

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

ПРОТОКОЛ НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Номер протокола	EPI-NAV-012
Версия протокола, дата	Версия № 3.0, 7 декабря 2020 г.
Дата утверждения протокола	[05-04-2021]
Название исследования	Долгосрочная иммуногенность после проведения однократной вакцинации для профилактики гепатита А в эндемичном регионе (Республика Тыва, Российская Федерация)
Фаза исследования	Не применимо
Исследуемый препарат	ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Спонсор	Это исследование, инициированное исследователем. ФИО главного(-ых) исследователя(-лей): профессор Михаил И. Михайлов
Название юридического лица, уполномоченного спонсором на организацию и проведение клинического исследования	Не применимо

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

История версий

Дата	Номер версии
12.11.2020	Первоначальная версия протокола № 3.0
[ДД-МЕС-ГОД]	Версия [№]
[ДД-МЕС-ГОД]	Версия [№]

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Этот документ содержит конфиденциальную информацию. Эта информация предназначена для лиц, ответственных за проведение и организацию исследования, и может быть предоставлена им при условии согласия этих лиц на дальнейшее неразглашение этой информации.

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.


СТРАНИЦА СОГЛАСИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ С ПРОТОКОЛОМ

Я, нижеподписавшийся, несу ответственность за проведение исследования и согласен со следующим:

- Я понимаю и буду проводить исследование в соответствии с протоколом, любыми утвержденными поправками к протоколу, руководством Международной конференции по гармонизации по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и всеми применимыми требованиями регуляторных органов и национальных законов в области обращения лекарственных средств.
- Я не буду отклоняться от протокола без предварительного письменного разрешения Экспертного совета организации или Независимого этического комитета, за исключением случаев, когда это необходимо для предотвращения любой непосредственной опасности для пациента.
- У меня достаточно времени для проведения и завершения исследования надлежащим образом в течение согласованного периода исследования, и я могу обеспечить достаточное количество квалифицированных сотрудников и соответствующие условия на протяжении всего предполагаемого периода исследования для безопасного и надлежащего его проведения.
- Я гарантирую, что персонал моего(-их) исследовательского(-их) центра(-ов), участвующий в проведении исследования, будет ознакомлен с требованиями протокола и своими обязанностями соответствующим образом.

ПОДПИСИ

Исследователь

ФИО печатными буквами	Михаил И. Михайлов
Должность	Заведующий лабораторией
Подпись	
Дата подписания	18.05.21г.

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА СОГЛАСИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ С ПРОТОКОЛОМ.....	3
ПОДПИСИ	3
СОДЕРЖАНИЕ.....	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	7
1.1 Контакты	7
1.1.1 Контактные данные спонсора (исследование, инициированное исследователем).....	7
1.1.2 Контактные данные исследовательского центра(ов):	7
1.1.3 Название(-ия) и адрес(-а) клинической и/или аналитической(-их) лаборатории(-ий) и других медицинских и/или технических отделов (по оценке статистических данных) и/или учреждений, участвующих в исследовании	7
1.2 Краткое описание протокола.....	7
1.3 Блок-схема исследования	18
2 СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	19
2.1 Название и описание исследуемого препарата.....	19
2.2 Резюме результатов доклинических исследований, имеющих потенциальное клиническое значение, и клинических исследований, касающихся данного исследования	19
2.2.1 Доклинические исследования	19
2.2.2 Клинические исследования	19
2.2.3 Обоснование исследования	24
2.3 Предмет исследования.....	25
2.4 Краткое изложение известных и возможных рисков и пользы для человека, если таковые имеются	25
2.4.1 Оценка рисков.....	25
2.4.2 Оценка пользы	26
2.4.3 Общие выводы по соотношению "польза-риск"	26
2.5 Регуляторные требования, которые необходимо учитывать при проведении исследования	26
2.6 Описание исследуемой популяции	26
2.7 Ссылки на литературу и данные, имеющие отношение к исследованию и представляющие основу для его проведения	26
3 ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
3.1 Цель	28

3.2	Цели и конечные точки.....	28
4	ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
4.1	Описание дизайна исследований.....	29
4.1.1	Процедуры исследования.....	31
4.1.2	Рандомизация.....	33
4.1.3	Маскирование данных.....	33
4.2	Ожидаемая продолжительность участия в исследовании, а также описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая последующие наблюдения, если таковые имеются.....	33
5	ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
5.1	Критерии включения участников.....	33
5.2	Критерии исключения участников.....	34
6	ЛЕЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
6.1	Лечение, которое будет назначено.....	34
6.2	Лекарственные препараты/ лечение (включая препараты для неотложной помощи), разрешенные и запрещенные до и/ или во время исследования.....	34
7	СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....	34
7.1	Описание используемых статистических методов.....	34
7.2	Количество участников, запланированное для включения в исследование.....	35
7.3	Уровень значимости, который будут применять.....	36
7.4	Анализ демографических/ исходных характеристик.....	36
7.5	Производные и преобразованные данные.....	36
7.6	Процедуры сообщения о любом(-ых) отклонении(-ях) от первоначального статистического плана.....	36
8	КОНТРОЛЬ И ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА.....	36
8.1	Мониторинговые визиты в исследовательский центр.....	36
8.2	Отклонения от протокола.....	37
9	ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.....	37
9.1	Утверждение ЭСО и/или НЭК.....	37
9.2	Информация об участнике исследования, информированное согласие и утверждение участника.....	38
9.3	Конфиденциальность данных участников исследования.....	39
10	ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ ПУБЛИКАЦИЙ.....	39
11	ДОЛЖНОСТНЫЕ ФУНКЦИИ И ВРЕМЕННАЯ НАГРУЗКА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ.....	39

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НЯ	Нежелательное явление
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
ICN	Международная конференция по гармонизации
GCP	Надлежащая клиническая практика
ИРК	Индивидуальная регистрационная карта
ВГА	Вирус гепатита А
РНК ВГА	Рибонуклеиновая кислота вируса гепатита А
IgG	Иммуноглобулин G
мМЕ/мл	Международные единицы милли в 1 миллилитре

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

1 ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1 Контакты

1.1.1 Контактные данные спонсора (исследование, инициированное исследователем)

Михайлов Михаил Иванович

Контактный адрес исследователей:

Должность: Профессор, руководитель лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Тел.: +7 (495) 917-49-00

Факс.: +7 (495) 917-49-00

Адрес электронной почты: michmich2@yandex.ru

1.1.2 Контактные данные исследовательского центра(ов):

Кюрегян Карен Каренович, лаборатория вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

Тел.: +7 (495) 917-49-00

Факс.: +7 (495) 917-49-00

1.1.3 Название(-ия) и адрес(-а) клинической и/или аналитической(-их) лаборатории(-ий) и других медицинских и/или технических отделов (по оценке статистических данных) и/или учреждений, участвующих в исследовании

Кюрегян Карен Каренович, лаборатория вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

Тел.: +7 (495) 917-49-00

Факс.: +7 (495) 917-49-00

1.2 Краткое описание протокола

Спонсор	Это исследование, инициированное исследователем. ФИО главного(-ых) исследователя(-ей): профессор Михаил И. Михайлов
Название исследования	Долгосрочная иммуногенность после проведения однократной вакцинации для профилактики гепатита А в эндемичном регионе (Республика Тыва, Российская Федерация)

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

Номер протокола	
Фаза исследования	Не применимо
Тип исследования	Наблюдательное
Исследуемый лекарственный препарат и режим дозирования	Однократная доза вакцины ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А), ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.
Число исследовательских центров	1
Исследуемая популяция	
Число участников	Целевое включение/размер выборки: 1000
Ожидаемая частота включения	60 пациентов в месяц
Расчетная дата начала исследования	Июнь 2021 г.
Расчетная дата завершения исследования	Декабрь 2023 г.
Продолжительность участия пациента в исследовании	Это исследование включает только один визит исследования для каждого участника. Однако, поскольку исследование включает две независимые временные точки (9-й и 11-й года), пациент, принимавший участие в когорте 9-го года, может быть включен в когорту 11-го года. В этом случае это лицо будет включено в качестве нового участника без какой-либо взаимосвязи с участием в опросе 9-го года. Общая продолжительность исследования оценивается примерно в 36 месяцев.
Цель исследования: Цели исследования	<p>Основная цель исследования состоит в оценке долгосрочной иммуногенности однократной вакцинации для профилактики гепатита А у детей через 9-11 лет после проведения.</p> <p>Первичная цель</p> <p>Оценить распространенность защитных уровней IgG против ВГА (≥ 20 мМЕ/мл) и среднюю концентрацию IgG против ВГА после введения однократной дозы вакцины для профилактики гепатита А у детей через 9 и 11 лет после вакцинации в когорте новорожденных 2004-2009 гг.</p> <p>Вторичные</p> <p>1. Оценить долю вакцинированных лиц, контактировавших с ВГА (на основании аномально высоких уровней IgG против ВГА > 6000 МЕ/л).</p>

	<p>2. Оценить долю детей без защитных антител к ВГА, которым необходима повторная иммунизация через 9-11 лет после проведения однократной вакцинации для профилактики гепатита А.</p> <p>Поисковые</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оценить зарегистрированные ежегодные показатели заболеваемости гепатита А у детей в возрасте до 15 лет и в общей популяции в исследуемом регионе после программы однократной вакцинации детей (2013-2022 годы) по сравнению с периодом до вакцинации (2004-2012 годы). 2. Проанализировать все случаи заболевания гепатитом А, выявленные в Республике Тыва после реализации программы вакцинации (2013-2017 годы). 3. Оценить циркуляцию ВГА после проведения всеобщей вакцинации детей однократной дозой путем мониторинга уровня РНК ВГА в городских сточных водах. 4. Проанализировать данные о генетическом разнообразии ВГА в исследуемом регионе. Определить актуальные штаммы ВГА (при их наличии), циркулирующие в Республике Тыва, с помощью филогенетического анализа последовательностей вирусного генома из сточных вод.
<p>Дизайн исследования</p>	<p>Планируется, что проспективное одноцентровое наблюдательное исследование продлится приблизительно 36 месяцев. Будут определены защитные уровни IgG к ВГА (≥ 20 МЕ/л) у детей после введения одной дозы вакцины для профилактики гепатита А в эндемичном регионе. Наблюдение будут проводить в двух когортах в зависимости от временной точки: через 9 и 11 лет после проведения однократной вакцинации для профилактики ВГА.</p> <p>Планируется, что в общей сложности в исследование будет включено приблизительно 1000 участников. Все результаты будут проанализированы в 2 группах в зависимости от местонахождения пациента (в городе или в сельской местности).</p>

