\_27+ B12\_14\_26)**

Штам M10713  
B13\_15\_27 + B12\_14\_26



- У більшості суб'єктів було виявлено титри hSBA  $\geq 1:5$  проти всіх штамів (від 93% до 100% суб'єктів щодо штамів H44/76-SL, 5/99 та M10713; 75% суб'єктів щодо штаму NZ98/254; Таблиця 11.4.1-13). Аналогічні тенденції спостерігалися при визначенні вищих порогових значень титрів hSBA  $\geq 1:8$  проти всіх штамів (від 85% до 99% суб'єктів щодо штамів H44/76-SL, 5/99 та M10713; 55% суб'єктів щодо штаму NZ98/254; Таблиця 11.4.1-14).

**Таблиця 11.4.1-13: Відсотки суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців, з титрами hSBA  $\geq 1:5$  після введення бустерної дози вакцини - МІТТ-популяція**

	Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)		
	B13_15_27	B12_14_26	B12+B13Tot
H44/76	N=67	N=18	N=85



	Вихідні значення	6 (9%) (3%-19%) N=65	0 (0%) (0%-20%) N=17	6 (7%) (3%-15%) N=82
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		14 (78%) (52%-94%)	14 (78%) (52%-94%) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	50 (75%) (63%-84%)	10 (56%) (31%-78%)	60 (71%) (60%-80%)
	1 місяць після введення бустерної дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84
	6 місяців після введення бустерної дози	66 (99%) (92%-100%)	17 (100%) (80%-100%) N=17	83 (99%) (94%-100%) N=84
		<b>N=67</b>	<b>N=18</b>	<b>N=85</b>
	Вихідні значення	3 (5%) (1%-13%) N=65	0 (0%) (0%-20%) N=17	3 (4%) (1%-10%) N=82
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		17 (94%) (73%-100%)	17 (94%) (73%-100%) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	65 (97%) (90%-100%)	17 (94%) (73%-100%)	82 (96%) (90%-99%)
	1 місяць після введення бустерної дози	67 (100%) (95%-100%)	18 (100%) (81%-100%)	85 (100%) (96%-100%)
	6 місяців після введення бустерної дози	67 (100%) (95%-100%)	17 (100%) (80%-100%) N=17	84 (100%) (96%-100%) N=84
		<b>N=67</b>	<b>N=18</b>	<b>N=85</b>
5/99				
NZ98/254				

	Вихідні значення	1 (2%) (0,038%-8%) N=66	0 (0%) (0%-20%) N=17	1 (1%) (0,03%-7%) N=83
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		7 (39%) (17%-64%)	7 (39%) (17%-64%) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	17 (94%) (73%-100%)	83 (99%) (94%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	12 (18%) (10%-29%)	1 (6%) (0%-27%)	13 (15%) (8%-25%)
	1 місяць після введення бустерної дози	65 (100%) (94%-100%) N=65	18 (100%) (81%-100%)	83 (100%) (96%-100%) N=83
	6 місяців після введення бустерної дози	49 (73%) (61%-83%)	14 (82%) (57%-96%) N=17	63 (75%) (64%-84%) N=84
		<b>N=66</b>	<b>N=18</b>	<b>N=82</b>
Штам М10713	Вихідні значення	2 (15%) (2%-45%) N=13	1 (14%) (0%-58%) N=7	3 (15%) (3%-38%) N=20
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		1 (14%) (0%-58%) N=7	1 (14%) (0%-58%) N=7
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	10 (71%) (42%-92%) N=14	5 (71%) (29%-96%) N=7	15 (71%) (48%-89%) N=21
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	25 (39%) (27%-52%) N=64	5 (28%) (10%-53%)	30 (37%) (26%-48%)
	1 місяць після введення бустерної дози	62 (98%) (91%-100%) N=63	16 (100%) (79%-100%) N=16	78 (99%) (93%-100%) N=79
	6 місяців після введення бустерної дози	61 (92%) (83%-97%)	15 (94%) (70%-100%) N=16	76 (93%) (85%-97%)



Таблиця 11.4.1-14: Відсотки суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців, з титрами hSBA $\geq 1:8$ після введення бустерної дози вакцини - МІТТ-популяція					
Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)					
	B13_15_27	B12_14_26	B12+B13Tot		
H44/76-SL	N=67	N=18	N=85		
	Вихідні значення	4 (6%) (2%-15%)	0 (0%) (0%-20%)	4 (5%) (1%-12%)	
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози	N=65	N=17 14 (78%) (52%-94%)	N=82 14 (78%) (52%-94%)	
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%)	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%)	
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	N=66 42 (63%) (50%-74%)	10 (56%) (31%-78%)	N=84 52 (61%) (50%-72%)	
	1 місяць після введення бустерної дози	66 (100%) (95%-100%)	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%)	
	6 місяців після введення бустерної дози	N=66 61 (91%) (82%-97%)	17 (100%) (80%-100%)	N=84 78 (93%) (85%-97%)	
		N=67	N=18	N=85	
		Вихідні значення	3 (5%) (1%-13%)	0 (0%) (0%-20%)	3 (4%) (1%-10%)
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози	N=65	N=17 16 (89%) (65%-99%)	N=82 16 (89%) (65%-99%)	
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%)	18 (100%) (81%-100%)	84 (100%) (96%-100%)		
12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	N=66 64 (96%) (87%-99%)	17 (94%) (73%-100%)	N=84 81 (95%) (88%-99%)		
5/99					

NZ98/254	1 місяць після введення бустерної дози	67 (100%) (95%-100%)	18 (100%) (81%-100%)	85 (100%) (96%-100%)
	6 місяців після введення бустерної дози	67 (100%) (95%-100%)	16 (94%) (71%-100%)	83 (99%) (94%-100%)
		N=67	N=17	N=84
	Вихідні значення	1 (2%) (0,038%-8%) N=66	0 (0%) (0%-20%) N=17	1 (1%) (0,03%-7%) N=83
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		3 (17%) (4%-41%)	3 (17%) (4%-41%) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	66 (100%) (95%-100%) N=66	17 (94%) (73%-100%)	83 (99%) (94%-100%) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	10 (15%) (7%-26%)	1 (6%) (0%-27%)	11 (13%) (7%-22%)
	1 місяць після введення бустерної дози	65 (100%) (94%-100%) N=65	18 (100%) (81%-100%)	83 (100%) (96%-100%) N=83
	6 місяців після введення бустерної дози	35 (52%) (40%-65%)	11 (65%) (38%-86%) N=17	46 (55%) (44%-66%) N=84
		N=66	N=18	N=82
Штам M10713	Вихідні значення	1 (8%) (0%-36%) N=13	0 (0%) (0%-41%) N=7	1 (5%) (0%-25%) N=20
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози		1 (14%) (0%-58%) N=7	1 (14%) (0%-58%) N=7
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	10 (71%) (42%-92%) N=14	5 (71%) (29%-96%) N=7	15 (71%) (48%-89%) N=21
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз	17 (27%) (16%-39%) N=64	4 (22%) (6%-48%)	21 (26%) (17%-36%)



