



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.01.31

(21) Номер заявки

201591468

(22) Дата подачи заявки

2014.03.17

(51) Int. Cl. A61K 39/095 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННОГО N. MENINGITIDIS

(31) 61/802,918; 61/874,008

(32) 2013.03.18; 2013.09.05

(33) US

(43) 2016.04.29

(86) PCT/EP2014/055355

(87) WO 2014/147044 2014.09.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ГЛАКСОСМИТКЛАЙН
БАЙОЛОДЖИКАЛС С.А. (BE)

(72) Изобретатель:

Бейне Йейла, Миллер Жаклин (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)

(56) BORROW RAY ET AL.: "Kinetics of Antibody Persistence following Administration of a Combination Meningococcal Serogroup C and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United Kingdom Primed with a Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine", CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, vol. 17, no. 1, January 2010 (2010-01), pages 154-159, XP002725639, abstract tables 1-3 page 155, column 1, paragraph 2

GATCHALIAN S. ET AL.: "The development of a new heptavalent diphtheria-tetanus-whole cell

pertussis-hepatitis B-Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroups A and C vaccine: a randomized dose-ranging trial of the conjugate vaccine components", INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, INTERNATIONAL SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES, HAMILTON, CA, vol. 12, no. 3, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 278-288, XP022618371, ISSN: 1201-9712, DOI: 10.1016/J.IJID.2007.08.007 [retrieved on 2007-11-05] abstract page 286, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 4

GASPARINI ROBERTO ET AL.: "Meningococcal glycoconjugate vaccines", HUMAN VACCINES, vol. 7, no. 2, February 2011 (2011-02), pages 170-182, XP002725640, abstract

SCHMITT HEINZ-J ET AL.: "Immunogenicity, reactogenicity and immune memory after primary vaccination with a novel Haemophilus influenzae-Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccine", CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 14, no. 4, 1 April 2007 (2007-04-01), pages 426-434, XP002494483, ISSN: 1556-6811, DOI: 10.1128/CDVI.00377-06 abstract page 433

AU-A1-2012203419

NOLAN TERRY ET AL.: "Immunogenicity and Safety of an Investigational Combined Haemophilus influenzae Type B-Neisseria meningitidis Serogroups C and Y-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine", PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL, vol. 30, no. 3, March 2011 (2011-03), pages 190-196, XP009178427, ISSN: 0891-3668 abstract

(57) В изобретении представлен способ иммунизации против инфекции Neisseria meningitidis, включающий стадии а) иммунизации пациента-человека в первом возрасте от 0 до 1 месяца конъюгатной вакциной на основе бактериального сахара, содержащей по меньшей мере один, два или три бактериальных сахара, по отдельности конъюгированных с белком-носителем с образованием по меньшей мере одного, двух или трех конъюгатов бактериальных сахаридов; и б) иммунизации пациента-человека во втором возрасте от 12 до 24 месяцев конъюгатной вакциной против Neisseria meningitidis, содержащей по меньшей мере два капсульных сахара, выбранных из группы, состоящей из капсульного сахара N. meningitidis серогруппы А (MenA), капсульного сахара N. meningitidis серогруппы С (MenC), капсульного сахара N. meningitidis серогруппы W135 (MenW135) и капсульного сахара N. meningitidis серогруппы Y (MenY), по отдельности конъюгированных с белком-носителем, где конъюгатную вакцину против Neisseria meningitidis вводят совместно с вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин.

Область техники

Настоящее изобретение относится к области применений конъюгатных вакцин против *Neisseria meningitidis* для предупреждения или лечения инфекции *N. meningitidis*. В частности, настоящее изобретение относится к совместному введению конъюгатных вакцин против *N. meningitidis* с вакцинами, содержащими ДТр (антигены дифтерии, столбняка, коклюша), населению, которое было предварительно иммунизировано по меньшей мере одной конъюгатной вакциной. Другой аспект данного изобретения относится к применению дополнительной иммунизации.