	<p>Статус вакцинации участников будут оценивать на основании анализа индивидуальных карт вакцинации (форма № 63), хранящихся в детских поликлиниках.</p> <p>Данные об уровнях защитных антител, определенных через период времени от девяти до одиннадцати лет после вакцинации, будут проанализированы в сравнении с данными об уровнях антител к ВГА через 1 месяц, один год и пять лет после проведения вакцинации однократной дозой, полученными исследователем ранее. Средние геометрические концентрации (СГК) антител к ВГА будут рассчитаны для каждого момента времени. При исследовании сыворотки крови лиц, отобранных на основании того же протокола и тех же критериев включения/исключения, что и в текущем проекте, были получены данные по иммуногенности в течение одно- и пятилетнего периода. Исследование финансируется грантом Российского научного фонда (ID-20-15-00148), и протокол исследования был одобрен Российским научным фондом.</p> <p>Для подтверждения данных об иммуногенности эпидемиологическую эффективность однократной вакцинации для профилактики гепатита А будут оценивать путем анализа ежегодных показателей заболеваемости гепатитом А, зарегистрированных в Республике Тыва в 2013-2023 гг., по сравнению с периодом до вакцинации (2004-2012 гг.) в целом, по возрастным группам, а также по местонахождению (в городе или сельской местности).</p> <p>Данные о ежегодных показателях частоты возникновения гепатита А будут получены из базы данных Федеральной службы России по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Показатели частоты, зарегистрированные в Тыве в 2013-2023 гг., будут сравнивать с показателями частоты, отмеченными в период до вакцинации, для всей популяции и для детей в возрасте до 15 лет (система эпидемиологического надзора России предоставляет данные о частоте возникновения заболевания по трем категориям:</p>
--	--

	<p>общая популяция, дети до 15 лет и дети до 18 лет).</p> <p>Подтвержденные случаи гепатита А, зарегистрированные после 2012 года, будут исследовать ретроспективно с использованием базы данных регионального управления Роспотребнадзора Республики Тыва. Критерии для случаев гепатита А будут следующими: (а) положительные результаты анализа на наличие IgM против ВГА и (b) желтуха и/или повышение активности ферментов печени с острым началом. Ретроспективный анализ будет включать демографические данные, анамнестические данные о вакцинации для профилактики гепатита А, клинические данные и факторы риска инфицирования, включая контакты с инфицированными пациентами и поездки за пределы региона.</p> <p>Чтобы оценить влияние всеобщей однократной вакцинации детей на циркуляцию ВГА, мониторинг уровня РНК ВГА в сточных водах столицы Республики Тыва (Кызыл) будут проводить с интервалом в 3 месяца в течение периода исследования (2021-2023 гг.). Будет рассчитана доля положительных результатов анализа сточных вод. Данные экологического надзора будут анализировать вместе с зарегистрированными данными по частоте возникновения заболевания для понимания возможного влияния вакцинации на заболеваемость и циркуляцию вируса. Для каждого образца с положительным результатом выявления РНК ВГА будут амплифицированы и секвенированы последовательности участка VP1/2A вирусного генома. Филогенетический анализ будет проведен с использованием набора последовательностей ВГА, полученных в этом регионе в периоде перед вакцинацией (2004-2012 гг.), и набора последовательностей ВГА со всей России для оценки возможных изменений в циркулирующих штаммах в Республике Тыва и штаммах вируса из других регионов.</p>
<p>Конечные точки эффективности</p>	<p>Первичные конечные точки</p> <p>Распространенность защитных уровней IgG против ВГА (≥ 20 мМЕ/мл) и значения среднего геометрического концентраций (СГК) антител после иммунизации</p>

	<p>однократной дозой вакцины для профилактики гепатита А у детей через 9 и 11 лет после проведения вакцинации в когорте участников, родившихся в период с 2004 по 2009 гг.</p> <p>Вторичные конечные точки</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Доля вакцинированных лиц, контактировавших с ВГА (на основании патологически высоких уровней IgG против ВГА > 6000 МЕ/л). 2. Доля случаев потребности в повторной иммунизации детей, получивших однократную вакцину для профилактики гепатита А 9-11 лет назад. <p>Поисковые конечные точки</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Изменение показателей частоты возникновения гепатита А у детей в возрасте до 15 лет и в общей популяции в исследуемом регионе после программы однократной вакцинации детей (2013-2022 гг.) по сравнению с периодом до вакцинации (2004–2012 гг.). 2. Количество всех случаев гепатита А, зарегистрированных в Республике Тыва после реализации программы вакцинации (2013-2023 гг.). 3. Доля положительных результатов анализа образцов сточных вод на наличие РНК ВГА в городе в любой момент времени (например, каждые 3 месяца в течение всего периода исследования). 4. Доля обнаруженных штаммов ВГА, циркулирующих в Республике Тыва, которые относятся к местным эндемическим штаммам, отмеченным в периоде после вакцинации, по данным филогенетического анализа последовательностей вирусного генома штаммов, полученных из сточных вод.
<p>Конечные точки оценки безопасности</p>	<p>Не применимо</p>
<p>Описание процедур исследования</p>	<p>Информированное согласие</p> <p>Прежде чем принять участие в исследовании необходимо получить подписанное информированное согласие родителя (-ей)/законного(-ых) представителя(-ей) пациента. Для</p>

	<p>участников в возрасте от 14 до 18 лет (т.е. несовершеннолетних) в дополнение к подписанному информированному согласию его/ее родителя(-ей)/ законного(-ых) представителя(-ей) должно быть получено подписанное информированное согласие в соответствии с местными правилами и требованиями.</p> <p>Сбор социально-демографических данных</p> <p>Регистрация демографических данных (например, дата рождения, пол, географическое происхождение, проживание в городе или сельской местности) в ЭИРК участников исследования.</p> <p>Регистрация данных из анамнеза, включая сведения о гепатите А или вакцинации для профилактики его возникновения</p> <p>Регистрация любых предшествующих анамнестических данных о возникновении гепатита А или вакцинации. Статус вакцинации будут оценивать на основании анализа индивидуальных карт вакцинации – формы № 63. Этот документ заполняют для каждого ребенка при первом посещении детской поликлиники. Он постоянно дополняется и хранится в детской поликлинике. Документ содержит данные обо всех сделанных вакцинациях (возраст при проведении вакцинации, доза, серия и название вакцины).</p> <p>Взятие образцов крови для определения антител</p> <p>Для определения антител к ВГА при каждом серологическом обследовании у взрослых и подростков будут забирать около 8 мл крови, а у детей младше 15 лет – по 3 мл крови. Все количественные анализы для IgG к ВГА будут проводить с использованием представленных на рынке наборов для ИФА, лицензированных для диагностики <i>in vitro</i>, и результаты будут представлять в МЕ/л.</p> <p>Образцы сточных вод</p> <p>Данные о циркуляции ВГА после проведения всеобщей однократной вакцинации детей на основании мониторинга уровня РНК ВГА в сточных водах.</p>
--	--

	<p>Мониторинг уровня РНК ВГА в сточных водах столицы Республики Тыва (г. Кызыл) будут проводить с интервалом в 3 месяца в течение периода исследования (2020-2022 гг.). Для каждого образца с положительным результатом анализа на РНК ВГА будут амплифицированы и секвенированы последовательности участка соединения VP1/2A вирусного генома. Для оценки возможных изменений в циркулирующих штаммах в Республике Тыва филогенетический анализ будет выполнен с использованием набора последовательностей ВГА, полученных в этом регионе в периоде до вакцинации (2004-2012 гг.), и набора последовательностей ВГА со всей России.</p>
<p>Критерии включения</p>	<p>Для участия в исследовании лицо должно соответствовать следующим критериям включения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Участники, родитель(-ли)/ законный(-ые) представитель(-ли) которых, по мнению исследователя, могут и будут соблюдать требования протокола. • От участника или родителя(-ей)/ законного(-ых) представителя(-ей) участника(-ов) было получено письменное информированное согласие/ разрешение. • Дети, получившие 1 дозу вакцины Хаврикс, внедренной в Республике Тыва в августе 2012 года, с доступными данными о вакцинации для профилактики ВГА. • Отклонение временной точки не более чем на 6 месяцев для каждой когорты (а именно, для 1-й когорты (9-летняя когорты) время между датой вакцинации и датой взятия образцов крови должно составлять от 8,5 до 9,5 лет; для 2-й когорты (11-летняя когорты) время между датой вакцинации и датой получения образцов крови должно составлять от 10,5 до 11,5 лет).
<p>Критерии исключения</p>	<p>Участник не будет включен в исследование при наличии любого из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дети, находящиеся под опекой Дети, находящиеся под опекой (ДПО) – это дети, которые находятся под контролем или защитой агентства, организации, учреждения или

	<p>юридического лица по решению суда, правительства или государственного органа, действующих в соответствии с полномочиями, предоставленными им законом или нормативным актом. Определение ДПО может включать детей, находящихся на попечении приемных родителей или проживающих в социальном учреждении или в интернате, при условии, что такая организация подпадает под определение, приведенное выше. Определение ДПО не относится к усыновленным детям или детям, которым назначен законный опекун.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Участники, получившие 2 дозы вакцины Возможно, что часть участников в исследовании могут быть вакцинированы не однократной дозой, а двумя дозами вакцины. Чтобы устранить это потенциальное ограничение дизайна исследования, от каждого участника исследования или его/ее законного представителя будет собрана информация о количестве полученных доз вакцины. В исследование будут включены образцы сыворотки крови только тех участников, которые подтвердили, что получили одну дозу вакцины. • Участники с указанием в анамнезе на введение вакцины для профилактики гепатита А, кроме вакцины Хаврикс. • Участники с указанием в анамнезе на инфицирование гепатитом А до вакцинации.
<p>Методы статистического анализа</p>	<p>Описание используемых статистических методов</p> <p>Все статистические анализы будут выполняться с использованием системы статистического анализа версии 9.2 или более поздней. Все анализы будут подробно описаны в плане статистического анализа (ПСА).</p> <p>Все данные о распространенности будут представлены в виде пропорции (%) с 95% доверительным интервалом. Средние геометрические концентрации IgG к ВГА будут рассчитаны для всех образцов сыворотки крови, полученных в каждый момент времени. Для всех</p>

	<p>анализов (исследовательская оценка различий между группами) соотношение СГК и его 95 % ДИ будут вычислять с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA) на основании \log_{10}-преобразованной концентрации с группой и местом проживания в качестве фиксированных эффектов в модели.</p> <p>Статистический анализ включает оценку значимости различий средних значений между группами и когортами (в разные моменты времени исследования) с использованием точного критерия Фишера и распределения хи-квадрата с поправкой Йетса (порог значимости $p < 0,05$).</p> <p>Все анализы будут описательными с целью представления характеристик иммуногенности в пределах групп и между группами и когортами исследования.</p> <p>Уровень значимости, который будут применять</p> <p>Распространенность защитных уровней IgG к ВГА (≥ 20 мМЕ/мл) при иммунизации однократной дозой вакцины для профилактики гепатита А у детей через 9 и 11 лет после вакцинации во всей исследуемой популяции (процент участников с уровнем IgG к ВГА ≥ 20 МЕ/л) будет рассчитана с 95 % доверительным интервалом (ДИ) с использованием точного биномиального метода Пирсона.</p> <p>Анализ демографических/исходных характеристик</p> <p>Для каждой когорты:</p> <ul style="list-style-type: none">• Демографические характеристики, такие как возраст во время визита исследования, пол, географическое происхождение, проживание участвующих в исследовании лиц в городе или в сельской местности, будут представлены в таблице.• Средний возраст (с диапазоном и стандартным отклонением), а также доли мужчин и женщин будут рассчитаны и представлены для каждой когорты для группы и в целом.
--	---

