



ПГМУ
имени академика
Е. А. Вагнера

**Безопасность и иммуногенность
отечественных
иммунобиологических
препаратов
(БиВак полио, МоноВак полио
тип 2 и ВактриВир»**

М.Г. Меньшикова, И.А. Окунева

В рамках реализации государственной политики импортозамещения в РФ:

- Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 328 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие промышленности и повышение ее конкурентоспособности»
- Постановление Правительства РФ от 5 февраля 2015 г. N 102 "Об ограничениях и условиях допуска отдельных видов медицинских изделий, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд"
- Приказ Минпромторга России № 656 от 31 марта 2015 года "Об утверждении отраслевого плана мероприятий по импортозамещению в отрасли фармацевтической промышленности Российской Федерации"

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по глобальной ликвидации полиомиелита на земном шаре:

- Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа (WHO, 2013)
- Поддержание глобальных запасов моновалентной вакцины 2 типа на случай возобновления циркуляции этого типа вируса среди населения



ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова»

**Разработаны 2 отечественные вакцины против
полиомиелита:**

- **Вакцина БиВак полио** (Вакцина полиомиелитная пероральная, двухвалентная, живая аттенуированная 1, 3 типов)
- **МоноВак полио тип 2** (Вакцина полиомиелитная пероральная, моновалентная, живая аттенуированная 2 типа)

Оценка безопасности и иммуногенности вакцин «БиВак полио» и «МоноВак полио тип 2»

Настоящие клинические исследования явились частью программы регистрационных исследований для регистрации данных вакцин на территории РФ и дальнейшего их использования в рамках Национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям

Дизайн исследований:

Двойное слепое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с участием детей в возрасте 18 и 6 месяцев

В качестве препарата сравнения использовалась вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов, производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова», Россия.

**Исследовательские
центры:**

**Общество с ограниченной
ответственностью
«Неболейка» г. Санкт-
Петербург (гл. исследователь:
к.м.н., Галустян А.Н.)**

**Муниципальное учреждение
«Детская городская больница
№ 11», г. Екатеринбург (гл.
исследователь: д.м.н., проф.
В.В.Романенко)**

**ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера
Минздрава России (гл. исследователь: д.м.н.,
проф. Фельдблюм И.В.) и ГБУЗ ПК «ГДКП» № 5**

БиВак полио (вакцина полиомиелитная пероральная 1, 3 типов)

Прививочная доза (0,2 мл – 4 капли)
содержит:

- **Активный компонент:** вирус полиомиелита, аттенуированные штаммы Сэбина 1 типа не менее $10^{6,0}$ ТЦД₅₀, 3 типа не менее $10^{5,5}$ ТЦД₅₀ инфекционных единиц (ИЕ) вируса, выраженных в тканевых цитопатогенных дозах (ТЦД₅₀);
- Содержит стандартное количество активной вирусной субстанции к указанным штаммам.

Характеристика вакцины полиомиелитной пероральной 1, 2, 3 типов – препарат сравнения

Прививочная доза (0,2 мл – 4 капли) содержит:

- **Активный компонент:** Вирус полиомиелита, аттенуированные штаммы Сэбина 1 типа не менее $10^{6,0}$ ТЦД₅₀, 2 типа не менее $10^{5,0}$ ТЦД₅₀, 3 типа не менее $10^{5,5}$ ТЦД₅₀ инфекционных единиц (ИЕ) вируса, выраженных в тканевых цитопатогенных дозах (ТЦД₅₀);

МоноВак полио тип 2 (вакцина полиомиелитная пероральная, моновалентная, живая аттенуированная 2 типа)

Прививочная доза (0,2 мл – 4 капли)
содержит:

- **Активный компонент:** вирус полиомиелита, аттенуированный штамм Сэбина 2 типа не менее $10^{5,0}$ ТЦД₅₀ инфекционных единиц (ИЕ) вируса, выраженных в тканевых цитопатогенных дозах (ТЦД₅₀);

Группы наблюдения в клинических исследованиях БиВак полио:

1 группа

- 30 добровольцев в возрасте 18мес. привиты вакциной БиВак полио

2 группа

- 30 добровольцев в возрасте 18 мес. привиты вакциной полиомиелитной пероральной 1, 2, 3 типов