	1 місяць після введення бустерної дози	60 (95%) (87%-99%) N=63	16 (100%) (79%-100%) N=16	76 (96%) (89%-99%) N=79
	6 місяців після введення бустерної дози	57 (86%) (76%-94%)	13 (81%) (54%-96%) N=16	70 (85%) (76%-92%)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>СГТ hSBA проти всіх індикаторних штамів у групі суб'єктів, що отримали щеплення «наздоганяючими» дозами, були значно більшими, ніж титри до введення бустерної дози (значно більші на основі неперекриття 95% ДІ; Таблиця 11.4.1-15).</li> </ul>			
	<b>Таблиця 11.4.1-15: СГТ hSBA та СГВТ після введення бустерної дози вакцини суб'єктам, що раніше отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 13-ти і 15-ти або 12-ти і 14-ти місяців - МІТТ-популяція</b>			
	СГТ або СГВТ (95% ДІ)			
		B13_15_27 <sup>a</sup>	B12_14_26 <sup>a</sup>	B12+B13Tot <sup>b</sup>
		N=67	N=18	N=85
	Вихідні значення (СГТ)	1,3 (1-1,68)	1,03 (0,7-1,52)	1,32 (1,15-1,52)
		N=65	N=17	N=82
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози (СГТ)		13 (6,82-26)	14 (8,14-24)
				N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	339 (237-484)	241 (142-409)	267 (221-322)
		N=66		N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз (СГТ)	14 (9,01-23)	8,4 (4,13-17)	10 (8-13)
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,044 (0,03-0,064)	0,036 (0,02-0,062)	0,039 (0,032-0,049)
		N=66		N=84
	1 місяць після введення бустерної дози (СГТ)	369 (251-544)	287 (163-504)	302 (246-371)
		N=66		N=84
	1 місяць після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	1,16 (0,79-1,7)	1,26 (0,73-2,2)	1,16 (0,95-1,41)
		N=65		N=83

H44/76-SL

5/99	6 місяців після введення бустерної дози (СГТ)	68 (41-113)	70 (32-151) N=17	51 (38-68) N=84
	6 місяців після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,2 (0,12-0,32) N=66	0,33 (0,16-0,66) N=17	0,2 (0,15-0,26) N=83
		N=67	N=18	N=85
	Вихідні значення (СГТ)	1,16 (0,87-1,56) N=65	1,04 (0,67-1,61) N=17	1,14 (0,98-1,33) N=82
	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози (СГТ)		65 (29-144)	69 (33-144) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	726 (496-1064) N=66	647 (367-1144)	631 (517-772) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз (СГТ)	73 (43-123)	71 (32-154)	65 (49-85)
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,1 (0,073-0,14) N=66	0,11 (0,069-0,17)	0,1 (0,086-0,12) N=84
	1 місяць після введення бустерної дози (СГТ)	3269 (2231-4791)	2599 (1470-4594)	3071 (2510-3757)
	1 місяць після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	4,49 (3,46-5,83) N=66	4,02 (2,72-5,93)	4,84 (4,2-5,58) N=84
	6 місяців після введення бустерної дози (СГТ)	524 (332-827)	525 (263-1047) N=17	518 (405-664) N=84
	6 місяців після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,71 (0,5-0,99) N=66	0,89 (0,54-1,48) N=17	0,83 (0,68-1) N=83
		N=67	N=18	N=85
NZ98/254	Вихідні значення (СГТ)	1,16 (0,98-1,36) N=66	1,16 (0,91-1,47) N=17	1,06 (0,95-1,18) N=83

	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	3,78 (2,11-6,77)	3,52 (2,26-5,49) N=18
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	47 (33-68) N=66	33 (19-56) 42 (34-50) N=84
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз (СГТ)	1,67 (1,09-2,55)	1,2 (0,64-2,27)
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,035 (0,025-0,051) N=66	0,037 (0,021-0,063) 0,042 (0,035-0,052) N=84
	1 місяць після введення бустерної дози (СГТ)	71 (52-98) N=65	89 (56-141) 76 (64-89) N=83
	1 місяць після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	1,45 (1-2,09) N=64	2,58 (1,52-4,39) 1,83 (1,49-2,25) N=82
	6 місяців після введення бустерної дози (СГТ)	8,87 (5,23-15)	16 (7,13-35) 8,8 (6,63-12) N=84
	6 місяців після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,18 (0,11-0,3) N=66	0,49 (0,23-1,06) 0,21 (0,16-0,29) N=83
		N=66	N=18 N=82
	Вихідні значення (СГТ)	1,09 (0,39-3,05) N=13	1,2 (0,5-2,84) N=7 1,45 (0,99-2,12) N=20
Штам М10713	1 місяць після введення 1 <sup>ої</sup> дози (СГТ)		1,46 (178E-9-1.194E7) N=7 1,91 (0,39-9,32) N=7
	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	15 (4,17-54) N=14	16 (5,66-48) N=7 15 (8,18-27) N=21
	12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз (СГТ)	3,74 (2,14-6,54) N=64	3,29 (1,43-7,56) 3,4 (2,5-4,61)



12 місяців після введення 2-х «наздоганяючих» доз до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	0,15 (0,037-0,61) N=13	0,13 (0,041-0,43) N=7	0,18 (0,1-0,33) N=20
1 місяць після введення бустерної дози (СГТ)	62 (40-96) N=63	73 (37-142) N=16	66 (52-85) N=79
1 місяць після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	7,79 (1,18-52) N=14	2,71 (0,56-13) N=7	3,52 (1,61-7,72) N=21
6 місяців після введення бустерної дози (СГТ)	30 (18-49)	36 (17-78) N=16	26 (20-33)
6 місяців після введення бустерної дози до 1-го місяця після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГВТ)	1,45 (0,32-6,7) N=14	3,39 (0,9-13) N=6	1,59 (0,85-2,97) N=20
а: СГТ та СГВТ суб'єктів груп В13_15_27 та В12_14_26 скориговано в межах центру; б: СГТ та СГВТ суб'єктів об'єднаної групи нескориговано.			
<i>Антитільна відповідь після введення двох «наздоганяючих» доз у віці 24-х і 26-ти місяців (Група В_24_26):</i>			
Один місяць після введення двох «наздоганяючих» доз дітям, що раніше не отримували щеплення даною вакциною (віком 23-27 місяців, група В2426),			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Переважна більшість суб'єктів досягла титрів hSBA <math>\geq 1:5</math> проти всіх штамів (від 97% до 100% суб'єктів щодо всіх штамів; Таблиця 11.4.1-18). Така ж сильна відповідь спостерігалася також при визначенні вищих порогових значень титрів hSBA <math>\geq 1:8</math> (від 95% до 100% суб'єктів досягли цих титрів щодо індикаторних штамів; Таблиця 11.4.1-19).</li> </ul>			
<b>Таблиця 11.4.1-18: Відсотки суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> після щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 24-х і 26-ти місяців - МІТТ-популяція</b>			
	Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)		
	Штам Н44/76-SL	Штам 5/99	Штам NZ98/254
	В_24_26	В_24_26	В_24_26
	N=112	N=110	N=112
Вихідні значення	3 (3%) (1%-8%)	1 (1%) (0,023%-5%)	0 (0%) (0%-3%)
			Штам М10713
			В_24_26
			N=109
			28 (26%) (18%-35%)