	<p>Производные и преобразованные данные</p> <p>Возраст на момент включения в исследование будут рассчитывать как разницу между датой включения [дата, когда ФИС была подписана родителем(-ями)/ законным(-ыми) представителем(-ями)] и датой рождения. Возраст будет указан в годах.</p> <p>В отношении конкретного участника и определенного показателя иммуногенности отсутствующие или не подлежащие оценке данные измерений заменять не будут. Следовательно, из анализа будут исключены участники с отсутствующими или не поддающимися оценке измерениями.</p> <p>Расчеты выполняют путем обратного логарифмического преобразования среднего значения логарифмически преобразованных величин концентрации. Концентрациям антител ниже порогового значения по методу количественного определения будет присвоено условное значение, равное половине порогового значения для расчета значения СГК.</p> <p>Участник с отрицательным результатом серологического исследования – это участник, у которого концентрация антител ниже порогового значения. Участник с положительным результатом серологического исследования – это участник, у которого концентрация антител превышает или равна пороговому значению анализа. Пороговое значение определяют при уровнях IgG против ВГС ≥ 20 мМЕ/мл.</p>
Обоснование размера выборки	В каждой временной точке (9 лет и 11 лет) целевой размер выборки для оценки уровня IgG к ВГА будет составлять 500 участников. Размер выборки в популяции был рассчитан с использованием расчета величины эффекта (Sullivan, Feinn, 2012) с уровнем значимости 5 % и мощностью 99 %. Минимальный размер выборки был рассчитан как 470 для обеих когорт, а затем округлен до 500.

Исследование, инициированное исследователем
 ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
 Протокол №.: EPI-HAV-012
 Окончательный протокол исследования: 3.0
 Дата: 7 декабря 2020 г.

1.3 Блок-схема исследования

Таблица 1. Блок-схема исследования

Процедура	Визит 1, день 1	
	Для когорты 1 (9 лет после вакцинации ± 6 месяцев)	Для когорты 2 (11 лет после вакцинации ± 6 месяцев)
	Административные процедуры	
Форма информированного согласия ¹	x	x
Оценка критериев включения/ исключения	x	x
Сбор данных анамнеза, включая сведения о гепатите А/ вакцинации	x	x
	Клинические процедуры/ оценки	
Демографические данные (дата рождения, пол, географическое происхождение, проживание в городе или сельской местности)	x	x
	Лабораторные процедуры	
Взятие образцов крови для определения антител ³	x	x
	Другие процедуры исследования	
Образцы сточных вод ⁴		
1. До проведения любых процедур, связанных с исследованием, должна быть получена форма информированного согласия; 2. Данные о подтвержденных случаях острого гепатита А, выявленных после вакцинации; 3. У взрослых и подростков будут получены образцы крови объемом 8 мл и у детей в возрасте до 15 лет – объемом 3 мл; 4. Образцы сточных вод будут взяты для оценки циркуляции РНК ВГА в исследуемом регионе после всеобщей однократной вакцинации детей.		

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

2 СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

2.1 Название и описание исследуемого препарата

ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А), суспензия для внутримышечных инъекций.

2.2 Резюме результатов доклинических исследований, имеющих потенциальное клиническое значение, и клинических исследований, касающихся данного исследования

Вирус гепатита А относится к семейству пикорнавирусов. Это один из нескольких вирусов гепатита, вызывающих системные заболевания с патологией печени.

Инкубационный период гепатита А составляет в среднем 28 дней (диапазон: от 15 до 50 дней).¹ Течение инфекции гепатита А является чрезвычайно разнообразным: от бессимптомной инфекции до гепатита, сопровождающегося желтухой, и смерти. Наличие антител к ВГА обеспечивает защиту от инфекции гепатита А. Однако самый низкий титр, необходимый для обеспечения защиты, не установлен.

2.2.1 Доклинические исследования

Вакцину Хаврикс не оценивали на предмет канцерогенного и мутагенного потенциала, а также возможного воздействия на фертильность.

2.2.2 Клинические исследования

Исследования эффективности у детей

Защитная эффективность вакцины Хаврикс была продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании у детей школьного возраста (в возрасте от 1 до 16 лет) в Таиланде, подверженных высокому риску инфицирования ВГА. В общей сложности 40 119 детей были рандомизированы для получения вакцины ХАВРИКС 360 ЕД ИФА или ЭНДЖЕРИКС-В 10 мкг в моменты времени 0, 1 и 12 месяцев. Из них 19 037 детей получили 2 дозы вакцины ХАВРИКС (0-й и 1-й месяц) и 19 120 детей получили 2 дозы контрольной вакцины ЭНДЖЕРИКС-В (0-й и 1-й месяц). В общей сложности 38 157 детей были включены в период наблюдения на 138-й день, и за ними осуществляли наблюдение в течение дополнительных 8 месяцев. Используя определенную протоколом конечную точку (\square 2 дня отсутствия в школе, активность АЛТ $>$ 45 ЕД/мл и положительный результат теста на определение антител к ВГА – IgM), в контрольной группе было зарегистрировано 32 случая клинического гепатита А. В группе, получавшей вакцину ХАВРИКС, было выявлено 2 случая заболевания. По биохимическим и клиническим показателям гепатита А эти 2 случая относились к легкой степени. Таким образом, рассчитанный уровень эффективности для профилактики клинического гепатита А составил 94 % (95 % доверительный интервал [ДИ]: 74, 98).

В ходе расследований вспышек, проводившихся в ходе исследования, было зарегистрировано 26 клинических случаев гепатита А (из 34 случаев, имевших место в ходе исследования). Случаев заболевания у лиц, получивших вакцину ХАВРИКС, не отмечали.

Эффективность вакцины ХАВРИКС была подтверждена результатами дополнительных вирусологических и серологических апостериорных анализов. У вакцинированных участников могло возникнуть до 3 дополнительных случаев заболевания с клиническими проявлениями легкой степени. Используя доступные тесты, нельзя доказать или опровергнуть тот факт, что эти заболевания были вызваны ВГА. Если включить их в

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

качестве случаев, рассчитанный показатель эффективности профилактики клинического гепатита А составит 84 % (95 % ДИ: 60, 94).

Иммуногенность у детей и подростков

Иммунный ответ при введении вакцины ХАВРИКС 720 ЕД ИФА/0,5 мл в возрасте 11-25 месяцев (исследование НАV 210)

В этом проспективном открытом многоцентровом исследовании 1084 детям была введена исследуемая вакцина в одной из 5 групп:

- Дети в возрасте от 11 до 13 месяцев, получавшие вакцину ХАВРИКС по схеме на 0-м и 6-м месяце;
- Дети в возрасте от 15 до 18 месяцев, получавшие вакцину ХАВРИКС по схеме на 0-м и 6-м месяце.

Дети в возрасте от 15 до 18 месяцев, получавшие вакцину ХАВРИКС одновременно с вакциной ИНФАНРИКС и конъюгированной вакциной против *Haemophilus* типа b (Хиб) (больше не лицензированной в США) на 0-м месяце и вакцину ХАВРИКС на 6-м месяце; дети в возрасте от 15 до 18 месяцев, получавшие вакцину ИНФАНРИКС одновременно с конъюгированной вакциной против Хиб-инфекции на 0-м месяце и вакцину ХАВРИКС на 1-м и 7-м месяце; дети от 23 до 25 месяцев, получавшие вакцину ХАВРИКС по схеме на 0-м и 6-м месяце.

Среди участников во всех группах 52 % были мужчинами; 61 % относились к европеоидной расе, 9 % – к негроидной расе, 3 % – к монголоидной и 27 % были представителями других расовых/ этнических групп. Ответы на введение вакцины с образованием антител к вирусу гепатита А и СГТ, рассчитанные для участников с ответом на вакцинацию для групп 1, 2 и 5, представлены в таблице 2. Частота ответа на введение вакцины была сходной среди 3 возрастных групп, получавших вакцину ХАВРИКС. Через месяц после введения второй дозы вакцины ХАВРИКС было показано, что СГТ в каждой из младших возрастных групп (от 11 до 13 и от 15 до 18 месяцев) был сходным с этим показателем, достигнутым в возрастной группе от 23 до 25 месяцев.

Таблица 2. Иммуный ответ против гепатита А после введения 2 доз вакцины ХАВРИКС (720 ЕД ИФА/ 0,5 мл при введении с интервалом в 6 месяцев детям, получившим первую дозу вакцины ХАВРИКС в возрасте от 11 до 13 месяцев, от 15 до 18 месяцев или от 23 до 25 месяцев)

Возрастная группа	N	Иммунный ответ		СГТ (мМЕ/мл)
		%	95 % ДИ	
11-13 месяцев (группа 1)	218	99	97, 100	1461
15-18 месяцев (группа 2)	200	100	98, 100	1635
23-25 месяцев (группа 5)	211	100	98, 100	1911

Ответ на введение вакцины = сероконверсия (уровень антител против ВГА ≥ 15 мМЕ/мл [нижний предел определения антител с помощью анализа]) у детей с серонегативным статусом изначально, или, по крайней мере, поддержание концентрации антител против ВГА перед вакцинацией у серопозитивных детей на исходном уровне.

ДИ = доверительный интервал; СГТ = средний геометрический титр антител.

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

В 3 дополнительных клинических исследованиях (NAV 232, NAV 220 и NAV 231) дети получали 2 дозы только вакцины ХАВРИКС, либо первую дозу вакцины ХАВРИКС одновременно с другими обычно рекомендуемыми вакцинами, лицензированными в США, с последующим введением второй дозы вакцины ХАВРИКС. После введения второй дозы вакцины ХАВРИКС признаков влияния на реакцию против ВГА у детей, получавших сопутствующие вакцины, по сравнению с участниками, получавшими только вакцину ХАВРИКС, не отмечали.