3 группа

- 30 добровольцев в возрасте 6 мес. привиты вакциной БиВак полио

4 группа

- 30 добровольцев в возрасте 6 мес. привиты вакциной полиомиелитной пероральной 1, 2, 3 типов

Группы наблюдения в клинических исследованиях МоноВак полио тип 2:

1 группа

- 30 добровольцев в возрасте 18мес. привиты вакциной МоноВак полио тип 2

2 группа

- 30 добровольцев в возрасте 18 мес. привиты вакциной полиомиелитной пероральной 1, 2, 3 типов

3 группа

- 30 добровольцев в возрасте 6 мес. привиты вакциной МоноВак полио тип 2

4 группа

- 30 добровольцев в возрасте 6 мес. привиты вакциной полиомиелитной пероральной 1, 2, 3 типов

Реактогенность вакцин

Оценивали путем тщательного медицинского наблюдения за привитыми в поствакцинальном периоде (местные и системные реакции) и по данным дневников самонаблюдения.

Безопасность вакцин

Оценивали по изменению показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи в динамике наблюдения: во время Визита Скрининга и через 28 дней после вакцинации

Иммуногенность вакцин

Определяли по уровню СГТ в сыворотках крови привитых в реакции нейтрализации микрометодом для каждого из типов полиовирусов в соответствии с МУ 3.1.2943-11

во время Визита Скрининга (определение исходного уровня антител) и через 28 дней после вакцинации

Результаты исследования

Клинические исследования БиВак полио (оценка реактогенности):

- За весь период поствакцинального наблюдения объективно (на основании осмотров врача-исследователя) и субъективно (на основании Дневников самонаблюдения) местных и системных реакций, поствакцинальных осложнений и нежелательных явлений не было отмечено ни у одного добровольца.**

Клинические исследования МоноВак полио тип 2 (оценка реактогенности):

Местных реакций, поствакцинальных осложнений не было отмечено ни у одного добровольца. Всего врачами была зарегистрирована

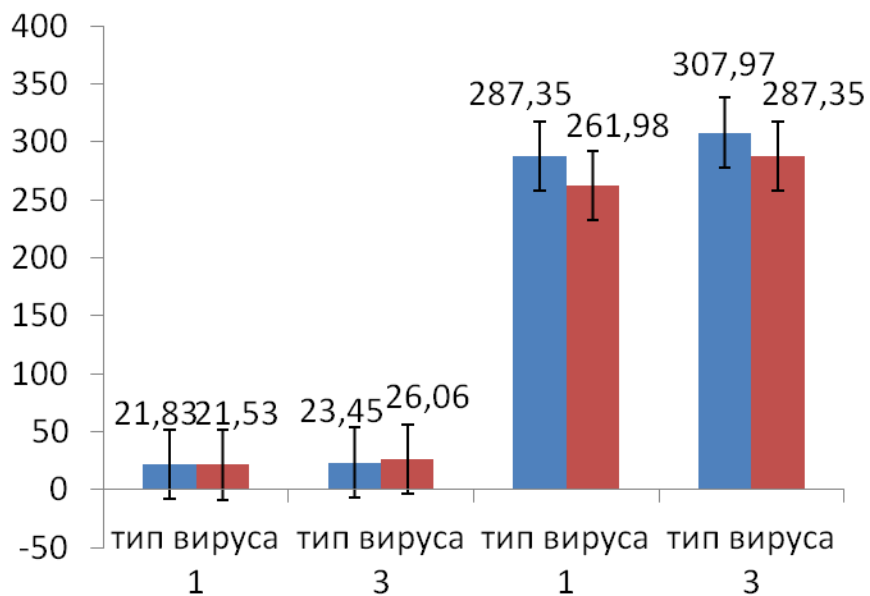
1 системная реакция у добровольца 6 мес.

(лихорадка слабой степени выраженности через 2-суток после вакцинации в течение 3 дней), привит вакциной МоноВак.

2 нежелательных явления (ОРВИ не связанные с вакцинацией) у 2 – х детей 18 мес., один привит вакциной МоноВак, другой – тОПВ.