1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	105 (100%) (97%-100%) N=105	102 (99%) (95%-100%) N=103	106 (98%) (93%-100%) N=108	97 (97%) (91%-99%) N=100
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози	97 (93%) (87%-97%) N=104	100 (96%) (90%-99%) N=104	19 (18%) (11%-27%) N=104	73 (70%) (60%-79%) N=104
<b>Таблиця 11.4.1-19: Відсотки суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq</math>1:8 після щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 24-х і 26-ти місяців - МІТТ-популяція</b>				
<b>Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)</b>				
	<b>Штам H44/76-SL</b>	<b>Штам 5/99</b>	<b>Штам NZ98/254</b>	<b>Штам M10713</b>
	<b>B_24_26</b> N=112	<b>B_24_26</b> N=110	<b>B_24_26</b> N=112	<b>B_24_26</b> N=109
Вихідні значення	2 (2%) (0%-6%)	1 (1%) (0,023%-5%)	0 (0%) (0%-3%)	17 (16%) (9%-24%)
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	105 (100%) (97%-100%) N=105	102 (99%) (95%-100%) N=103	104 (96%) (91%-99%) N=108	95 (95%) (89%-98%) N=100
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози	91 (88%) (80%-93%) N=104	100 (96%) (90%-99%) N=104	12 (12%) (6%-19%) N=104	54 (52%) (42%-62%) N=104
<ul style="list-style-type: none"> <li>Від 85% до 100% суб'єктів досягли як мінімум чотириразового збільшення титрів hSBA проти усіх штамів порівняно з вихідними значеннями (Таблиця 11.4.1-20).</li> </ul>				
<b>Таблиця 11.4.1-20: Відсотки суб'єктів з як мінімум 4-разовим збільшенням титрів hSBA після щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 24-х і 26-ти місяців - МІТТ-популяція</b>				
<b>Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)</b>				
	<b>Штам H44/76-SL</b>	<b>Штам 5/99</b>	<b>Штам NZ98/254</b>	<b>Штам M10713</b>
	<b>B_24_26</b> N=105	<b>B_24_26</b> N=102	<b>B_24_26</b> N=108	<b>B_24_26</b> N=102

1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (порівняно з вихідними значеннями)	105 (100%) (97%-100%)	100 (99%) (95%-100%) N=101	104 (96%) (91%-99%)	84 (85%) (76%-91%) N=99
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози (порівняно з вихідними значеннями)	89 (86%) (77%-92%) N=104	98 (96%) (90%-99%)	12 (12%) (6%-19%) N=104	39 (38%) (29%-48%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Спостерігалось значне збільшення СГТ hSBA порівняно з вихідними значеннями. Збільшення було більш вираженим проти штамів H44/76-SL (СГВТ [СГТ через 1 місяць після введення «наздоганяючих» доз/ вихідні значення СГТ] : 187[95% ДІ 156-224]) та 5/99 (СГВТ: 433[95% ДІ 350-536]), аніж проти штамів NZ98/254 (СГВТ: 27[95% ДІ 23-32]) та M10713 (СГВТ: 16 [95% ДІ 12-22]) (Таблиця 11.4.1-21).</li> </ul>				
<b>Таблиця 11.4.1-21: СГТ і СГВТ hSBA після введення двох «наздоганяючих» доз у віці 24-х і 26-ти місяців - МІТТ-популяція</b>				
<b>СГТ або СГВТ (95% ДІ)</b>				
	<b>Штам H44/76-SL</b>	<b>Штам 5/99</b>	<b>Штам NZ98/254</b>	<b>Штам M10713</b>
	<b>В_24_26</b>	<b>В_24_26</b>	<b>В_24_26</b>	<b>В_24_26</b>
	<b>N=112</b>	<b>N=110</b>	<b>N=112</b>	<b>N=109</b>
Вихідні значення (СГТ)	1,17 (1,06-1,28)	1,04 (0,99-1,09)	1,01 (0,99-1,03)	2,32 (1,89-2,85)
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	220 (186-261) N=105	455 (372-556) N=103	27 (23-32) N=108	38 (32-45) N=100
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)	187 (156-224) N=105	433 (350-536) N=101	27 (23-32) N=108	16 (12-22) N=99
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	22 (18-27) N=104	71 (57-89) N=104	1,88 (1,57-2,26) N=104	8,04 (6,39-10) N=104
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)	19 (15-23) N=104	68 (54-86) N=102	1,86 (1,56-2,22) N=104	3,42 (2,56-4,57) N=102



*Стійкість антитільної відповіді після введення двох «наздоганяючих» доз у віці 24-х і 26-ти місяців:*

Шість місяців після введення двох «наздоганяючих» доз у віці 24-х і 26-ти місяців,

- Стійкість бактерицидної відповіді спостерігалася проти всіх індикаторних штамів порівняно з вихідними значеннями (Рисунок 11.4.1-9; Рисунок 11.4.1-10; Рисунок 11.4.1-11; Рисунок 11.4.1-12), хоча зниження бактерицидних титрів було більш вираженим проти штаму NZ98/254 (Рисунок 11.4.1-11).

**Рисунок 11.4.1-9: Зворотній кумулятивний розподіл титрів hSBA проти штаму H44/76-SL в межах всіх відвідувань у групі В\_24\_26**