Иммунный ответ на введение вакцины ХАВРИКС 360 ЕД ИФА среди лиц в возрасте от 2 до 18 лет

В 6 клинических исследованиях 762 участника в возрасте от 2 до 18 лет получили 2 дозы вакцины ХАВРИКС (360 ЕД ИФА) с интервалом в 1 месяц (СГТ варьировал от 197 до 660 мМЕ/мл). У девяноста девяти процентов участников отмечали сероконверсию после введения 2 доз. При введении третьей дозы вакцины ХАВРИКС 360 ЕД ИФА через 6 месяцев после первоначальной дозы все участники были серопозитивными (уровень антител против ВГА составил ≥ 20 мМЕ/мл) через 1 месяц после получения третьей дозы, при этом СГТ возрастала до диапазона от 3388 до 4643 мМЕ/мл. В 1-м исследовании, в котором за детьми осуществляли наблюдение в течение дополнительных 6 месяцев, все участники оставались серопозитивными.

Иммунный ответ на введение вакцины ХАВРИКС 720 ЕД ИФА/0,5 мл у лиц в возрасте от 2 до 19 лет

В 4 клинических исследованиях 314 детей и подростков в возрасте от 2 до 19 лет были иммунизированы 2 дозами вакцины ХАВРИКС 720 ЕД ИФА/0,5 мл с интервалом в 6 месяцев. Через месяц после введения первой дозы сероконверсия (уровень антител против ВГА ≥ 20 мМЕ/мл [нижний предел определения уровня антител с помощью анализа]) варьировала от 96,8 до 100 %, при этом СГТ составлял от 194 до 305 мМЕ/мл. В исследованиях, в которых сыворотки получали через 2 недели после введения начальной дозы, сероконверсия варьировала от 91,6 до 96,1 %. Через месяц после введения ревакцинирующей дозы на 6-м месяце все участники были серопозитивными, и СГТ находились в диапазоне от 2495 до 3644 мМЕ/мл.

В дополнительном исследовании, в котором введение ревакцинирующей дозы было отложено до 1 года после введения начальной дозы, непосредственно перед введением ревакцинирующей дозы 95,2 % участников были серопозитивными. Через месяц все участники были серопозитивными, и значение СГТ составило 2657 мМЕ/мл.

Иммуногенность у взрослых лиц

Более 400 здоровых взрослых в возрасте от 18 до 50 лет в 3 клинических исследованиях получили однократную дозу вакцины ХАВРИКС 1440 ЕД ИФА. На исходном уровне все участники были серонегативными на наличие антител к гепатиту А. Специфические гуморальные антитела против ВГА были выявлены более чем у 96 % участников при их определении через 1 месяц после вакцинации. К 15-му дню у 80 – 98 % вакцинированных лиц уже отмечали сероконверсию (уровень антител к ВГА ≥ 20 мМЕ/мл [нижний предел определения антител с помощью анализа]). СГТ лиц с сероконверсией составляли от 264 до 339 мМЕ/мл на 15-й день и увеличивались до диапазона от 335 до 637 мМЕ/мл к 1-му месяцу после вакцинации. СГТ, полученные после введения однократной дозы вакцины ХАВРИКС, по крайней мере, в несколько раз превышают ожидаемые значения после получения иммуноглобулина.

**Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.**

В клиническом исследовании с применением 2,5-5-кратной стандартной дозы иммуноглобулина (стандартная доза = 0,02-0,06 мл/кг) значение СГТ у участников, получавших препарат, составило 146 мМЕ/мл через 5 дней после введения дозы, 77 мМЕ/мл через 1 месяц и 63 мМЕ/мл через 2 месяца дозирования.

В 2 клинических исследованиях, в которых ревакцинирующую дозу 1440 ЕД ИФА вводили через 6 месяцев после начальной дозы, 100 % вакцинированных участников (n = 269) являлись серопозитивными через 1 месяц после ревакцинации со значениями СГТ в диапазоне от 3318 до 5925 мМЕ/мл. Титры, полученные при введении этой дополнительной дозы, почти соответствуют титрам, наблюдаемым через несколько лет после инфицирования в естественных условиях.

В подгруппе вакцинированных участников (n = 89), получивших однократную дозу вакцины ХАВРИКС 1440 ЕД ИФА, были выявлены специфические нейтрализующие антитела против ВГА более чем у 94 % вакцинированных лиц при определении уровня антител через 1 месяц после вакцинации. Эти нейтрализующие антитела сохранялись до 6 месяцев. У 100 % вакцинированных участников отмечали нейтрализующие антитела при их определении через 1 месяц после проведения ревакцинации на 6-м месяце.

Иммуногенность вакцины ХАВРИКС оценивали у лиц с хроническими заболеваниями печени различной этиологии. 189 здоровым взрослым добровольцам и 220 взрослым участникам с хроническим гепатитом В (n = 46), хроническим гепатитом С (n = 104) или умеренным хроническим заболеванием печени другой этиологии (n = 70) была введена вакцина ХАВРИКС 1440 ЕД ИФА по схеме на 0-м и 6-м месяце. В последнюю группу вошли алкогольный цирроз (n = 17), аутоиммунный гепатит (n = 10), хронический гепатит/криптогенный цирроз (n = 9), гемохроматоз (n = 2), первичный билиарный цирроз (n = 15), первичный склерозирующий холангит (n = 4) и неуточненные заболевания печени (n = 13). В каждый момент времени средние геометрические титры антител (СГТ) у участников с хроническим заболеванием печени были ниже, чем у здоровых лиц. К 7-му месяцу значения СГТ составляли от 478 (при хроническом гепатите С) до 1245 мМЕ/мл (у здоровых лиц). Через месяц после введения первой дозы показатели сероконверсии у взрослых участников с хроническим заболеванием печени были ниже, чем у здоровых взрослых лиц. Однако через 1 месяц после введения ревакцинирующей дозы на 6-м месяце показатели сероконверсии были сходными во всех группах, и они составляли от 94,7 до 98,1 %. Актуальность этих данных в отношении продолжительности защиты, обеспечиваемой при введении вакцины ХАВРИКС, неизвестна.

У участников с хроническим заболеванием печени реакции в месте введения вакцины ХАВРИКС были сходными во всех 4 группах, и о возникновении серьезных нежелательных явлений, связанных с введением вакцины, у участников с хроническим заболеванием печени не сообщалось.

Продолжительность иммунитета

В исследовании оценивали долгосрочную устойчивость антител после вакцинации 2 дозами вакцины Хаврикс (инактивированной вакцины для профилактики гепатита А). Устойчивость антител в двух когортах взрослых участников, получивших инактивированную вакцину для профилактики гепатита А (ВГА) (1440 ЕД ИФА; Хаврикс; GSK Вакцинс) по схеме 0-6 или 0-12 месяцев в 1992-1993 годах, определяли ежегодно. Через 20 лет > 97 % пациентов в обоих исследованиях были серопозитивными по антителам к ВГА. Согласно протоколу, средние геометрические концентрации в когортах составляли 312 мМЕ/мл у 34/36 участников, первично вакцинированных в возрасте 0-6 месяцев (NCT00289757), и 317 мМЕ/мл у 85/86 участников, вакцинированных в возрасте 0-

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

12 месяцев (NCT00291876). В течение всего периода наблюдения у семи участников (2 + 5, соответственно) не наблюдали циркулирующих антител к ВГА, но они демонстрировали устойчивый ответ на ревакцинацию против ВГА (1440 ЕД ИФА). Математическое моделирование, которое применяли для оценки истинной устойчивости в течение 20 лет (с учетом выбывших пациентов и отсутствующих данных) и для прогнозирования долгосрочной устойчивости, подтвердило предыдущие оценки, согласно которым серопозитивные уровни антител к ВГА сохранятся у ≥ 95 % вакцинированных лиц к 30-му году и у ≥ 90 % лиц к 40-му году. Номер на сайте ClinicalTrials.Gov: NCT00289757/NCT00291876 [Theeten, H., et al. 2015 г.].

Иммунный ответ на сопутствующие вакцины

В 3 клинических исследованиях вакцину ХАВРИКС вводили одновременно с другими вакцинами, рекомендованными в США в рамках стандартной клинической практики. Исследование NAV 232: адсорбированная вакцина, содержащая дифтерийный и столбнячный анатоксины и бесклеточный коклюшный компонент (ИНФАНРИКС, АБКДС), и конъюгированная вакцина для профилактики инфекции *Haemophilus* типа b (Хиб) (конъюгированная со столбнячным анатоксином) (производства компании Санофи Пастер СА); исследование NAV 220: конъюгированная 7-валентная вакцина для профилактики пневмококковой инфекции (ПКВ-7) (производства компании Пфайзер) и исследование NAV 231: вакцины для профилактики кори, паротита, краснухи (КПК) и ветряной оспы.

Одновременное введение с АБКДС и конъюгированной вакциной для профилактики Хиб-инфекции (исследование NAV 232)

В этом многоцентровом исследовании в США 468 участников (дети в возрасте 15 месяцев) были рандомизированы для получения: 1-я группа) вакцины ХАВРИКС совместно с вакциной ИНФАНРИКС и конъюгированной вакциной Хиб (n = 127); 2-я группа) только вакцины ИНФАНРИКС и конъюгированной вакцины Хиб с последующим введением первой дозы вакцины ХАВРИКС через один месяц (n = 132); или 3-я группа) только вакцины ХАВРИКС (n = 135). Все участники через 6–9 месяцев после введения первой дозы получили вторую дозу только вакцины ХАВРИКС. Среди участников во всех группах суммарно 53 % были мужчинами, 64 % пациентов относились к европеоидной расе, 12 % – к негроидной расе, 6 % были латиноамериканцами и 18 % – представителями других расовых/ этнических групп.

Признаков снижения выработки антител в ответ на введение дифтерийного и столбнячного анатоксинов (доля участников с уровнем антител $\geq 0,1$ мМЕ/мл к каждому антигену), коклюшных антигенов (доля участников с серологическим ответом, концентрация антител ≥ 5 ЕД ИФА/мл у серонегативных лиц или концентрация антител после вакцинации, в ≥ 2 раза превышающая концентрацию антител до вакцинации у серопозитивных участников, и СГТ), или вакцины Хиб (доля пациентов с уровнем антител ≥ 1 мкг/мл к полирибозилрибитолфосфату, PRP) при введении вакцины ХАВРИКС одновременно с вакциной ИНФАНРИКС и конъюгированной вакциной Хиб (группа 1) по сравнению с одновременным введением вакцины ИНФАНРИКС и конъюгированной вакцины Хиб (группа 2), не отмечали.