- **Анализ данных лабораторных исследований (общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи) в динамике наблюдения за детьми привитыми «БиВак полио» и «МоноВак полио тип 2» в сравнении с тОПВ не выявил достоверно значимых отличий. Все средние показатели общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи находились в пределах нормальных значений.**
- **Вакцины «БиВак полио» и «МоноВак полио тип 2» хорошо переносятся детьми 18 и 6 месяцев и не отличаются по показателям безопасности от вакцины полиомиелитной пероральной 1,2,3 типов**

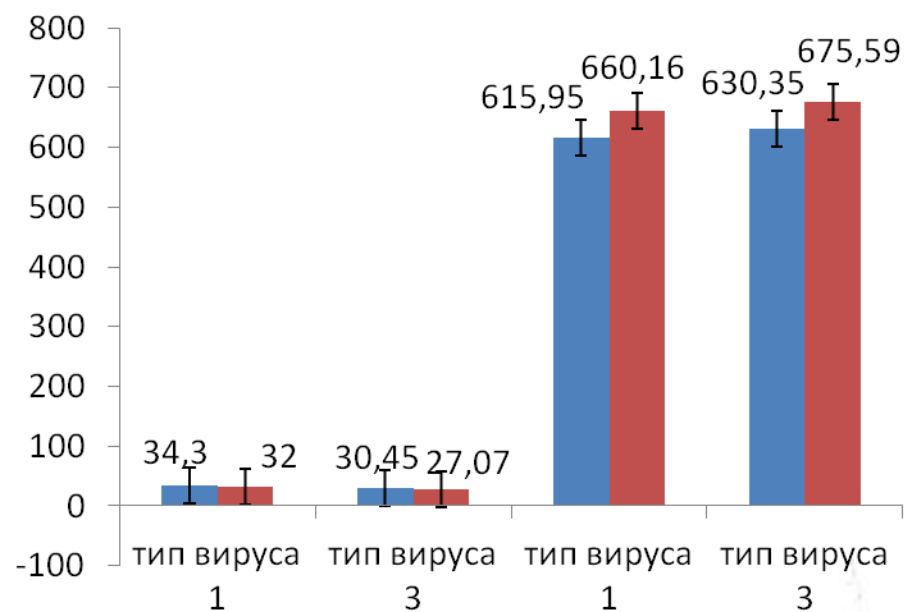
Иммуногенность вакцин БиВак полио и тОПВ при иммунизации детей 18 месяцев