Предшествующий уровень техники

Инфекция инвазивной *Neisseria meningitidis* вызывает тяжелое заболевание с приблизительно 10%-ной смертностью, даже при введении подходящих антибиотиков и поддерживающей терапии [1]. В Соединенных Штатах большинство случаев инвазивного менингококкового заболевания (ИМД) вызвано серогруппами В, С и Y [2], тогда как серогруппы А, W-135 и X, которые являются важными причинами вспышек заболевания во многих регионах по всему миру [3,4], выявляются более редко. Дети в возрасте до 1 года имеют наибольшую заболеваемость ИМД в США (приблизительно 1:18500 населения; 1998-2007 гг.) [2]. Следовательно, для того чтобы воздействовать на менингококковое заболевание у детей в возрасте до 1 года и старше в США, менингококковые конъюгатные вакцины должны быть эффективными с раннего возраста [5].

Вакцину на основе менингококковых серогрупп С и Y, объединенную с Hib (*Haemophilus influenzae* В) (HibMenCY-ТТ, MenHibrix™, GlaxoSmithKline Vaccines), недавно лицензировали в США для применения у детей в возрасте до 1 года в виде серии из 4 доз, начиная с 2-месячного возраста [6], после демонстрации иммуногенности и безопасности в клинических испытаниях, проведенных у детей в возрасте до 1 года и детей дошкольного возраста [7-14]. Одна четырехвалентная менингококковая конъюгатная вакцина на основе серогрупп А, С, W-135 и Y (MenACWY) лицензирована в США для применения у детей в возрасте 9-12 месяцев (Menactra™, Sanofi Pasteur): две дозы которой рекомендованы Консультативным комитетом по проблемам вакцинации (ACIP) для детей при повышенном риске ИМД из-за недостаточности компонента или воздействия вследствие поездки/нахождения в эндемической области [15]. Другая конъюгатная вакцина MenACWY лицензирована для применения с 2-летнего возраста (Menveo™, Novartis).

Вакцина MenACWY от GlaxoSmithKline Vaccines со всеми серогруппами, конъюгированными со столбнячным анатоксином (ТТ) (MenACWY-ТТ: Nimenrix™), лицензирована в виде одной дозы в Европе, но остается на стадии клинических исследований в США. Клинические испытания продемонстрировали, что одна доза MenACWY-ТТ является иммуногенной в отношении всех четырех серогрупп и хорошо переносится у детей дошкольного возраста в возрасте с 12 месяцев, детей, подростков и взрослых [16-23].

Схема педиатрической иммунизации является перегруженной, и сохраняется необходимость в оценке безопасности и иммуногенности менингококковых конъюгатных вакцин при их введении в схему иммунизации с другими педиатрическими вакцинами. Представляет ценность установление того, приводит ли совместное введение с другими вакцинами к проблемам мешающих взаимодействий или повышенной иммуногенности.

В настоящем исследовании оценивается иммуногенность и безопасность менингококковых конъюгатных вакцин при введении в виде дополнительной дозы во второй год жизни. В частности, в нем описан эффект совместного введения с дозой бесклеточной вакцины против дифтерии и столбняка (ДТра) во время второго года жизни.

Данное исследование неожиданно показало, что совместное введение поливалентной менингококковой конъюгатной вакцины с вакцинами, содержащими ДТра, во второй год жизни приводит к усиленному иммунному ответу против менингококковых конъюгатов по сравнению с тем, когда данные вакцины вводятся в разные моменты времени. Более простая схема иммунизации, при которой совместно вводят менингококковый конъюгат и ДТра, приводит к двойной пользе меньшего числа посещений клиники и улучшенной иммуногенности.

Согласно одному аспекту изобретения предложен способ иммунизации против инфекции *Neisseria meningitidis*, включающий стадии а) иммунизации пациента-человека в первом возрасте от 0 до 11 месяцев по меньшей мере одним бактериальным сахаридом, конъюгированным с первым белком-носителем с образованием конъюгата бактериальных сахаридов; и б) иммунизации пациента-человека во втором возрасте от 12 до 24 месяцев конъюгатной вакциной на основе *Neisseria meningitidis*, содержащей по меньшей мере два капсульных сахара, выбранных из группы, состоящей из капсульного сахара *Neisseria meningitidis* серогруппы А (MenA), капсульного сахара *N. meningitidis* серогруппы С (MenC), капсульного сахара *N. meningitidis* серогруппы W135 (MenW135) и капсульного сахара *N. meningitidis* серогруппы Y (MenY), по отдельности конъюгированных со вторым белком-носителем, где конъюгатную вакцину против *Neisseria meningitidis* совместно вводят с вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин.