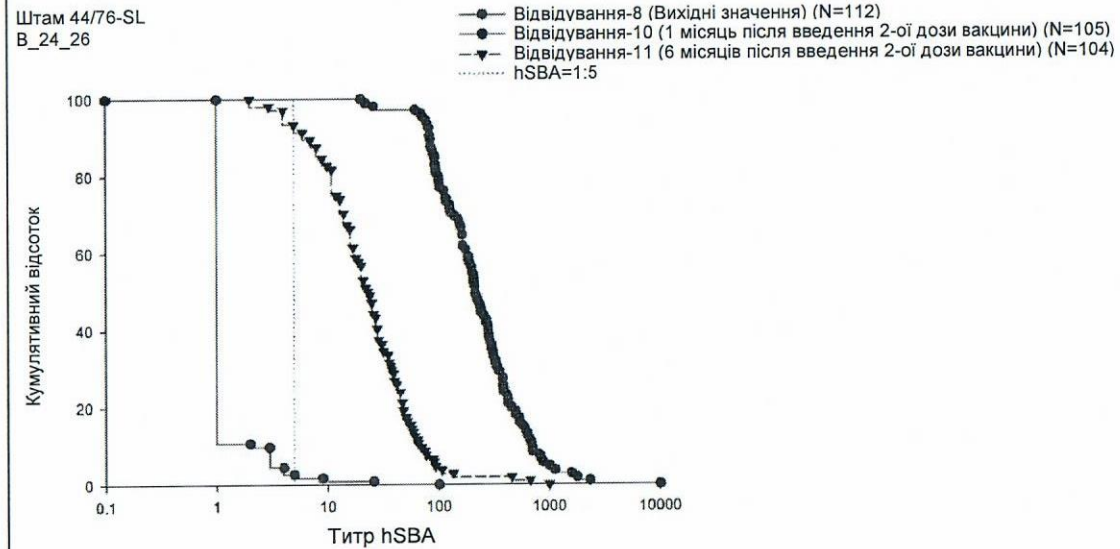


Рисунок 11.4.1-10: Зворотній кумулятивний розподіл титрів hSBA проти штаму 5/99 в межах всіх відвідувань у групі В\_24\_26

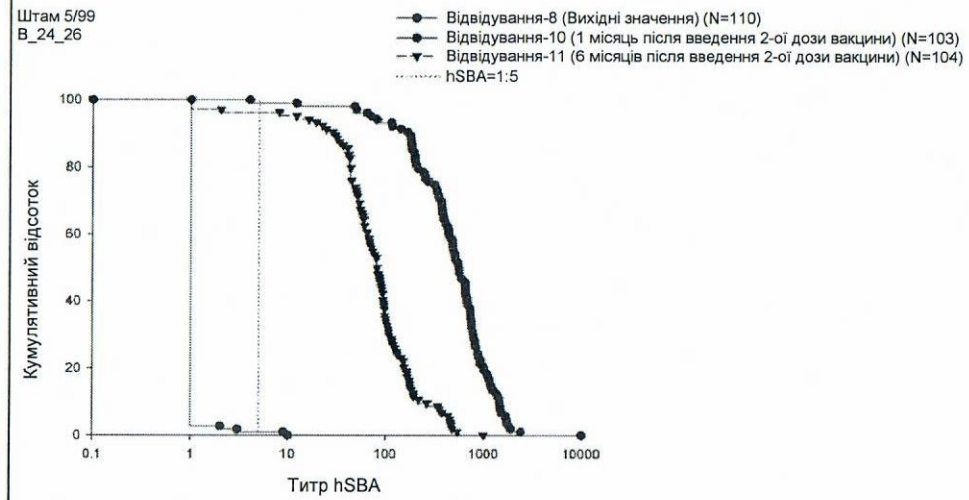
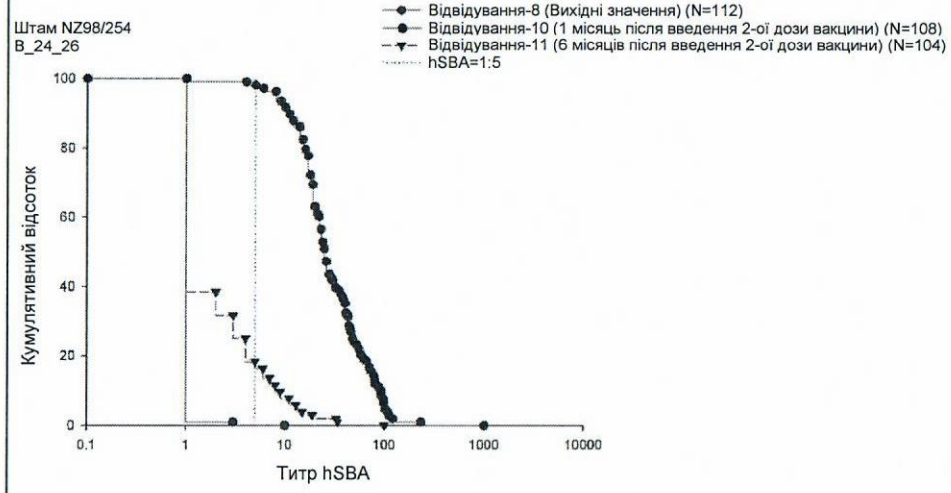
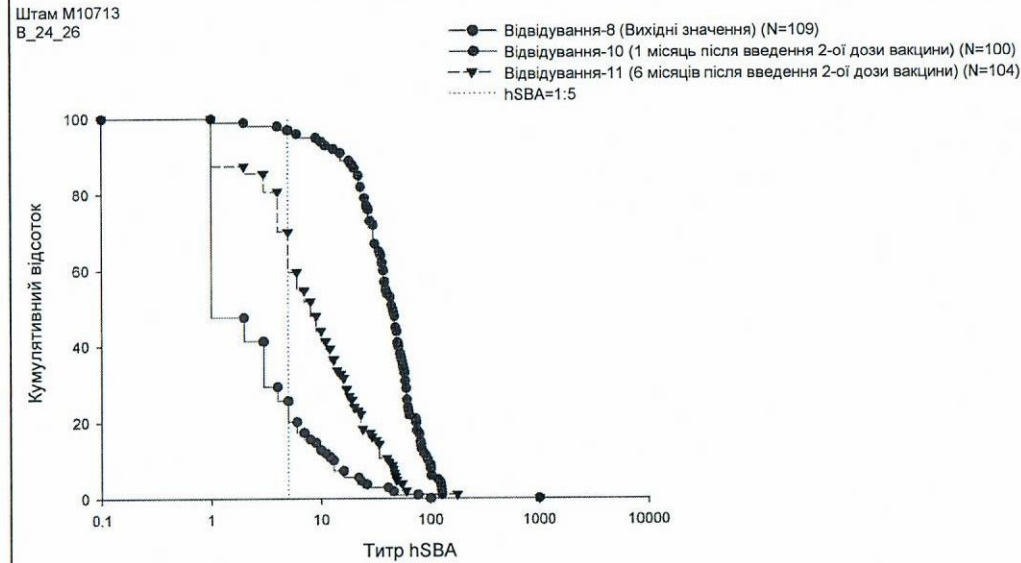


Рисунок 11.4.1-11: Зворотній кумулятивний розподіл титрів hSBA проти штаму NZ98/254 в межах всіх відвідувань у групі В\_24\_26





**Рисунок 11.4.1-12: Зворотній кумулятивний розподіл титрів hSBA проти штаму M10713 в межах всіх відвідувань у групі В\_24\_26**



- У більшості суб'єктів було виявлено титри hSBA  $\geq 1:5$  проти штамів H44/76-SL (93%), 5/99 (96%) та M10713 (70%); проти штаму NZ98/254 відсоток суб'єктів з титрами hSBA  $\geq 1:5$  був нижчим (18% суб'єктів) (Таблиця 11.4.1-18). Аналогічні тенденції спостерігалися при визначенні вищих порогових значень титрів hSBA  $\geq 1:8$  (Таблиця 11.2.1-19).