До V

Через 28 дней после V

Иммуногенность вакцин БиВак полио и тОПВ при иммунизации детей 6 месяцев



До V

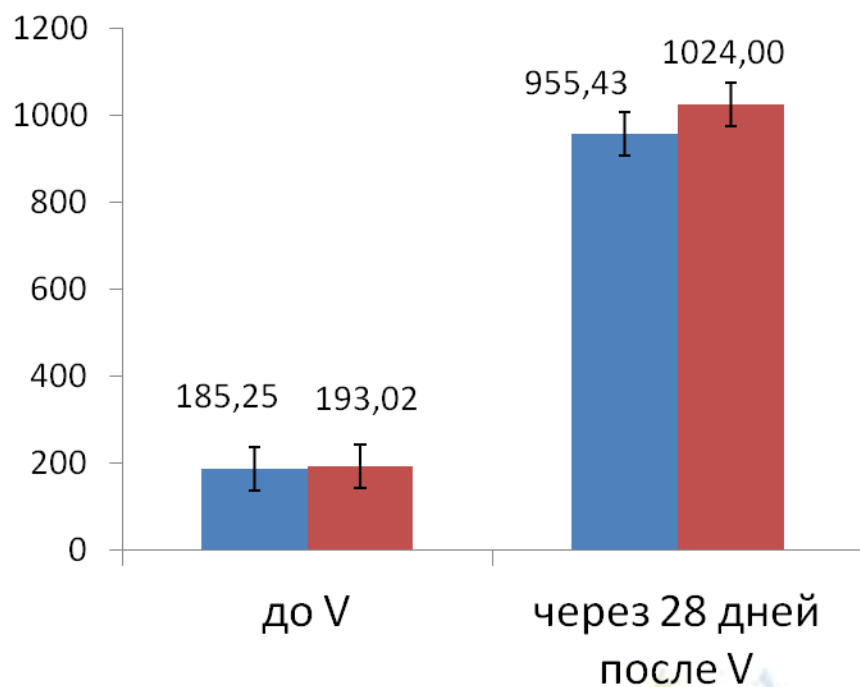
Через 28 дней после V

■ вакцина БиВак полио, n=30

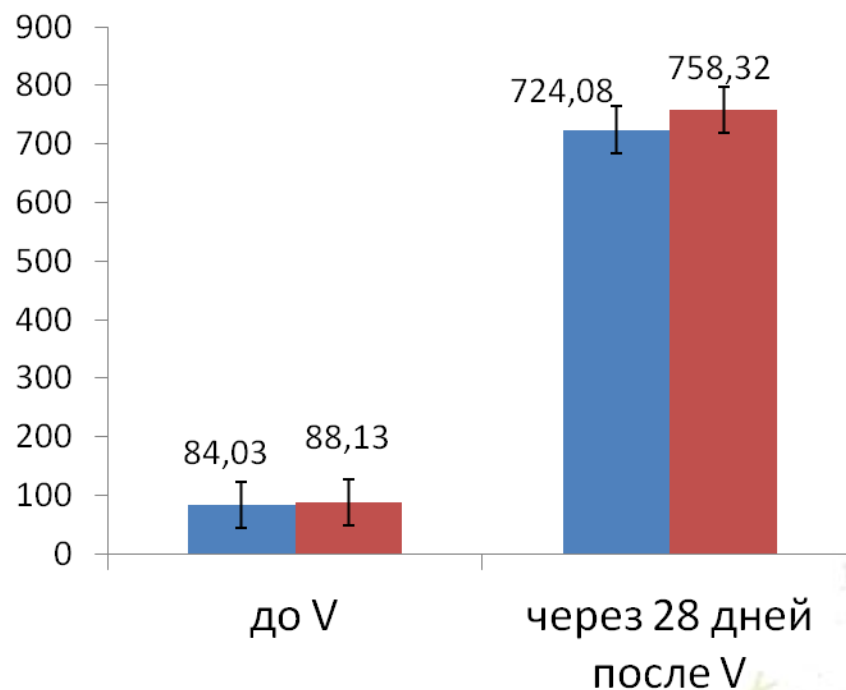
■ вакцина полимиелитная пероральная 1,2,3, n=30

* P>0,05

Иммуногенность вакцин МоноВак полио тип 2 и тОПВ при иммунизации детей 18 месяцев



Иммуногенность вакцин МоноВак полио тип 2 и тОПВ при иммунизации детей 6 месяцев



■ вакцина МоноВак полио, n=30 ■ вакцина полимиелитная пероральная 1,2,3, n=30

* P>0,05

**Показатели иммуногенности
вакцины «БиВак полио» и
«МоноВак полио тип 2»
сопоставимы по
иммунологической
эффективности препарату
сравнения - Вакцине
полиомиелитной пероральной
1,2,3 типов**

Вакцины Бивак полио и Моновак полио тип 2 безопасны, ареактогенны

Выводы

Обладают высокой иммуногенностью

Рекомендуются к применению у детей для профилактики полиомиелита в рамках национального календаря профилактических прививок и прививок по эпид. показаниям

**Вакцина для профилактики кори,
краснухи и паротита, производства
ФГУП «НПО «Микроген»
Минздрава России» (планируемое
торговое название «Вактривир»)**



- **Высокий уровень инъекционной нагрузки у детей при проведении профилактических прививок (до 16 уколов в первые 2 года жизни ребенка) диктует необходимость разработки отечественных комбинированных вакцин**

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита – вакцины Вактривир, производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России»

Настоящие клинические исследования явились частью программы регистрационных исследований для регистрации данной вакцины на территории РФ и дальнейшего ее использования в рамках Национального календаря профилактических прививок

Дизайн исследований:

Простое слепое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с участием детей в возрасте 6 лет и в возрасте 12 месяцев

В качестве препарата сравнения используется вакцина Приорикс, производства «Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз с.а.», Бельгия

Вакцина «ВАКТРИВИР» для профилактики кори, краснухи и паротита

Активный компонент:

- не менее 1 000 (3,0 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД₅₀) живого аттенуированного вируса кори штамма Л-16;
- не менее 20 000 (4,3 lg) ТЦД₅₀ живого аттенуированного вируса паротита штамма Л-3;
- не менее 1000 (3,0 lg) ТЦД₅₀ живого аттенуированного вируса краснухи штамма Wistar RA 27/3.