Согласно другому аспекту изобретения предложено медицинское применение поливалентной

конъюгатной вакцины против *N. meningitidis* в предупреждении или лечении заболевания, вызванного *N. meningitidis*, при котором пациента-человека иммунизируют в соответствии со схемой, включающей стадии а) и б), где на стадии а) пациента-человека в первом возрасте от 0 до 11 месяцев иммунизируют по меньшей мере одним бактериальным сахаридом, конъюгированным с первым белком-носителем с образованием конъюгата бактериальных сахаридов; и на стадии б) пациента-человека во втором возрасте от 12 до 24 месяцев иммунизируют конъюгатной вакциной против *Neisseria meningitidis*, содержащей по меньшей мере два капсульных сахарада, выбранных из группы, состоящей из капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы А (MenA), капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы С (MenC), капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы W135 (MenW135) и капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы Y (MenY), по отдельности конъюгированных со вторым белком-носителем, где конъюгатную вакцину против *Neisseria meningitidis* совместно вводят с вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин.

Описание графических материалов

Фиг. 1 - поток субъектов в исследовании.

См. дополнительную табл. 3 относительно подробностей причин, почему субъекты выбыли из исследования или были удалены из когорты иммуногенности согласно протоколу во время фазы четвертой дозы.

* - субъекты не участвовали в фазе четвертой дозы, так как они не желали участвовать (n=83); были потеряны для последующего наблюдения (n=47) или не удовлетворяли критериям для участия (n=78).

Фиг. 2 - процентная доля субъектов с титрами hSBA, равными или больше 1:8, через один месяц после вакцинации MenACWY-TT или HibMenCY-TT в возрасте 12-15 месяцев, MenACWY-TT плюс DTaP в возрасте 15-18 месяцев или DTaP в возрасте 15-18 месяцев (контрольная группа) (когорта иммуногенности АТР, фаза четвертой дозы).

АТР - согласно протоколу; hSBA - сывороточная бактерицидная активность с использованием источника комплемента человека.

Фиг. 3 - GMT hSBA через один месяц после вакцинации MenACWY-TT или HibMenCY-TT в возрасте 12-15 месяцев или MenACWY-TT плюс DTaP в возрасте 15-18 месяцев или DTaP в возрасте 15-18 месяцев (контрольная группа) (когорта иммуногенности АТР, фаза четвертой дозы).

АТР - согласно протоколу; hSBA - сывороточная бактерицидная активность с использованием источника комплемента человека; GMT - среднее геометрическое титра.

* - представляет различия, наблюдаемые между группой с совместным введением и другими группами.

Фиг. 4 - местные и общие ожидаемые симптомы в пределах 8 суток после вакцинации MenACWY-TT или HibMenCY-TT в возрасте 12-15 месяцев или DTaP и MenACWY-TT (группа с совместным введением) в возрасте 15-18 месяцев (общая вакцинированная когорта, фаза четвертой дозы).

Для всех групп местные симптомы относятся к процентной доле субъектов по меньшей мере с одним местным симптомом в месте инъекции MenACWY-TT или HibMenCY-TT. Любая лихорадка (любой путь) с температурой 38°C или выше; степени 3: краснота и припухлость больше 30 мм; боль - плакали при прикосновении к конечности/спонтанная болезненность; лихорадка (любой путь) с температурой выше 40°C; раздражимость/нервозность и сонливость - мешающие нормальной активности; потеря аппетита - совсем не едят.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении раскрыт способ иммунизации против инфекции *Neisseria meningitidis*, включающий стадии а) иммунизации пациента-человека в первом возрасте от 0 до 11 месяцев по меньшей мере одним бактериальным капсульным сахаридом, конъюгированным с первым белком-носителем с образованием конъюгата бактериального капсульного сахарада; и б) иммунизации пациента-человека во втором возрасте от 12 до 24 месяцев конъюгатной вакциной против *Neisseria meningitidis*, содержащей по меньшей мере два капсульных сахарада, выбранных из группы, состоящей из капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы А (MenA), капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы С (MenC), капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы W135 (MenW135) и капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы Y (MenY), по отдельности конъюгированных со вторым белком-носителем, где конъюгатную вакцину против *Neisseria meningitidis* вводят совместно с вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин.