Одновременное введение с конъюгированной 7-валентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции (исследование NAV 220)

В этом многоцентровом исследовании в США 433 ребенка в возрасте 15 месяцев были рандомизированы для получения вакцины ХАВРИКС в сочетании с вакциной ПКВ-7

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

(n = 137) – группа 1); только вакцины ХАВРИКС (n = 147) – группа 2); или только вакцины ПКВ-7 (n = 149) с последующим введением первой дозы вакцины ХАВРИКС через один месяц – группа 3). Все пациенты через 6–9 месяцев после введения первой дозы получили вторую дозу вакцины ХАВРИКС. Среди пациентов во всех группах суммарно 53 % составляли женщины; 61 % участников относились к европеоидной расе, 16 % были латиноамериканцами, 15 % относились к негроидной расе, и 8 % являлись представителями других расовых/ этнических групп. Признаков снижения выработки антител в ответ на введение вакцины ПКВ-7 (СГК на каждый серотип) при одновременном введении вакцины ХАВРИКС и вакцины ПКВ-7 (группа 1) по сравнению с введением только вакцины ПКВ-7 (группа 3) не отмечали.

Одновременное введение вакцин для профилактики КПК и ветряной оспы (исследование NAV 231)

В многоцентровом исследовании в США признаков влияния на иммунный ответ при введении вакцин против КПК и ветряной оспы (доля участников с заранее заданными уровнями сероконверсии/ серологического ответа) в возрасте 15 месяцев одновременно с вакциной ХАВРИКС, по сравнению с ответом на введение вакцин против КПК и ветряной оспы без вакцины ХАВРИКС не отмечали [Центры по контролю и профилактике заболеваний. Профилактика гепатита А посредством активной или пассивной иммунизации: рекомендации Консультативного комитета по проблемам вакцинации (ACIP). MMWR 2006;55(RR-7):1-23.].

2.2.3 Обоснование исследования

Гепатит А – заболевание, которое можно предотвратить введением вакцин. Универсальные программы вакцинации детей могут быть полезны в регионах с переходом степени эндемичности от высокой к средней. Вакцинация однократной дозой для профилактики гепатита А была внедрена в некоторых странах, и ее эффективность была доказана. Однако для понимания ее эффективности на уровне популяции требуется большее количество данных из разных регионов. Универсальная однократная вакцинация детей старше 3 лет проводится с августа 2012 года в Республике Тыва, наиболее пораженном гепатитом А регионе Российской Федерации с уровнем заболеваемости, в 10-15 раз превышающем средние показатели частоты заболевания в стране. Вакцинированное с августа 2012 года население в Республике Тыва представляет идеальные условия для проведения настоящего исследования, поскольку оно включает достаточные по размеру когорты детей, получивших обе дозы вакцины Хаврикс, а также детей, получивших одну дозу этой вакцины. В этой популяции представлен достаточный временной интервал для оценки долгосрочной устойчивости антител, так как дети были вакцинированы приблизительно 8 лет назад. Это исследование представляет собой неинтервенционное наблюдательное исследование. Существующие данные по иммунологической и эпидемиологической эффективности однократной вакцинации для профилактики гепатита А были получены в Латинской Америке, и на сегодняшний день данные по России/ странам бывшего СНГ отсутствуют [Kyuregyan K.K. 2018].

Неинтервенционные исследования лекарственных препаратов – это исследования, которые проводят для оценки безопасности, переносимости и эффективности представленных на рынке лекарственных препаратов, используемых в клинической практике, т.е. в естественных условиях, при которых выбор лекарственных средств осуществляют в соответствии с утвержденным разрешением на их применение и современными стандартами клинической практики. Таким образом, эти исследования являются более репрезентативными для общей популяции, чем РКИ, и они позволяют лучше оценить

исходное прогностическое распределение пациентов, а эффективность лечения (но не результативность) может даже выявить новые наблюдения для проверки гипотез.

2.3 Предмет исследования

Универсальная однократная вакцинация детей для профилактики гепатита А обеспечивает длительный защитный иммунитет, приводит к быстрому снижению заболеваемости среди вакцинированных лиц и в общей популяции, а также к значительному снижению или даже прекращению циркуляции ВГА. Последнее выражается в снижении или даже отсутствии обнаруживаемой РНК ВГА в сточных водах. Чтобы опровергнуть гипотезу о том, что вакцинация в эндемичном регионе Республики Тыва приводит к сопоставимым результатам, в этом исследовании будут оценивать три ключевых параметра: во-первых, распространенность защитных уровней антител к ВГА в вакцинированной популяции через девять и одиннадцать лет после однократной иммунизации. Во-вторых, влияние вакцинации на зарегистрированную частоту возникновения гепатита А в исследуемом регионе в популяциях вакцинированных и невакцинированных лиц. В-третьих, циркуляцию ВГА в исследуемом регионе после проведения всеобщей вакцинации детей однократной дозой по результатам мониторинга РНК ВГА в сточных водах столицы региона (Кызыл).

2.4 Краткое изложение известных и возможных рисков и пользы для человека, если таковые имеются

2.4.1 Оценка рисков

Риски, связанные с взятием образцов крови (например, боль в месте забора крови, гематома или тромб, вазовагальная реакция, обморок или потеря сознания), можно снизить с помощью следующих передовых методов, перечисленных в [руководствах ВОЗ] по взятию образцов крови (2010 г.). Некоторые примеры представлены в таблице ниже.

Важный потенциальный/ Выявленный риск	Данные/ обоснование риска	Стратегия снижения риска
Процедуры исследования		
Процедура исследования: взятие образцов крови	Боль в месте забора крови	<ul style="list-style-type: none">• Образцы крови должен брать хорошо подготовленный сотрудник• Применение иглы меньшего диаметра, чем вена
	Гематома или тромб	<ul style="list-style-type: none">• Введение иглы в кровеносный сосуд под углом 30 или менее градусов• Применение иглы меньшего диаметра, чем диаметр вены• Нажатие на место пункции в течение 3-5 минут после взятия образца крови, при этом рука пациента должна быть выпрямлена

	Вазовагальная реакция, обморок, потеря сознания	<ul style="list-style-type: none">• Гидратация пациента, измерение артериального давления для выявления постуральных изменений при обезвоживании• Уменьшение тревожности• Уложить пациента, если он выражает беспокойство• Обеспечить аудиовизуальное отвлечение внимания
--	---	--

2.4.2 Оценка пользы

Большинство людей, вакцинированных для профилактики гепатита А, защищены от этого заболевания. Принимая участие в этом исследовании, пациент будет осведомлен о его/ее уровнях антител к вирусу гепатита А. Если участник не защищен, ему может быть предложена вакцинация для профилактики гепатита А в соответствии со стандартной практикой в Республике Тыва (Российская Федерация). Это исследование предоставит информацию о продолжительности защиты от инфекции гепатита А, которую обеспечивает вакцина Хаврикс.

2.4.3 Общие выводы по соотношению "польза-риск"

Принимая во внимание меры, принятые для минимизации риска для лиц, участвующих в этом исследовании, выявленные возможные или идентифицированные риски обоснованы возможной пользой, которая будет предоставлена участникам исследования.

2.5 Регуляторные требования, которые необходимо учитывать при проведении исследования

Исследование будут проводить в соответствии с протоколом, правилами GCP и применимыми регуляторными требованиями.

2.6 Описание исследуемой популяции

В исследуемую популяцию будут включены дети, однократно вакцинированные для профилактики гепатита А с августа 2012 г. в эндемичном регионе исследования – Республике Тыва (Российская Федерация). В текущем исследовании дети и подростки, которым в 2012 году было от 3 до 8 лет (когорты участников с датой рождения с 2004 по 2009 гг.), будут набраны для исследования сывороточных антител к ВГА. Будут включены когорты городского и сельского населения с общим количеством участников, составляющим 1000 детей и подростков.

2.7 Ссылки на литературу и данные, имеющие отношение к исследованию и представляющие основу для его проведения

1. Souto FJD, de Brito WI, Fontes CJF. Влияние стратегии универсальной массовой однократной вакцинации для профилактики гепатита А в Бразилии (Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil). *Vaccine*. 2019 Feb 4;37(6):771-775. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.054.
2. Brito WI, Alves-Junior ER, Oliveira RM, Souto FJD. Первоначальная оценка всеобщей иммунизации однократной дозой против вируса гепатита А в Центральной Бразилии (Initial evaluation of universal immunization with a single dose against hepatitis A virus

- in Central Brazil). *Braz J Infect Dis*. 2018 May – Jun;22(3):166-170. doi: 10.1016/j.bjid.2018.04.001.
3. Espul C, Benedetti L, Linares M, et al. Семилетнее наблюдение за иммунным ответом после введения одной или двух доз инактивированной вакцины для профилактики гепатита А в возрасте 1 года в провинции Мендоса в Аргентине (Seven-year follow-up of the immune response after one or 2 doses of inactivated hepatitis A vaccine given at 1 year of age in the Mendoza Province of Argentina). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(11):2707–2712. doi:10.1080/21645515.2017.1358326
 4. Mayorga O, Bühler S, Jaeger VK, Bally S, Hatz C, Frösner G, Protzer U, Van Damme P, Egger M, Herzog C. Иммунизация однократной дозой вакцины для профилактики гепатита А: 7,5-летнее наблюдательное основное исследование у детей в Никарагуа для оценки эффективности защиты и гуморального ответа в виде иммунологической памяти (7.5-Year Observational Pilot Study in Nicaraguan Children to Assess Protective Effectiveness and Humoral Immune Memory Response) *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 214, Issue 10, 15 November 2016, Pages 1498–1506, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw411>
 5. Urueña A, González JE, Rearte A, Pérez Carrega ME, Calli R, Pagani MF, Uboldi A, Vicentín R, Caglio P, Cañero-Velasco MC, Gentile A, Ramonet M, Vizzotti C. Универсальная иммунизация однократной дозой вакцины для профилактики гепатита А среди детей в возрасте одного года в Аргентине: высокая распространенность защитных антител в течение 9 лет после вакцинации (Single-dose Universal Hepatitis A Immunization in One-year-old Children in Argentina: High Prevalence of Protective Antibodies up to 9 Years After Vaccination). *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec;35(12):1339-1342.
 6. Vizzotti C, González J, Rearte A, Urueña A, Pérez Carrega M, Calli R, Gentile A, Uboldi A, Ramonet M, Cañero-Velasco M, Diosque M. Универсальная иммунизация однократной дозой вакцины для профилактики гепатита А в Аргентине: низкая циркуляция вирусов и высокая устойчивость защитных антител до 4 лет (Single-Dose Universal Hepatitis A Immunization in Argentina: Low Viral Circulation and High Persistence of Protective Antibodies Up to 4 Years). *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 Dec;4(4):e62-7. doi: 10.1093/jpids/piu068.
 7. Theeten, Heidi, et al. «Долгосрочная устойчивость антител после введения 2 доз вакцины Хаврикс™ (инактивированной вакцины для профилактики гепатита А): данные наблюдений за 20 лет и долгосрочные прогнозы, основанные на моделях» ("Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix™ (inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions"). *Vaccine* 33.42 (2015): 5723-5727.
 8. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Профилактика гепатита А посредством активной или пассивной иммунизации: рекомендации Консультативного комитета по проблемам вакцинации (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR-7):1-23
 9. Kyuregyan K.K. Универсальная однократная вакцинация для профилактики гепатита А у детей в регионах со средней эндемичностью (Universal single-dose vaccination against hepatitis A in children in region with intermediate endemicity). Thesis at "Perspective technologies in vaccination and immunotherapy", Moscow October, 6, 2018

3 ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Цель

Основная цель исследования состоит в оценке долгосрочной иммуногенности однократной вакцинации для профилактики гепатита А у детей через 9-11 лет после проведения.