Вакцина «Приорикс»® – Вакцина против кори, паротита и краснухи живая культуральная

Активный компонент:

- не менее 3,5 lgТЦД₅₀ живого аттенуированного вируса кори штамма Шварц,
- не менее 4,3 lgТЦД₅₀ живого аттенуированного вируса паротита штамма RIT4385,
- не менее 3,5 lgТЦД₅₀ живого аттенуированного вируса краснухи штамма Wistar RA 27/3.

Группы наблюдения в клинических исследованиях Вактривир и Приорикс

1 группа

- 50 добровольцев в возрасте 6 лет, будут привиты вакциной Вактривир

2 группа

- 50 добровольцев в возрасте 6 лет, будут привиты вакциной Приорикс

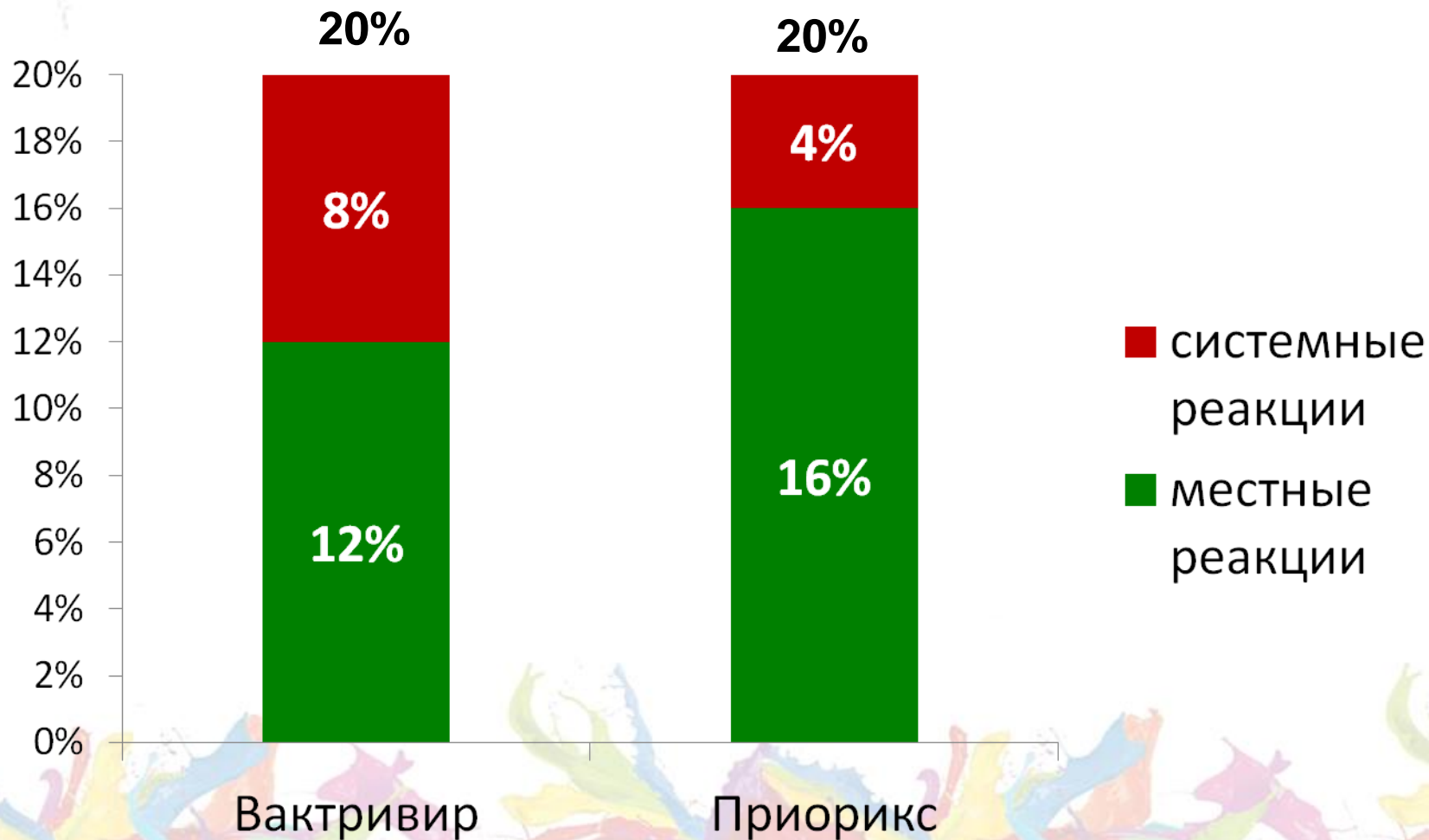
3 группа

- 50 добровольцев в возрасте 12 месяцев, будут привиты вакциной Вактривир

4 группа

- 50 добровольцев в возрасте 12 месяцев, будут привиты вакциной Приорикс

Результаты сравнительной оценки реактогенности вакцин Вактривир (n=25) и Приорикс (n=25) у детей 6 лет



По реактогенности вакцина
«Вактривир» производства ФГУП
«НПО «Микроген» Минздрава России»
сопоставима с вакциной «Приорикс»,
производства «Глаксо Смит Кляйн
Байолоджикалз с.а.», Бельгия.
Вакцина «Приорикс» соответствует
требованиям ВОЗ по производству
ИМБП, и требованиям ВОЗ к живым
комбинированным вакцинам

Благодарим за внимание !