**Таблиця 11.4.1-18: Відсотки суб'єктів з титрами hSBA  $\geq 1:5$  після щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 24-х і 26-ти місяців - МІТТ-популяція**

	Кількість суб'єктів (відсоток) (95% ДІ)			
	Штам H44/76-SL	Штам 5/99	Штам NZ98/254	Штам M10713
	В_24_26 N=112	В_24_26 N=110	В_24_26 N=112	В_24_26 N=109
Вихідні значення	3 (3%) (1%-8%)	1 (1%) (0,023%-5%)	0 (0%) (0%-3%)	28 (26%) (18%-35%)

1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози	105 (100%) (97%-100%) N=105	102 (99%) (95%-100%) N=103	106 (98%) (93%-100%) N=108	97 (97%) (91%-99%) N=100
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози	97 (93%) (87%-97%) N=104	100 (96%) (90%-99%) N=104	19 (18%) (11%-27%) N=104	73 (70%) (60%-79%) N=104
<ul style="list-style-type: none"> <li>СГТ hSBA проти всіх штамів були значно вищими порівняно з вихідними значеннями. Як зазначалося раніше, стійкість бактерицидних титрів була більш вираженою проти штаму H44/76-SL (СГВТ [СГТ через 6 місяців після введення «наздоганяючих» доз/вихідні значення СГТ]: 19[ ДІ 15-23]) та 5/99 (СГВТ: 68[ ДІ 54-86]), аніж проти штамів NZ98/254 (СГВТ: 1,86[ДІ 1,56-2,22]) та M10713 (СГВТ: 3,42 [ДІ 2,56-4,57]) (Таблиця 11.4.1-21).</li> </ul>				
<b>Таблиця 11.4.1-21: СГТ і СГВТ hSBA після введення двох «наздоганяючих» доз у віці 24-х і 26-ти місяців - МІТТ-популяція</b>				
<b>СГТ або СГВТ (95% ДІ)</b>				
	<b>Штам H44/76-SL</b>	<b>Штам 5/99</b>	<b>Штам NZ98/254</b>	<b>Штам M10713</b>
	<b>В_24_26</b>	<b>В_24_26</b>	<b>В_24_26</b>	<b>В_24_26</b>
	<b>N=112</b>	<b>N=110</b>	<b>N=112</b>	<b>N=109</b>
Вихідні значення (СГТ)	1,17 (1,06-1,28)	1,04 (0,99-1,09)	1,01 (0,99-1,03)	2,32 (1,89-2,85)
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	220 (186-261) N=105	455 (372-556) N=103	27 (23-32) N=108	38 (32-45) N=100
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)	187 (156-224) N=105	433 (350-536) N=101	27 (23-32) N=108	16 (12-22) N=99
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГТ)	22 (18-27) N=104	71 (57-89) N=104	1,88 (1,57-2,26) N=104	8,04 (6,39-10) N=104
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)	19 (15-23) N=104	68 (54-86) N=102	1,86 (1,56-2,22) N=104	3,42 (2,56-4,57) N=102

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Також спостерігалася стійкість значно вищих рівнів антитіл проти антигену 287-953 порівняно з вихідними значеннями (СГВТ: 17 [Ді 14-21]) (Таблиця 11.4.1-22).</li> </ul> <p><b>Таблиця 11.4.1-22: СГК та СГВТ проти антигену 287-953 на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою ІФА, після введення двох «наздоганяючих» до вакцини у віці 24-х і 26-ти місяців - МІТТ-популяція</b></p> <table border="1" data-bbox="517 411 1899 935"> <thead> <tr> <th colspan="2">СГК або СГВТ (95% ДІ)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">В_24_26 N=111</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Вихідні значення (СГК)</td> <td>23 (21-26)</td> </tr> <tr> <td>1 місяць після введення 2<sup>ої</sup> дози (СГК)</td> <td>5448 (4630-6411) N=108</td> </tr> <tr> <td>1 місяць після введення 2<sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)</td> <td>237 (194-288) N=107</td> </tr> <tr> <td>6 місяців після введення 2<sup>ої</sup> дози (СГК)</td> <td>383 (319-459) N=105</td> </tr> <tr> <td>6 місяців після введення 2<sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)</td> <td>17 (14-21) N=104</td> </tr> </tbody> </table>	СГК або СГВТ (95% ДІ)		В_24_26 N=111		Вихідні значення (СГК)	23 (21-26)	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГК)	5448 (4630-6411) N=108	1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)	237 (194-288) N=107	6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГК)	383 (319-459) N=105	6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)	17 (14-21) N=104										
СГК або СГВТ (95% ДІ)																									
В_24_26 N=111																									
Вихідні значення (СГК)	23 (21-26)																								
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГК)	5448 (4630-6411) N=108																								
1 місяць після введення 2 <sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)	237 (194-288) N=107																								
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози (СГК)	383 (319-459) N=105																								
6 місяців після введення 2 <sup>ої</sup> дози порівняно з вихідними значеннями (СГВТ)	17 (14-21) N=104																								
<p><b>21. Результати щодо безпеки</b></p>	<p><b>Результати щодо безпеки</b></p> <p>З 508-ми суб'єктів, що взяли участь у дослідженні, 197 отримали щеплення хоча б однією дозою досліджуваної вакцини і надали свої дані щодо безпеки після щеплення, які надалі було включено до аналізу безпеки вакцини.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>У більшості суб'єктів (99%, 89% і 96% груп В13_15_27, В12_14_26 і В_24_26 відповідно) виникали передбачувані місцеві та системні реакції протягом 7-ми днів після введення вакцини rMenB+OMV NZ (Таблиця 2-11 і Таблиця 2-12).</li> </ul> <p><b>Таблиця 2-11: Огляд реактогенності протягом 7-денного періоду після введення вакцини rMenB+OMV NZ - популяція для оцінки безпеки</b></p> <table border="1" data-bbox="517 1246 1899 1374"> <thead> <tr> <th colspan="6">Кількість (%) суб'єктів з передбачуваними реакціями</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Доза: 1<sup>а</sup></th> <th>Доза: 2</th> <th colspan="2">Доза: Будь-яка</th> </tr> <tr> <th>В13_15_27</th> <th>В12_14_26</th> <th>В_24_26</th> <th>В_24_26</th> <th>В13_15_27</th> <th>В12_14_26</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>27</td> <td>26</td> <td></td> <td></td> <td>7</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	Кількість (%) суб'єктів з передбачуваними реакціями						Доза: 1 <sup>а</sup>			Доза: 2	Доза: Будь-яка		В13_15_27	В12_14_26	В_24_26	В_24_26	В13_15_27	В12_14_26	27	26			7	6
Кількість (%) суб'єктів з передбачуваними реакціями																									
Доза: 1 <sup>а</sup>			Доза: 2	Доза: Будь-яка																					
В13_15_27	В12_14_26	В_24_26	В_24_26	В13_15_27	В12_14_26																				
27	26			7	6																				