3.2 Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
Первичные	
Оценить распространенность защитных уровней IgG против ВГА (≥ 20 мМЕ/мл) и среднюю концентрацию IgG против ВГА после введения однократной дозы вакцины для профилактики гепатита А у детей через 9 и 11 лет после вакцинации в когорте новорожденных 2004-2009 гг.	Распространенность защитных уровней IgG против ВГА (≥ 20 мМЕ/мл) и СГК после иммунизации однократной дозой вакцины для профилактики гепатита А у детей через 9 и 11 лет после проведения вакцинации в когорте участников, родившихся в период с 2004 по 2009 гг.
Вторичные	
1. Оценить долю вакцинированных лиц, контактировавших с ВГА (на основании патологически высоких уровней IgG против ВГА > 6000 МЕ/л).	1. Доля вакцинированных лиц, контактировавших с ВГА (на основании патологически высоких уровней IgG против ВГА > 6000 МЕ/л).
2. Оценить долю детей с отсутствием защитных антител к ВГА, которым необходима повторная иммунизация через 9-11 лет после введения одной дозы вакцины для профилактики гепатита А.	2. Доля случаев возникновения потребности в повторной иммунизации среди детей, получивших однократную дозу вакцины для профилактики гепатита А 9-11 лет назад.
Поисковые	
1. Оценить зарегистрированные ежегодные показатели частоты возникновения гепатита А у детей в возрасте до 15 лет и в общей популяции в исследуемом регионе после программы однократной вакцинации детей (2013-2022 годы) по сравнению с периодом до вакцинации (2004-2012 годы).	1. Изменение показателей частоты возникновения гепатита А у детей в возрасте до 15 лет и в общей популяции в исследуемом регионе после программы однократной вакцинации детей (2013-2022 гг.) по сравнению с периодом до вакцинации (2004–2012 гг.).
2. Проанализировать все случаи возникновения гепатита А, выявленные в Республике Тыва после реализации программы вакцинации (2013-2023 годы).	2. Количество всех случаев гепатита А, зарегистрированных в Республике Тыва после реализации программы вакцинации (2013-2023 гг.).
3. Оценить циркуляцию ВГА после проведения всеобщей вакцинации детей однократной дозой путем мониторинга уровня РНК ВГА в городских сточных водах.	3. Доля положительных результатов анализа образцов сточных вод в городе на наличие РНК ВГА в любой момент времени (например, каждые 3 месяца в течение всего периода исследования).

<p>4. Проанализировать данные о генетическом разнообразии ВГА в исследуемом регионе. Определить текущие штаммы ВГА (при их наличии), циркулирующие в Республике Тыва, с помощью филогенетического анализа последовательностей вирусного генома из сточных вод.</p>	<p>4. Доля обнаруженных штаммов ВГА, циркулирующих в Республике Тыва, которые относятся к местным эндемическим штаммам, отмеченным в периоде после вакцинации, по данным филогенетического анализа последовательностей вирусного генома штаммов, полученных из сточных вод.</p>
--	---

4 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Описание дизайна исследований



Рисунок 1. Схема исследования

Планируется, что проспективное одноцентровое наблюдательное исследование продлится приблизительно 36 месяцев. Будут определены защитные уровни IgG к ВГА (≥ 20 МЕ/л) у детей после введения одной дозы вакцины для профилактики гепатита А в эндемичном регионе. Наблюдение будут проводить в двух когортах в зависимости от временной точки:

Когорта 1 (n = 500)	Через 9 лет после вакцинации
Когорта 2 (n = 500)	Через 11 лет после вакцинации

Планируется, что в общей сложности в исследование будут включены приблизительно 1000 участников. Все результаты будут проанализированы в 2 группах в зависимости от местонахождения участника исследования.

Группа А	Городское население
Группа В	Сельское население

Данные об уровнях защитных антител, определенных через период времени от девяти до одиннадцати лет после вакцинации, будут проанализированы в сравнении с данными об

**Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.**

уровнях антител к ВГА через один месяц, один год и пять лет после проведения вакцинации однократной дозой, полученными исследователем ранее. При исследовании сыворотки крови лиц, отобранных на основании того же протокола и тех же критериев включения/исключения, что и в текущем проекте, были получены данные по иммуногенности в течение одно- и пятилетнего периода. Исследование финансируется грантом Российского научного фонда (ID-20-15-00148), и протокол исследования был одобрен Российским научным фондом.

Также будет определена доля вакцинированных лиц, контактировавших с ВГА (на основании патологически высоких уровней IgG против ВГА > 6000 МЕ/л). Уровни IgG против ВГА > 6000 МЕ/л были выбраны в качестве порогового значения для патологически высоких уровней антител по следующим причинам. Во-первых, опубликованные данные показывают, что СГТ после однократной вакцинации находятся в диапазоне 90–180 МЕ/л [Espul et al., 2015; Ugueña et al., 2016]. В проведенном в Аргентине исследовании по оценке иммуногенности в течение 9-летнего периода после однократного введения вакцины в нескольких образцах отмечали уровень антител к ВГА > 30 000 МЕ/л. Авторы считают, что эти образцы являются результатом естественного воздействия ВГА после вакцинации [Ugueña et al., 2016]. Данные о противоположном влиянии вакцинации после естественного инфицирования ВГА на уровни антител к ВГА ограничены. Но, учитывая данные об ограниченной иммуногенности вакцины у новорожденных с материнскими антителами к ВГА [Letson et al., 2004], вакцинация лиц, подвергшихся воздействию ВГА, не должна приводить к выраженному увеличению титров антител к ВГА.

Для определения антител к ВГА будут применять иммуноанализ Elecsys® Anti-HAV с верхним пределом диапазона количественного определения > 60 МЕ/л. Все образцы с титрами антител к ВГА выше этого предела будут разбавлены, повторно исследованы, и конечные концентрации будут получены путем умножения результата на коэффициент разбавления. Таким образом, выбранное пороговое значение для патологически высоких уровней антител составляет > 6000 МЕ/л, т.е. образцы с уровнем антител выше предела количественного определения получают при разведении 1:100.

Информация об эпидемиологической эффективности введения однократной дозы вакцины для профилактики гепатита А будет получена на основании анализа ежегодных показателей частоты возникновения гепатита А в Республике Тыва в 2013-2023 гг. в сравнении с периодом до вакцинации (2001-2012 гг.) в общей популяции и среди детей младше 15 лет.

Мониторинг уровня РНК ВГА в сточных водах столицы Республики Тыва (г. Кызыл) будут проводить с интервалом в 3 месяца в течение исследуемого периода (2021-2023 гг.). Для каждого образца с положительным результатом анализа на ВГА последовательности участка соединения VP1/2A вирусного генома будут амплифицированы и секвенированы. Для оценки возможных изменений в циркулирующих штаммах в Республике Тыва филогенетический анализ будет выполнен с использованием набора последовательностей ВГА, полученных в этом регионе в периоде до вакцинации (2004-2012 гг.), и набора последовательностей ВГА со всей России.

Подробный график исследовательской деятельности представлен на рисунке 2.

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

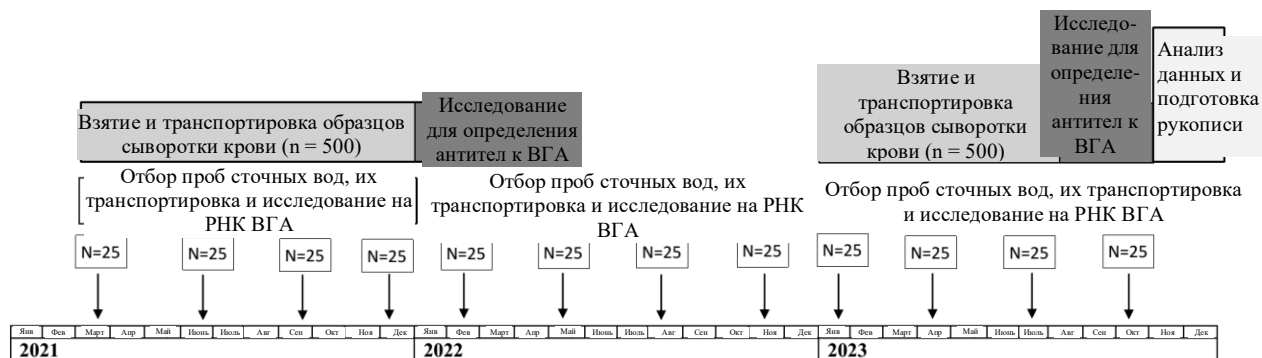


Рисунок 2. График получения образцов и проведения испытаний во время исследования. N обозначает количество образцов.

4.1.1 Процедуры исследования

Перечень процедур исследования

Форма информированного согласия ¹
Оценка критериев включения/ исключения
Сбор данных анамнеза, включая сведения о гепатите А/ вакцинации
Клинические процедуры/ оценки
Демографические данные (дата рождения, пол, географическое происхождение, проживание в городе или сельской местности)
Взятие образцов крови для определения антител ³
Образцы сточных вод ⁴
<ol style="list-style-type: none"> 1. До проведения любых процедур, связанных с исследованием, должна быть получена форма информированного согласия; 2. Данные о подтвержденных случаях острого гепатита А, выявленных после вакцинации; 3. У взрослых и подростков будут получены образцы крови объемом 8 мл и у детей в возрасте до 15 лет – объемом 3 мл; 4. Образцы сточных вод будут взяты для оценки циркуляции РНК ВГА в исследуемом регионе после всеобщей однократной вакцинации детей.

Регистрация участников в индивидуальном журнале скрининга

В этом журнале будут зарегистрированы все лица, приглашенные для участия в исследовании (в том числе лица, не соответствующие критериям включения). Этот журнал требуется заполнять только в исследовательских центрах для справочной информации.

Информированное согласие

Прежде чем принять участие в исследовании необходимо получить подписанное информированное согласие родителя(-ей)/ законного(-ых) представителя(-ей) пациента. Для участников в возрасте от 14 до 18 лет (т.е. несовершеннолетних) в дополнение к подписанному информированному согласию его/ ее родителя(-ей)/ законного(-ых) представителя(-ей) должно быть получено подписанное информированное согласие в соответствии с местными правилами и требованиями.

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

Проверка критериев включения и исключения из исследования

Перед регистрацией проверьте все применимые критерии включения и исключения, как описано в разделах 5.