Клинические показатели общего анализа крови детей, привитых БиВак полио и тОПВ в возрасте 18 мес. (средние значения)

Показатели (норма)	Группа 1		Группа 2	
	Фоновый уровень показателей, М±m	Через 28 дней после вакцинации М±m	Фоновый уровень показателей, М±m	Через 28 дней после вакцинации М±m
Гемоглобин (г/л)	123,7±12,82	124,3±13,1	120,87±10,54	128,0±12,13
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,59±0,38	4,51±0,45	4,47±0,45	4,59±0,46
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	9,42±1,92	8,04±2,13	9,25±2,49	8,37±1,83
Базофилы, %	0,1±0,31	0,03±0,18	0	0,03±0,18
Палочкоядерные (%)	0,87±0,9	0,57±0,5	1,1±1,81	0,57±0,5
Сегментоядерные (%)	37,1±10,16	39,03±11,72	36,13±10,48	39,07±10,4
Эозинофилы (%)	2,03±2,17	3,03±2,72	2,9±2,86	2,9±3,23
Лимфоциты (%)	54,83±9,44	52,97±11,2	54,97±10,03	52,67±9,26
Моноциты (%)	5,07±1,91	4,53±1,76	4,9±1,47	4,8±1,97
СОЭ (мм/ч)	4,0±2,77	5,17±3,46	4,93±4,27	5,43±5,69
Цветовой показатель (пг)	27,2±2,35	27,61±1,93	27,32±2,51	28,06±1,82
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	249,6±65,61	266,9±71,9	306,67±79,32	275,3±84,83
Ig E(МЕ/мл)	14,32±25,45	26,10±48,88	9,01±9,93	15,88±27,66



Клинические показатели общего анализа крови детей, привитых БиВак и тОПВ в возрасте 6 мес.(средние значения)