	N=67	N=18	N=112	N=111	N=67	N=18	N=112
Будь-які	66 (99%)	16 (89%)	108 (96%)	104 (94%)	66 (99%)	16 (89%)	110 (98%)
Місцеві	64 (96%)	16 (89%)	106 (95%)	101 (91%)	64 (96%)	16 (89%)	110 (98%)
Системні	53 (79%)	15 (83%)	91 (81%)	82 (74%)	53 (79%)	15 (83%)	98 (88%)
Інші	26 (39%)	8 (44%)	27 (24%)	41 (37%)	26 (39%)	8 (44%)	50 (45%)

а: Бустерна доза (3<sup>т</sup> доза) для груп В13\_15\_27 та В12\_14\_26 і перша доза для групи В\_24\_26.

**Таблиця 2-12: Огляд ПР, спричинених введенням вакцини – Набір даних популяції для оцінки безпеки**

	Кількість (%) суб'єктів з побічними реакціями			
	Після 1 <sup>ої</sup> дози <sup>а</sup>			Після 2 <sup>ої</sup> дози
	В13_15_27	В12_14_26	В_24_26	В_24_26
	N=67	N=18	N=112	N=109
Будь-які ПР	45 (67%)	10 (56%)	63 (56%)	83 (76%)
Хоча б можливо пов'язані з вакцинацією ПР	19 (28%)	4 (22%)	23 (21%)	26 (24%)
Виражені ПР	2 (3%)	1 (6%)	2 (2%)	4 (4%)
Хоча б можливо пов'язані з вакцинацією ВПР	0	0	0	0

а: Бустерна доза (3<sup>т</sup> доза) для груп В13\_15\_27 та В12\_14\_26 і перша доза для групи В\_24\_26.

- Місцевою реакцією, про яку повідомлялося найчастіше протягом 1-7-го днів після введення вакцини, була чутливість у місці ін'єкції (94%, 94% і 97% у групах В13\_15\_27, В12\_14\_26 і В\_24\_26 відповідно); у цих досліджуваних групах у 18%, 18% і 25% суб'єктів відповідно було зареєстровано виражену чутливість (рухи у кінцівці, в яку було введено вакцину, супроводжувалися плачем) (Таблиця 12.2.3.1-1).

**Таблиця 12.2.3.1-1: Кількість (%) суб'єктів з місцевими реакціями протягом 7-ми днів після введення кожної дози вакцини гMenB+OMV NZ - Набір даних популяції для оцінки безпеки**

		Кількість (%) суб'єктів з реакціями в місці ін'єкції						
		Доза: 1 <sup>а</sup>			Доза: 2	Доза: Будь-яка		
		В13_15_27	В12_14_26	В_24_26	В_24_26	В13_15_27	В12_14_26	В_24_26
		N=67	N=17	N=112	N=109	N=67	N=17	N=112
Чутливість	Будь-яка	63 (94%)	16 (94%)	98 (88%)	97 (89%)	63 (94%)	16 (94%)	109 (97%)
	Плач під час рухів у кінцівці, в яку було введено вакцину	12 (18%)	3 (18%)	11 (10%)	20 (18%)	12 (18%)	3 (18%)	28 (25%)
Еритема	Будь-яка	47 (70%)	13 (76%)	86 (77%)	79 (73%)	47 (70%)	13 (76%)	103 (92%)

	>100 мм	2 (3%)	0	0	N=108 1 (1%) N=108	2 (3%)	0	1 (1%)
Ущільнення	Будь-яке	37 (55%)	9 (53%)	55 (49%)	61 (56%) N=108	37 (55%)	9 (53%)	75 (67%)
	>100 мм	0	0	0	0	0	0	0
Набряк	Будь-який	35 (52%)	9 (53%)	35 (31%)	42 (39%) N=108	35 (52%)	9 (53%)	58 (52%)
	>100 мм	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0	0
а: Бустерна доза для груп В13_15_27 та В12_14_26 і 1 <sup>мм</sup> «наздоганяюча» доза для групи В_24_26.								
Примітка: Числа (N), вказані у заголовку – це загальна кількість суб'єктів із задокументованими реакціями								
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Найчастішою системною реакцією була дратівливість (60%, 82% і 75% у групах В13_15_27, В12_14_26 і В_24_26 відповідно). Підвищення температури тіла (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>) було зареєстровано у 33%, 33% і 39% суб'єктів; також було зареєстровано один випадок (1%) підвищення температури тіла <math>\geq 40^{\circ}\text{C}</math> (Таблиця 12.2.3.1-2).</li> </ul>								
<b>Таблиця 12.2.3.1-2: Кількість (%) суб'єктів з системними реакціями та іншими ознаками реактогенності протягом 7-ми днів після введення кожної дози вакцини rMenB+OMV NZ - Набір даних популяції для оцінки безпеки</b>								
<b>Кількість (%) суб'єктів з системними реакціями</b>								
		Доза: 1 <sup>а</sup>			Доза: 2	Доза: Будь-яка		
		В13_15_27	В12_14_26	В_24_26	В_24_26	В13_15_27	В12_14_26	В_24_26
		N=67	N=18	N=112	N=109	N=67	N=18	N=112
Системні								
Зміни харч. звичок	Будь-які	25 (37%)	9 (53%) N=17	38 (34%)	39 (36%)	25 (37%)	9 (53%) N=17	53 (47%)
	Виражені	2 (3%)	0	0	3 (3%)	2 (3%)	0	3 (3%)
Сонливість	Будь-яка	22 (33%)	7 (41%) N=17	51 (46%)	50 (46%) N=108	22 (33%)	7 (41%) N=17	70 (63%)
	Виражена	2 (3%)	0	0	3 (3%) N=108	2 (3%)	0	3 (3%)
Блювання	Будь-яке	4 (6%)	0	9 (8%)	5 (5%) N=108	4 (6%)	0	14 (13%)
	Виражене	0	0	0	0	0	0	0
Діарея	Будь-яка	4 (6%)	1 (6%)	14 (13%)	13 (12%)	4 (6%)	1 (6%)	23 (21%)