Присвоение номера участникам исследования

Номера участников последовательно присвоят лицам, которые будут включены в исследование, в соответствии с диапазоном номеров участников, предназначенным для каждого исследовательского центра.

Будут включены 2 когорты участников: 500 человек будут зачислены в когорту 1 и 500 человек – в когорту 2. Лицо, принимавшее участие в исследовании в когорте 9-го года (когорта 1), может быть включено в когорту 11-го года (когорта 2). В этом случае это лицо не будет связано со своим предыдущим участием, и ему будет присвоен новый номер участника.

Сбор социально-демографических данных

Регистрация демографических данных, таких как дата рождения, пол, географическое происхождение, проживание в городе или сельской местности, в ЭИРК участника.

Регистрация данных из анамнеза, включая сведения о гепатите А или вакцинации для профилактики его возникновения

Регистрация любых предшествующих анамнестических данных о возникновении гепатита А или вакцинации. Статус вакцинации будут оценивать на основании анализа индивидуальных карт вакцинации – формы № 63. Этот документ заводят для каждого ребенка при первом посещении детской поликлиники; он постоянно пополняется и хранится в детской поликлинике. Эта форма содержит данные обо всех сделанных вакцинациях (возраст при проведении вакцинации, доза, серия и наименование вакцины).

Взятие образцов крови для определения антител

Для определения антител к ВГА при каждом серологическом обследовании у взрослых и подростков будут забирать около 8 мл крови, а у детей младше 15 лет – по 3 мл крови. Все количественные анализы для IgG к ВГА будут проводить с использованием представленных на рынке наборов для ИФА, лицензированных для диагностики *in vitro*, и результаты будут представлять в МЕ/л.

Данные о частоте заболевания

Данные о ежегодных показателях частоты возникновения гепатита А будут получены из базы данных Федеральной службы России по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Показатели частоты заболевания, зарегистрированные в Тыве в 2013-2023 гг., будут сравнивать с показателями частоты, отмеченными в периоде до вакцинации, для всей популяции и для детей в возрасте до 15 лет, так как система эпидемиологического надзора России предоставляет данные о частоте возникновения заболевания по трем категориям: общая популяция, дети до 15 лет и дети до 18 лет.

Подтвержденные случаи гепатита А, зарегистрированные после 2012 года, будут исследовать ретроспективно с использованием базы данных регионального управления Роспотребнадзора Республики Тыва. Критерии для случаев гепатита А будут следующими: (а) положительные результаты анализа на наличие IgM против ВГА и (б) желтуха и/или повышение активности ферментов печени с острым началом. Ретроспективный анализ будет включать демографические данные, анамнестические данные о вакцинации для

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

профилактики гепатита А, клинические данные и факторы риска инфицирования, включая контакты с инфицированными пациентами и поездки за пределы региона.

Образцы сточных вод

Данные о циркуляции ВГА после проведения всеобщей однократной вакцинации детей на основании мониторинга уровня РНК ВГА в сточных водах.

Мониторинг уровня РНК ВГА в сточных водах столицы Республики Тыва (г. Кызыл) будут проводить с интервалом в 3 месяца в течение периода исследования (2020-2022 гг.). Для каждого образца с положительным результатом анализа на ВГА будут амплифицированы и секвенированы последовательности участка VP1/2A вирусного генома. Для оценки возможных изменений в циркулирующих штаммах в Республике Тыва филогенетический анализ будет выполнен с использованием набора последовательностей ВГА, полученных в этом регионе в периоде до вакцинации (2004-2012 гг.), и набора последовательностей ВГА со всей России.

4.1.2 Рандомизация

Не применимо.

4.1.3 Маскирование данных

Не применимо.

4.2 Ожидаемая продолжительность участия в исследовании, а также описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая последующие наблюдения, если таковые имеются

Это исследование включает только один визит исследования для каждого участника. Однако, поскольку исследование включает еще две независимые временные точки (год 9 и год 11) лицо, принимавшее участие в когорте 9-го года, может быть включено в когорту 11-го года. В этом случае это лицо будет включено в качестве нового участника без какой-либо взаимосвязи с участием в опросе 9-го года. Общая продолжительность исследования составляет примерно 30 месяцев.

5 ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Критерии включения участников

Отклонения от критериев включения не допускаются, поскольку они могут представлять собой потенциальную угрозу научной целостности исследования, соответствию регуляторным требованиям или безопасности участников. Поэтому соблюдение критериев, предусмотренных в протоколе, является обязательным.

Для участия в исследовании лицо должно соответствовать следующим критериям включения:

- Участники, родитель(-ли)/ законный(-ые) представитель(-ли) которых, по мнению исследователя, могут и будут соблюдать требования протокола.
- От участника или родителя(-ей)/ законного(-ых) представителя(-ей) участника(-ов) было получено письменное информированное согласие/ разрешение.
- Дети, получившие 1 дозу вакцины Хаврикс, внедренной в Республике Тыва в августе 2012 года, с доступными данными о вакцинации для профилактики ВГА.
- Отклонение временной точки не более чем на 6 месяцев для каждой когорты (а именно, для 1-й когорты (9-летняя когорты) время между датой вакцинации и датой взятия образцов крови должно составлять от 8,5 до 9,5 лет; для 2-й когорты (11-

летняя когорта) время между датой вакцинации и датой получения образцов крови должно составлять от 10,5 до 11,5 лет).

5.2 Критерии исключения участников

Участник не будет включен в исследование при наличии любого из следующих критериев:

- Дети, находящиеся под опекой
Дети, находящиеся под опекой (ДПО) – это дети, которые находятся под контролем или защитой агентства, организации, учреждения или юридического лица по решению суда, правительства или государственного органа, действующих в соответствии с полномочиями, предоставленными им законом или нормативным актом. Определение ДПО может включать детей, находящихся на попечении приемных родителей или проживающих в социальном учреждении или в интернате, при условии, что такая организация подпадает под определение, приведенное выше. Определение ДПО не относится к усыновленным детям или детям, которым назначен законный опекун.
- Участники, получившие 2 дозы вакцины
Возможно, что часть участников в исследовании могут быть вакцинированы не однократной дозой, а двумя дозами вакцины. Чтобы устранить это потенциальное ограничение дизайна исследования, от каждого участника исследования или его/ее законного представителя будет собрана информация о количестве полученных доз вакцины. В исследование будут включены образцы сыворотки крови только тех участников, которые подтвердили, что получили одну дозу вакцины.
- Участники с указанием в анамнезе на введение вакцины для профилактики гепатита А, кроме вакцины Хаврикс.
- Участники с указанием в анамнезе на инфицирование гепатитом А до вакцинации.

6 ЛЕЧЕНИЕ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1 Лечение, которое будет назначено

Никаких вмешательств, за исключением однократного взятия образца крови, не запланировано. Взятие образца крови будет выполнять обученная медсестра в оборудованном и лицензированном процедурном кабинете для забора образцов крови по стандартной процедуре. Все образцы сыворотки крови будут хранить, транспортировать и обрабатывать так же, как и при наличии риска передачи возбудителей инфекционных заболеваний, в соответствии с федеральными нормативными требованиями.

6.2 Лекарственные препараты/ лечение (включая препараты для неотложной помощи), разрешенные и запрещенные до и/ или во время исследования

Вакцинация для профилактики гепатита А, кроме предусмотренной Протоколом, запрещена.

7 СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

7.1 Описание используемых статистических методов

Все статистические анализы будут выполняться с использованием системы статистического анализа версии 9.2 или более поздней. Все анализы будут подробно описаны в плане статистического анализа (ПСА).

Средние геометрические концентрации IgG к ВГА будут рассчитаны для всех образцов сыворотки крови, полученных в каждый момент времени. Для всех анализов (исследовательская оценка различий между группами) соотношение СГК и его 95 % ДИ

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

будут вычислять с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA) на основании \log_{10} -преобразованной концентрации с группой и местом проживания в качестве фиксированных эффектов в модели.

Статистический анализ включает оценку значимости различий средних значений между группами и когортами (в разные моменты времени исследования) с использованием точного критерия Фишера и распределения хи-квадрата с поправкой Йетса (порог значимости $p < 0,05$).

Все анализы будут описательными с целью представления характеристик иммуногенности в пределах групп и между группами и когортами исследования.

7.2 Количество участников, запланированное для включения в исследование

В каждой временной точке (9 лет и 11 лет) целевой размер выборки для оценки уровня IgG к ВГА будет составлять 500 участников. Размер выборки в популяции был рассчитан с использованием расчета величины эффекта (Sullivan, Feinn, 2012) с уровнем значимости 5 % и мощностью 99 %. Минимальный размер выборки был рассчитан как 470 (расчет показан ниже) для обеих когорт, а затем округлен до 500.

d Коэна = -0,28 (95 % ДИ [-0,42, -0,15])

> мощность: мощность t критерия (мощность=0,99, $d=0,28$, уровень значимости = 0,05)

Расчет мощности t критерия по двум выборкам

$n = 469,6482$

$d = 0,28$

уровень значимости = 0,05

мощность = 0,99

альтернатива = двусторонняя оценка

Размер выборки был рассчитан по формуле d Коэна, так как у нас уже имеются две когорты (1 год и 5 лет после вакцинации, и для каждой из этих когорт представлены средние значения СГТ). Используя величину эффекта, мы можем узнать, значительно ли снижается уровень антител с течением времени (в данном случае через 5, 9 и 11 лет). Мы предполагаем, что через 9 и 11 лет после вакцинации уровни обнаружения антител и СГТ значительно не уменьшатся по сравнению с периодом времени через 5 лет после вакцинации (это наша нулевая гипотеза). Соответственно, величина эффекта останется примерно на том же уровне, и для приблизительной оценки необходимой нам выборки рассчитанная величина эффекта соответствует дизайну исследования. Статистическая мощность в нашем исследовании – это вероятность обнаружения статистически значимого эффекта, если он существует. В нашем случае статистически значимым эффектом является наличие антител. Для обнаружения антител на предыдущих этапах и в запланированном исследовании мы будем использовать тот же коммерческий набор, который использовали в предыдущих когортах (тест Elecsys® Anti-NAV компании Рош). Для этого теста заявлена 100 % точность метода обнаружения антител после вакцинации (https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K100903.pdf). Учитывая погрешность от серии к серии, мы приняли мощность, равную 99 %. В целом воспроизводимость результатов для этого набора заявлена на уровне не менее 98 %. Таким образом, мощность в расчете по формуле d Коэна была принята за 99 %.

7.3 Уровень значимости, который будут применять

Распространенность защитных уровней IgG к ВГА (≥ 20 мМЕ/мл) при иммунизации однократной дозой вакцины для профилактики гепатита А у детей через 9 и 11 лет после вакцинации во всей исследуемой популяции (процент участников с уровнем IgG к ВГА ≥ 20 МЕ/л) будет рассчитана с 95 % доверительным интервалом (ДИ) с использованием точного биномиального метода Пирсона.