Показатели	Группа 3		Группа 4	
	Фоновый уровень показателей, М±m	Через 28 дней после вакцинации М±m	Фоновый уровень показателей, М±m	Через 28 дней после вакцинации М±m
Гемоглобин (г/л)	131,63±9,92	127,23±9,66	129,1±10,01	122,67±11,29
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,61±0,37	4,66±0,49	4,48±0,28	4,54±0,41
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	7,78±3,52	8,56±2,7	7,1±2,73	8,52±2,16
Базофилы, %	0,2±0,24	0,16±0,23	0,17±0,24	0,09±0,17
Палочкоядерные (%)	1,13±0,35	1,07±0,26	1,13±0,52	1,13±0,52
Сегментоядерные (%)	37,53±12,39	35,4±11,26	31,67±7,21	31,2±7,16
Эозинофилы (%)	1,64±0,56	3,14±2,52	1,96±2,24	2,36±1,91
Лимфоциты (%)	50,23±8,65	54,81±9,4	53,42±10,01	56,7±12,96
Моноциты (%)	7,32±2,81	7,15±2,98	7,1±2,79	6,87±2,87
СОЭ (мм/ч)	5,83±5,07	4,23±2,51	5,13±3,97	4,77±4,2
Цветовой показатель (пг)	28,86±2,54	27,29±1,64	28,88±1,92	27,1±2,37
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	287,03±72,05	309,73±69,44	303,6±94,76	311,47±76,51
Ig E(МЕ/мл)	35,25±38,13	59,66±117,33	44,69±83,28	38,4±88,86

Биохимические показатели крови детей, привитых БиВак полио и тОПВ (средние значения)

Показатели	Фоновый уровень показателей, М±m				Через 28 дней после вакцинации М±m			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,63	4,4±0,57	5,16±1,23	5,07±1,01	4,76±0,59	4,5±0,59	4,63±0,51	4,62±0,55
АЛТ (Ед/л)	20,55±11,01	21,27±9,97	21,9±10,97	20,37±8,7	18,79±10,84	18,47±8,7	22,93±12,54	20,03±8,48
АСТ (Ед/л)	40,14±10,65	42,24±14,72	34,3±15,41	31,53±9,66	35,48±10,08	40,04±15,24	42,43±15,01	39,73±11,27
Билирубин общий (мкмоль/л)	7,55±3,81	8,31±4,28	6,87±3,52	7,07±3,75	11,65±7,7	11,98±6,95	8,18±4,93	6,15±3,92
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	396,7±165,9	400,53±166,74	164,9±98,58	183,2±105,37	396,97±230,73	408,5±225,18	221,27±78,64	230,93±71,5 1
Общий белок(г/л)	62,9±5,58	63,47±6,78	64,23±8,66	64,88±7,4	66,51±5,7	66,62±6,05	64,13±6,35	64,08±4,34
Мочевина (ммоль/л)	3,7±1,16	3,79±1,19	4,27±1,6	4,14±1,61	3,81±1,16	3,94±1,13	3,55±0,95	3,65±1,04
Креатинин(мкмоль/л)	0,03±0,01	0,03±0,04	0,05±0,03	0,05±0,04	0,04±0,02	0,01±0,02	0,03±0,01	0,03±0,01
СРБ(г/л)	1,11±1,52	1,4±3,34	2,1±4,74	1,24±2,65	0,7±1,14	0,55±2,03	1,24±2,65	1,29±1,94



Клинические показатели общего анализа крови детей, привитых МоноВак полио и тОПВ в возрасте 18 мес. (средние значения)

Показатели (норма)	Группа 1		Группа 2	
	Фоновый уровень показателей, М±m	Через 28 дней после вакцинации М±m	Фоновый уровень показателей, М±m	Через 28 дней после вакцинации М±m
Гемоглобин (г/л)	122,90±8,75	126,83±9,82	125,97±8,01	124,87±8,19
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,66±0,38	4,75±0,30	4,86±1,18	4,66±0,37
Лейкоциты ($10^9/л$)	7,51±2,02	8,35±2,00	9,09±2,65	8,74±2,24
Базофилы, %	0,10±0,33	0,33±0,48	0,10±0,40	0,07±0,25
Палочкоядерные (%)	1,90±1,24*	1,27±0,74*	1,83±1,05	1,40±1,00
Сегментоядерные (%)	38,60±13,62	38,77±11,68	33,40±13,12	39,17±8,59
Эозинофилы (%)	3,07±3,03	3,17±5,40	2,30±2,56	2,17±1,95
Лимфоциты (%)	46,18±18,07	50,17±12,14	56,80±14,38*	50,13±9,53*
Моноциты (%)	6,27±2,60	6,40±3,19	5,72±3,23	7,07±3,27
СОЭ (мм/ч)	4,73±3,33	6,13±5,92	3,53±2,13*	5,93±5,34*
Цветовой показатель (пг)	26,43±2,59	27,73±3,37	27,09±1,77	26,98±1,78
Тромбоциты ($10^9/л$)	313,53±87,37	310,90±92,48	340,80±71,97	334,53±73,8
Ig E(МЕ/мл)	123,39±317,83	86,90±159,15	47,08±63,14	64,95±104,38