Стадия а) представляет собой иммунизацию в первый год жизни, типично имеющую место у детей в возрасте 0-8, 1-7 или 2-6 месяцев. В одном воплощении иммунизация на стадии а) включает конъюгат сахарада *Haemophilus influenzae* (Hib), и/или конъюгат капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы С (MenC), и/или конъюгат капсульного сахарада *N. meningitidis* серогруппы Y (MenY).

В одном воплощении один или каждый из конъюгатов, введенных на стадии а), содержит белок-носитель, выбранный из столбнячного анатоксина, дифтерийного анатоксина или CRM197. В предпочтительном воплощении, когда на стадии а) вводят множественные конъюгаты, тот же самый тип белка-носителя независимо конъюгируют с каждым сахаридом. В предпочтительном воплощении первый белок-носитель представляет собой столбнячный анатоксин.

В одном воплощении иммунизация на стадии а) включает введение 2 или 3 доз конъюгата(ов) бактериального сахара, например, путем иммунизации ребенка в возрасте 2, 4 и 6 месяцев.

В одном воплощении на стадии а) конъюгат(ы) бактериального капсульного сахара, например Hib, MenC и/или MenY, вводят в то же самое время, что и вакцину, содержащая дифтерийные, столбнячные и коклюшные антигены (DTP). Дифтерийный антиген типично представляет собой дифтерийный анатоксин, столбнячный антиген типично представляет собой столбнячный анатоксин, и коклюшный антиген может представлять собой цельноклеточный коклюшный или бесклеточный коклюшный антиген, возможно содержащий один или более чем один коклюшный анатоксин, ФНА (филаментный гемагглютинин) или пертактин. В одном воплощении вакцина DTP дополнительно содержит поверхностный антиген гепатита В и/или IPV (инактивированный полиовирус). В одном воплощении при иммунизации на стадии а) вводят вакцину HibMenCY-TT, содержащую 2,5 мкг PRP (обогащенный пролином белок) Hib, конъюгированного со столбнячным анатоксином, и 5 мкг каждого капсульного сахара MenC и Y, конъюгированного со столбнячным анатоксином, с общим содержанием TT 5-40, 10-30, 15-20 мкг или примерно 18 мкг.

Стадия б) включает иммунизацию того же самого пациента-человека на второй год жизни, т.е. в возрасте от 12 до 24, предпочтительно от 13 до 20, от 12 до 18, от 14 до 18 или 15-18 месяцев. Иммунизация на стадии б) включает совместное введение 1) поливалентной конъюгатной вакцины на основе капсульных сахаридов *N. meningitidis* с 2) вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин. Поливалентная конъюгатная вакцина на основе капсульных сахаридов *N. meningitidis* содержит по меньшей мере два из MenA, MenC, MenW135 и MenY; например, конъюгаты капсульных полисахаридов серогрупп С и Y (MenCY), капсульных полисахаридов серогрупп С и А (MenAC), капсульных полисахаридов серогрупп С и W135 (MenCW), капсульных полисахаридов серогрупп А и Y (MenAY), капсульных полисахаридов серогрупп А и W135 (MenAW), капсульных полисахаридов серогрупп W135 и Y (MenWY), капсульных полисахаридов серогрупп А, С и W135 (MenACW), капсульных полисахаридов серогрупп А, С и Y (MenACY), капсульных полисахаридов серогрупп А, W135 и Y (MenAWY), капсульных полисахаридов серогрупп С, W135 и Y (MenCWY) или капсульных полисахаридов серогрупп А, С, W135 и Y (MenACWY).

В одном воплощении в поливалентной конъюгатной вакцине на основе капсульных сахаридов *N. meningitidis* используют белок-носитель (второй белок-носитель), который выбран из группы, состоящей из столбнячного анатоксина, дифтерийного анатоксина или CRM197. В одном воплощении второй носитель представляет собой столбнячный анатоксин. В предпочтительном воплощении первый белок-носитель и второй белок-носитель являются одинаковыми, предпочтительно столбнячным анатоксином.

В одном воплощении вакцина, которую вводят совместно, содержащая дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин, представляет собой вакцину DTP, дополнительно содержащую коклюшные компоненты, которые представляют собой цельноклеточные коклюшные или бесклеточные коклюшные антигены, например, содержащую коклюшный анатоксин, ФНА и пертактин. В одном воплощении вакцина, содержащая дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин, содержит дополнительные антигены, например HBV (вирус гепатита В) и/или IPV.