	Виражена	0	N=17 0	0	N=108 0	0	N=17 0	0
Дратівливість	Будь-яка	40 (60%)	14 (82%)	66 (59%)	63 (58%)	40 (60%)	14 (82%)	84 (75%)
	Виражена	1 (1%)	N=17 1 (6%)	2 (2%)	N=108 5 (5%)	1 (1%)	N=17 1 (6%)	7 (6%)
Незвичний плач	Будь-який	16 (24%)	N=17 5 (29%)	37 (33%)	N=108 29 (27%)	16 (24%)	N=17 5 (29%)	47 (42%)
	Виражений	0	N=17 1 (6%)	1 (1%)	N=108 3 (3%)	0	N=17 1 (6%)	4 (4%)
Висип	Будь-який	1 (1%)	N=17 0	8 (7%)	N=108 6 (6%)	1 (1%)	0	14 (13%)
	Уртикарний	0	0	3 (3%)	0	0	0	3 (3%)
Підвищення температури тіла ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	Так	22 (33%)	6 (33%)	23 (21%)	28 (26%)	22 (33%)	6 (33%)	44 (39%)
<b>Інші</b>								
Температура	<38°C	45 (67%)	12 (67%)	89 (79%)	81 (74%)	45 (67%)	12 (67%)	68 (61%)
	$\geq 40^{\circ}\text{C}$	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Підвищення температури тіла з наступним зверненням по медичну допомогу	Так	0	0	0	2 (2%)	0	0	2 (2%)
Прийом жарозниж. Для профілактики	Так	12 (18%)	5 (29%)	16 (14%)	28 (26%)	12 (18%)	5 (29%)	33 (29%)
Прийом жарозниж. Для лікування	Так	20 (30%)	N=17 6 (35%)	20 (18%)	24 (22%)	20 (30%)	N=17 6 (35%)	38 (34%)



а: Бустерна доза для груп В13\_15\_27 та В12\_14\_26 і 1<sup>ма</sup> «наздоганяюча» доза для групи В\_24\_26.  
Примітка: Числа (N), вказані у заголовку – це загальна кількість суб'єктів із задокументованими реакціями.

- Більшість реакцій були незначними або помірними і короткотривалими.
- Найчастіші непередбачувані ПР за ознакою переважного терміну виникали внаслідок місцевих і системних реакцій, що тривали понад 7 днів періоду спостереження після вакцинації (Таблиця 12.2.3.2-1; Таблиця 12.2.3.2-2).

**Таблиця 12.2.3.2-1: Кількість (%) суб'єктів з усіма зареєстрованими ПР за КСО після введення будь-якої дози вакцини - Набір даних популяції для оцінки безпеки**

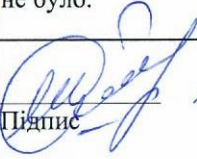

Клас систем органів	Кількість (%) суб'єктів з побічними реакціями					
	Усі			Хоча б можливо пов'язані		
	В13_15_27 N=67	В12_14_26 N=18	В_24_26 N=112	В13_15_27 N=67	В12_14_26 N=18	В_24_26 N=112
Будь-яка побічна реакція	45 (67%)	10 (56%)	96 (86%)	19 (28%)	4 (22%)	40 (36%)
Конген. та спадк./генетичні порушення	1 (1%)	0	0	0	0	0
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0	0
Порушення з боку органу зору	5 (7%)	0	17 (15%)	0	0	0
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	2 (3%)	1 (6%)	10 (9%)	0	0	2 (2%)
Загал. порушення та місц. побічні реакції	19 (28%)	4 (22%)	40 (36%)	19 (28%)	4 (22%)	37 (33%)
Порушення з боку імунної системи	0	0	2 (2%)	0	0	0
Інфекції та інвазії	35 (52%)	7 (39%)	71 (63%)	0	0	1 (1%)
Травми та отруєння	0	0	7 (6%)	0	0	0
Дослідження	0	0	1 (1%)	0	0	0
Порушення з боку обміну речовин і харчування	0	0	1 (1%)	0	0	0
Поруш. з боку опор.-рух. апарату та спол. тканини	0	0	2 (2%)	0	0	0
Новоутв. доброякісні/злроякісні (включ. з кістами/поліпами)	0	0	1 (1%)	0	0	0

Порушення з боку нервової системи	1 (1%)	1 (6%)	0	0	0	0
Психічні порушення	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Поруш. з боку статевих органів та молочних залоз	2 (3%)	0	0	0	0	0
Поруш. з боку дих. сист., органів груд. клітки та середост.	4 (6%)	0	16 (14%)	0	0	0
Поруш. з боку шкіри та підшкір. клітковини	1 (1%)	0	12 (11%)	0	0	1 (1%)
<b>Таблиця 12.2.3.2-2: Кількість (%) суб'єктів із зареєстрованими ПР за ознакою переважного терміну (<math>\geq 5\%</math>) після введення будь-якої дози вакцини - Набір даних популяції для оцінки безпеки</b>						
<b>Переважний термін</b>	<b>Кількість (%) суб'єктів з побічними реакціями</b>					
	<b>Усі</b>			<b>Хоча б можливо пов'язані</b>		
	<b>B13_15_27</b>	<b>B12_14_26</b>	<b>B_24_26</b>	<b>B13_15_27</b>	<b>B12_14_26</b>	<b>B_24_26</b>
	<b>N=67</b>	<b>N=18</b>	<b>N=112</b>	<b>N=67</b>	<b>N=18</b>	<b>N=112</b>
Ущільнення в місці ін'єкції	16 (24%)	3 (17%)	33 (29%)	16 (24%)	3 (17%)	33 (29%)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	5 (7%)	1 (6%)	20 (18%)	0	0	0
Середній отит	7 (10%)	1 (6%)	18 (16%)	0	0	0
Кон'юнктивіт	5 (7%)	0	17 (15%)	0	0	0
Бронхіт	5 (7%)	1 (6%)	15 (13%)	0	0	0
Кашель	3 (4%)	0	14 (13%)	0	0	0
Вірусна інфекція	7 (10%)	1 (6%)	14 (13%)	0	0	0
Набряк у місці ін'єкції	4 (6%)	2 (11%)	5 (4%)	4 (6%)	2 (11%)	5 (4%)
Назофарингіт	5 (7%)	2 (11%)	9 (8%)	0	0	0
Почервоніння у місці ін'єкції	4 (6%)	1 (6%)	10 (9%)	4 (6%)	1 (6%)	10 (9%)
Фарингіт	2 (3%)	0	9 (8%)	0	0	0
Риніт	2 (3%)	0	8 (7%)	0	0	0
Біль у місці ін'єкції	4 (6%)	0	7 (6%)	4 (6%)	0	7 (6%)
Ларингіт	4 (6%)	0	5 (4%)	0	0	0
Закреп	1 (1%)	1 (6%)	2 (2%)	0	0	0