7.4 Анализ демографических/ исходных характеристик

Для каждой когорты:

- Демографические характеристики, такие как возраст во время визита исследования, пол, географическое происхождение, проживание участвующих в исследовании лиц в городе или в сельской местности, будут представлены в таблице.
- Средний возраст (с диапазоном и стандартным отклонением), а также доли мужчин и женщин будут рассчитаны и представлены для каждой когорты для группы и в целом.

7.5 Производные и преобразованные данные

Возраст на момент включения в исследование будут рассчитывать как разницу между датой включения [дата, когда ФИС была подписана родителем(-ями)/ законным(-ыми) представителем(-ями)] и датой рождения. Возраст будет указан в годах.

В отношении конкретного участника и определенного показателя иммуногенности отсутствующие или не подлежащие оценке данные измерений заменять не будут. Следовательно, из анализа будут исключены участники с отсутствующими или не поддающимися оценке измерениями.

Расчеты выполняют путем обратного логарифмического преобразования среднего значения логарифмически преобразованных величин концентрации. Концентрациям антител ниже порогового значения по методу количественного определения будет присвоено условное значение, равное половине порогового значения для расчета значения СГК.

Участник с отрицательным результатом серологического исследования – это участник, у которого концентрация антител ниже порогового значения. Участник с положительным результатом серологического исследования – это участник, у которого концентрация антител превышает или равна пороговому значению анализа. Пороговое значение определяют при уровнях IgG против ВГС ≥ 20 мМЕ/мл.

7.6 Процедуры сообщения о любом(-ых) отклонении(-ях) от первоначального статистического плана

Любые отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в окончательном отчете, если это необходимо.

8 КОНТРОЛЬ И ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА

8.1 Мониторинговые визиты в исследовательский центр

Для гарантии соблюдения всех аспектов протокола во время исследования периодически будут осуществляться мониторинговые визиты в исследовательский центр. Первичные документы будут изучены для верификации данных, занесенных в (э)ИРК. Первичные документы определяют как оригинальные документы, данные и записи. Исследователь и исследовательский центр гарантируют предоставление доступа к оригинальным документам спонсору или его уполномоченному представителю (клинической

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

исследовательской организации), а также Независимому этическому комитету (НЭК) или Экспертному совету организации (ЭСО).

Все аспекты исследования и его документация будут подлежать рассмотрению спонсором или его уполномоченным представителем (при условии, что маскирование не будет поставлено под угрозу), включая, помимо прочего, папку исследователя, исследуемый лекарственный препарат, медицинские записи пациентов, документацию об информированном согласии, документацию о получении разрешения на использование личной медицинской информации (если она отделена от форм информированного согласия), а также проверку (э)ИРК и связанных с ними первичных документов.

8.2 Отклонения от протокола

Исследователь не должен отклоняться от протокола, за исключением случаев, когда это необходимо для устранения непосредственной опасности для участников исследования. В случае возникновения других непредвиденных обстоятельств, которые потребуют отклонения от процедур, указанных в протоколе, исследователь должен проконсультироваться со спонсором или его уполномоченным представителем для определения соответствующего плана действий. Отклонений от критериев включения или исключения быть не должно.

В исследовательском центре должны быть документированы все отклонения от протокола в первичных документах участника исследования. В случае значительного отклонения исследовательский центр должен уведомить спонсора или его уполномоченного представителя.

9 ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Это исследование будет проводить в соответствии с этическими принципами, основанными на Хельсинкской декларации. Протокол исследования и любые последующие поправки будут представлены в Независимый этический комитет (НЭК). Исследование будет проводить в соответствии с протоколом, правилами GCP и применимыми регуляторными требованиями.

Подача заявки в регуляторные органы или представление заявки на утверждение регуляторными органами будет сделано спонсором в соответствии с требованиями национального законодательства.

9.1 Утверждение ЭСО и/или НЭК

ЭСО и НЭК должны быть созданы в соответствии с применимыми федеральными/местными требованиями для каждого участвующего региона.

Спонсор или уполномоченный им представитель предоставит соответствующие документы для подачи в соответствующий ЭСО или НЭК для рассмотрения и утверждения протокола. Протокол, брошюра исследователя, копия формы информированного согласия и, если применимо, материалы по подбору персонала и/или рекламные объявления и другие документы, требуемые всеми применимыми законами и регуляторными актами, должны быть представлены для утверждения в центральный или местный ЭСО или НЭК. До начала исследования (т.е. перед отправкой лекарственного препарата, поставляемого спонсором, или перед проведением скрининговых мероприятий для конкретного исследования) письменное утверждение ЭСО или НЭК протокола и информированного согласия участника исследования должно быть получено и предоставлено спонсору или уполномоченному им представителю. В утверждении ЭСО или НЭК должно быть указано исследование с точным названием протокола, номера и даты версии. Также требуется

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-HAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

идентификация версий других рассмотренных документов (например, формы информированного согласия) с указанием даты утверждения. Спонсор отправит лекарственный препарат сразу же после подтверждения соответствия регуляторной документации исследовательского центра и, когда это применимо, спонсор получит разрешение на начало исследования от компетентного органа. Действия, предусмотренные протоколом, включая скрининг, не могут проводиться до тех пор, пока исследовательский центр не получит лекарственный препарат.

Исследовательские центры должны соответствовать всем требованиям, установленным соответствующим ЭСО или НЭК.

9.2 Информация об участнике исследования, информированное согласие и утверждение участника

Письменные документы о согласии будут включать элементы информированного согласия, как описано в Хельсинкской декларации и Рекомендациях ICH по GCP, и будут соответствовать всем применимым законам и нормативным актам. Форма информированного согласия, форма утверждения участника (если применимо) и информационный листок участника (если применимо) описывают запланированное и разрешенное использование, передачу и раскрытие личной и медицинской информации участника в целях проведения исследования. Форма информированного согласия и информационный листок участника (если применимо) дополнительно разъясняют характер исследования, его цели, потенциальные риски и преимущества, а также дату получения информированного согласия. В форме информированного согласия будут подробно изложены требования участника и тот факт, что он (она) может отказаться от участия в любое время без объяснения причин и без ущерба в получении медицинской помощи в дальнейшем.

Исследователь несет ответственность за подготовку, содержание и утверждение ЭСО или НЭК формы информированного согласия и, если применимо, формы утверждения пациента. Перед использованием форма информированного согласия, форма утверждения (если применимо) и информационный листок участника (если применимо) должны быть одобрены ЭСО или НЭК, а также спонсором.

Форма информированного согласия, форма утверждения (если применимо) и информационный листок участника (если применимо) должны быть написаны на языке, полностью понятном предполагаемому участнику. Исследователь несет ответственность за подробное разъяснение участнику пунктов в форме информированного согласия, форме утверждения (если применимо) и информационном листке участника (если применимо). Информация должна предоставляться как в устной, так и в письменной форме, когда это возможно, и в порядке, который ЭСО или НЭК сочтет целесообразным. В случае, если участник не способен предоставить адекватное письменное информированное согласие, его законный представитель может предоставить такое согласие участнику в соответствии с применимыми законами и регуляторными требованиями.

Участнику исследования или его законному представителю должна быть предоставлена достаточная возможность: (1) получить подробную информацию об исследовании и (2) принять решение об участии в исследовании. Если участник исследования или его законный представитель принимают решение о том, что он(она) будет участвовать в исследовании, то форма информированного согласия и форма утверждения участника (если применимо) должны быть подписаны и датированы участником или его законным представителем во время получения согласия и до включения в исследование. Участник исследования или его законный представитель должны быть проинструктированы о том,

что документы необходимо подписывать, используя официальное имя. Исследователь также должен подписать форму информированного согласия и утверждения участника (если применимо) с указанием даты во время получения согласия и до момента включения участника в исследование.

После подписания оригинальные экземпляры формы информированного согласия, формы утверждения участника (если применимо) и информационный листок участника (если применимо) должны быть сохранены в файле исследовательского центра. Исследователь должен зарегистрировать дату подписания информированного согласия участником в его(ее) медицинской карте. Копии подписанной формы информированного согласия, подписанной формы утверждения (если применимо) и информационного листка участника (если применимо) должны быть переданы участнику исследования.

Все пересмотренные формы информированного согласия должны быть просмотрены и подписаны соответствующими участниками исследования или их законными представителями таким же образом, как и исходное информированное согласие. Дата получения пересмотренного согласия должна быть зарегистрирована в медицинской карте участника исследования, и он(она) должен получить копию пересмотренной формы информированного согласия.

9.3 Конфиденциальность данных участников исследования

Исследователь гарантирует сохранение анонимности участников исследования. В ИРК или любых других документах, представленных спонсору, участники будут идентифицированы не по именам, а по присвоенному им идентификационному коду, а также по инициалам и датам рождения. Документы не предназначенные для предоставления спонсору, т.е. конфиденциальный идентификационный код участника исследования, оригиналы форм информированного согласия и исходные записи будут сохранены исследователем в условиях строгой конфиденциальности.

10 ПОЛИТИКА В ОТНОШЕНИИ ПУБЛИКАЦИЙ

Ожидается, что полученные результаты по иммунологической и эпидемиологической эффективности однократной вакцинации для профилактики гепатита А в Республике Тыва будут опубликованы в рецензируемом журнале и представлены на 3 республиканских конгрессах (на русском языке).

Результаты будут представлены Национальной технической консультативной группе по вакцинации (НТКГВ).

11 ДОЛЖНОСТНЫЕ ФУНКЦИИ И ВРЕМЕННАЯ НАГРУЗКА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ

Должность	Назначение	% трудозатрат, связанных с проведением этого исследования	Всего месяцев
Главный исследователь (исследователь №1)	общая координация исследования, написание статьи	40 %	36

Исследование, инициированное исследователем
ХАВРИКС (вакцина для профилактики гепатита А)
Протокол №.: EPI-NAV-012
Окончательный протокол исследования: 3.0
Дата: 7 декабря 2020 г.

Исследователь/ координатор исследования (исследователь №2)	координация отбора и транспортировки образцов, контроль качества лабораторных исследований, написание статьи	40 %	36
Лаборант №1	анализ сыворотки крови на наличие антител к ВГА, исследование образцов сточных вод на наличие РНК ВГА	30 %	36
Лаборант №2	анализ сыворотки крови на наличие антител к ВГА, исследование образцов сточных вод на наличие РНК ВГА	30 %	36
Лаборант №3	анализ сыворотки крови на наличие антител к ВГА, исследование образцов сточных вод на наличие РНК ВГА	30 %	36
Лаборант №4	анализ сыворотки крови на наличие антител к ВГА, исследование образцов сточных вод на наличие РНК ВГА	30 %	36
Исследователь №3	Управление данными, статистические показатели	40 %	36