Клинические показатели общего анализа крови детей, привитых МоноВак полио и тОПВ в возрасте 6 мес. (средние значения)

Показатели	Группа 3		Группа 4	
	Фоновый уровень показателей, М±m	Через 28 дней после вакцинации М±m	Фоновый уровень показателей, М±m	Через 28 дней после вакцинации М±m
Гемоглобин (г/л)	117,47±9,07	118,37±10,43	118,83±9,82	124,67±11,83
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,48±0,41	4,34±0,31	4,47±0,33	4,46±0,45
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,49±2,23	7,85±2,52	9,08±2,41	7,70±2,10
Базофилы, %	0,22±0,37	0,11±0,27	0,13±0,30	0,08±0,21
Палочкоядерные (%)	0,80±0,71	1,10±1,06	0,80±0,81	1,07±1,23
Сегментоядерные (%)	27,67±12,47	41,64±15,50	32,91±12,14*	38,75±11,69*
Эозинофилы (%)	2,46±1,86	2,33±3,52	3,00±3,51	2,17±1,84
Лимфоциты (%)	61,48±11,95	46,10±17,04	57,72±12,05*	51,75±13,06*
Моноциты (%)	6,01±2,19	5,63±2,12	5,39±2,61	6,20±2,22
СОЭ (мм/ч)	5,77±7,94	7,07±4,98	4,77±3,65	5,20±4,62
Цветовой показатель (пг)	26,41±2,59	27,54±2,82	26,64±1,85*	28,01±1,77*
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	357,53±100,00	308,50±86,89	388,90±129,93*	268,99±95,76*
Ig E(МЕ/мл)	38,78±63,03	36,88±73,02	51,50±110,68	59,42±96,10

Биохимические показатели крови детей, привитых МоноВак полио и ТОПВ (средние значения)

Показатели	Фоновый уровень показателей, M±m				Через 28 дней после вакцинации M±m			
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Глюкоза, ммоль/л	4,86±0,87*	4,66±0,47	4,47±0,95	4,53±0,63	4,40±0,67	4,39±0,52	4,35±0,71	4,36±0,92
АЛТ (Ед/л)	20,74±7,39*	18,35±5,16	26,07±12,54	26,4±13,53	15,86±4,43*	26,42±38,77	18,34±7,77	18,63±8,09
АСТ (Ед/л)	42,22±12,49	42,29±12,66	45,0±17,06	47,71±17,7	38,36±7,52	46,20±19,45	39,17±11,18	41,26±13,36
Билирубин общий (мкмоль/л)	10,55±7,26	7,86±5,55	12,44±8,08	11,28±8,30	11,93±9,84	12,30±6,37	10,29±6,57	12,84±9,05
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	252,43±134,59	47,08±63,14	323,83±182,26	367,2±182,11	294,70±141,49	304,63±96,90	280,43±162,23	290,1±177,4
Общий белок(г/л)	65,67±6,04	65,06±5,72	60,70±11,57	62,74±9,5	66,52±4,32	66,85±5,64	66,72±8,02	65,76±10,82
Мочевина (ммоль/л)	4,54±1,21	4,09±1,21	4,34±2,76	4,38±2,97	4,19±1,41	3,85±0,90	4,80±4,84	3,94±1,88
Креатинин (мкмоль/л)	37,83±15,39	33,38±12,46	33,21±17,94	35,8±20,6	33,38±12,55	29,91±9,77	41,41±18,87	42,07±19,58
СРБ(г/л)	0,21±0,19*	0,29±0,44	0,51±0,51	0,41±0,22	1,00±2,02*	5,76±20,82	1,05±1,55	0,67±0,92

Общий анализ мочи

- Существенных изменений средних показателей общего анализа мочи (удельный вес, реакция, лейкоциты, эритроциты, эпителий, белок) у добровольцев привитых БиВак полио, МоноВак полио и тОПВ в динамике наблюдения не выявлено.