	Дитяча розеола	0	1 (6%)	1 (1%)	0	0	0
	Ущільнення	1 (1%)	1 (6%)	4 (4%)	1 (1%)	1 (6%)	4 (4%)
	Герпес слизової оболонки ротової порожнини	0	1 (6%)	0	0	0	0
	Пневмонія	0	1 (6%)	0	0	0	0
	Розвиток мовленнєвих порушень	0	1 (6%)	0	0	0	0
	Чутливість	1 (1%)	1 (6%)	0	1 (1%)	1 (6%)	0
	Вушна інфекція	1 (1%)	0	6 (5%)	0	0	0
	Гастроентерит	0	0	6 (5%)	0	0	0
	Підвищення температури тіла	0	0	6 (5%)	0	0	0
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Загалом ВІР було зареєстровано у дев'яти суб'єктів. На думку дослідників, жодна з цих ВІР не була пов'язана з введенням вакцини. Смертельних випадків зафіксовано не було.</li> <li>Один суб'єкт достроково припинив участь в дослідженні в зв'язку з виникненням побічних реакцій — контагіозний моллюск, інфекція сечовивідних шляхів та хвороба Погоста. Ці ПР було визнано непов'язаними з введенням досліджуваної вакцини.</li> </ul>						
<b>22. Висновок (резюме)</b>	<p>Це відкрите, багатоцентрове дослідження-продовження фази III для оцінки стійкості антитіл через один рік після введення четвертої бустерної дози або двох «наздоганяючих» доз рекомбінантної вакцини Novartis від менінгококової інфекції типу В (гMenB+OMV NZ) у віці 12-ти і 14-ти або 13-ти і 15-ти місяців. Дослідження також проводилося з метою оцінки безпеки, переносимості та імуногенності вакцини гMenB+OMV NZ при введенні третьої бустерної дози суб'єктам, що раніше отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці від 12-ти до 15-ти місяців, і при введенні двох «наздоганяючих» доз здоровим дітям віком 24 і 26 місяців.</p> <p>Основною ціллю цього випробування щодо оцінки імуногенності була оцінка стійкості антитіл через один рік після введення четвертої (бустерної) дози вакцини гMenB+OMV NZ у віці 12-ти місяців. Стійкість бактерицидної антитільної відповіді у цих суб'єктів було доведено, оскільки у них були значно вищі значення СГТ hSBA та СГК на основі показників концентрацій, одержаних за допомогою ІФА, а також вищий відсоток суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> та <math>\geq 1:8</math> проти штамів H44/76-SL, 5/99 і NZ98/254 і проти антигену 287-953, що містився у вакцині, порівняно зі значеннями і відсотком суб'єктів того ж віку, що не отримували щеплення даною вакциною. СГТ hSBA та відсоток суб'єктів із титрами hSBA <math>\geq 1:8</math> проти індикаторного штаму M10713 були значно вищими у групі суб'єктів, що отримали щеплення бустерною дозою, аніж у групі суб'єктів, що не отримували щеплення досліджуваною вакциною. Відсоток суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> проти штаму M10713 був вищим у групі суб'єктів, що отримали щеплення бустерною дозою, хоча 95% Ді різниці груп вакцинації не виключав 0 (Таблиця 2-7).</p> <p>У суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 12-ти і 14-ти або 13-ти і 15-ти місяців, рівні бактерицидних антитіл через один рік після вакцинації також були вищими порівняно з суб'єктами того ж віку, що не отримували щеплення досліджуваною вакциною. Стійкість антитіл проти штамів H44/76-SL, 5/99 та NZ98/254 згідно зі значеннями СГТ hSBA та відсотком суб'єктів із титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> і <math>\geq 1:8</math> була значно більшою порівняно з вихідними значеннями та відсотком суб'єктів віком 23-27 місяців, що не отримували щеплення досліджуваною вакциною.</p>						



	<p>Стійкість СГК специфічних антитіл проти антигену 287-953 також було доведено у цих суб'єктів, оскільки значення СГК були значно вищими, ніж вихідні значення суб'єктів, що не отримували щеплення досліджуваною вакциною. Значення СГТ hSBA та відсоток суб'єктів із титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> та <math>\geq 1:8</math> проти штаму M10713 були вищими у групі суб'єктів, що отримали щеплення «наздоганяючими» дозами, ніж вихідні значення у групі суб'єктів, що не отримували щеплень досліджуваною вакциною; проте, порівняння груп вакцинації (співвідношення та різниці) не виключали 1 та 0 відповідно.</p> <p>У суб'єктів, що отримали щеплення «наздоганяючими» дозами у віці 12-ти і 14-ти або 13-ти і 15-ти місяців, відповідь hSBA проти всіх індикаторних штамів також була доволі інтенсивною після введення бустерної дози у віці від 24-х до 27-ми місяців порівняно з пре-бустерними титрами hSBA. У суб'єктів, що отримали щеплення двома «наздоганяючими» дозами у віці 24-х і 26-ти місяців, відповідь hSBA проти всіх досліджуваних штамів через один місяць після вакцинації також була доволі сильною зі значним збільшенням значень СГТ і відсотка суб'єктів з титрами hSBA <math>\geq 1:5</math> і <math>\geq 1:8</math> порівняно з вихідними значеннями. Стійкість бактерицидної відповіді проти більшості досліджуваних штамів зберігалася через шість місяців після вакцинації, оскільки у цих суб'єктів титри hSBA все ще були значно вищими порівняно з вихідними значеннями. Однак, титри проти штаму NZ98/254 через шість місяців після вакцинації були нижчими.</p> <p>Профіль безпеки вакцини rMenB+OMV NZ при введенні у вигляді бустерної дози у віці 12-ти місяців після введення двох доз у віці 12-14-ти або 13-15-ти місяців був таким самим, як профіль безпеки при введенні у вигляді двох «наздоганяючих» доз у віці 24-х і 26-ти місяців. Зареєстровані виражені реакції виникали незабаром після введення вакцини; їх інтенсивність зменшувалася протягом перших кількох днів. Реакції будь-якої інтенсивності були швидкоминучими; лише декілька з них тривали більше 7-ми днів періоду спостереження. Загальний профіль передбачуваних реакцій був однаковим у групах суб'єктів, яким було введено бустерну дозу вакцини rMenB+OMV NZ, та у групах суб'єктів, яким було введено дві «наздоганяючі» дози вакцини. Більше того, підвищення температури тіла виникало майже відразу після введення вакцини, було короткотривалим і зникало в межах двох днів. У кількох суб'єктів було зареєстровано ВІР (9 суб'єктів), жодну з яких дослідники не визнали пов'язаною з введенням досліджуваної вакцини. Один суб'єкт достроково припинив участь в дослідженні в зв'язку з виникненням побічних реакцій (контагіозний моллюск, інфекція сечовивідних шляхів та хвороба Погоста). Смертельних випадків зафіксовано не було.</p>
Заявник (Власник реєстраційного посвідчення)	<p> Підпис</p> <p><b>КЕРІВНИК ВІДДІЛУ РЕЄСТРАЦІЇ ОКСАНА ШВЕЦЬ</b></p> <p>Ім'я та прізвище</p> <p></p>