В одном воплощении совместное введение поливалентной конъюгатной вакцины против *N. meningitidis* с вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин, приводит к повышенной иммуногенности по меньшей мере одного менингококкового компонента, например MenC, MenY, MenY135, MenC и MenY, MenC и MenY135 или MenC, MenY135 и MenY. В одном воплощении повышенную иммуногенность измеряют анализом SBA (возможно с использованием источника человеческого комплемента), который возможно проводится на сыворотке, отобранной через один месяц после вакцинации поливалентной конъюгатной вакциной против *N. meningitidis* на второй год жизни. В одном воплощении GMT возрастает после совместного введения с вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин, по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с GMT после введения одной поливалентной конъюгатной вакцины против *N. meningitidis*.

В одном воплощении белок-носитель на стадии б) присутствует в дозе конъюгата *Neisseria meningitidis* в общей дозе 10-100, 20-90, 20-80, 30-70, 35-60 или 40-50 мкг. Например, для четырехвалентной конъюгатной вакцины против *N. meningitidis* с TT, DT или CRM197 в качестве белка-носителя рассматривается общая доза белка-носителя 20-80 мкг. Для двухвалентной конъюгатной вакцины против *N. meningitidis* рассматривается общая доза белка-носителя для TT, DT или CRM197, составляющая 20-40 мкг.

Подробности, изложенные выше в связи со способом иммунизации, имеют равную применимость к применениям поливалентной конъюгатной вакцины против *N. meningitidis* в предупреждении или лечении заболевания, вызванного *N. meningitidis*.

В одном воплощении средний размер (или молекулярная масса) по меньшей мере одного, двух, трех, четырех или каждого из полисахаридов *N. meningitidis* составляет 50-1500, 50-500, 50-300, 101-1500, 101-500 или 101-300 кДа при определении посредством MALLS (рассеивание лазерного излучения с кратными углами).

В одном воплощении полисахарид MenA, когда он присутствует, имеет молекулярную массу 50-500, 50-100, 100-500, 55-90, 60-70 или 70-80 кДа, или 60-80 кДа при определении посредством MALLS.

В одном воплощении полисахарид MenC, когда он присутствует, имеет молекулярную массу 100-200, 50-100, 100-150, 101-130, 150-210 или 180-210 кДа при определении посредством MALLS.

В одном воплощении полисахарид MenY, когда он присутствует, имеет молекулярную массу 60-190, 70-180, 80-170, 90-160, 100-150 или 110-140 кДа, 50-100, 100-140, 140-170 или 150-160 кДа при определении посредством MALLS.

В одном воплощении полисахарид MenW, когда он присутствует, имеет молекулярную массу 60-190, 70-180, 80-170, 90-160, 100-150, 110-140, 50-100 или 120-140 кДа при определении посредством MALLS.

Молекулярная масса или средняя молекулярная масса полисахарида относится здесь к средневесовой молекулярной массе (Mw) полисахарида, измеренной до конъюгирования, и она измеряется MALLS.

Методика MALLS хорошо известна в данной области и типично проводится, как описано в примере 2. Для анализа MALLS менингококковых сахаридов можно использовать две колонки (TSKG6000 и 5000PWxl от TOSOH Bioscience) в комбинации, и сахариды элюируются в воде. Сахариды выявляются с использованием детектора светорассеяния (например, Wyatt Dawn DSP, оснащенного 10 мВт аргоновым лазером, работающим при 488 нм) и инфракрасного рефрактометра (например, Wyatt Otilab DSP, оснащенного ячейкой P100 и красным фильтром на 498 нм).

В одном воплощении полисахариды *N. meningitidis* представляют собой нативные полисахариды или нативные полисахариды, которые имеют уменьшенный размер во время нормального способа экстракции.

В одном воплощении размер полисахаридов *N. meningitidis* изменяют посредством механического расщепления, например микрофлюидизацией или обработкой ультразвуком. Микрофлюидизация или обработка ультразвуком имеют преимущество в том, что уменьшают размер больших нативных полисахаридов в достаточной степени для получения фильтруемого конъюгата. Изменение размера осуществляется не больше чем в 20, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 или 1,5 раза.

В одном воплощении иммуногенная композиция содержит конъюгаты *N. meningitidis*, которые получены из смеси нативных полисахаридов и полисахаридов, размер которых изменен не больше чем в 20 раз. Например, полисахариды из MenC и/или MenA являются нативными. Например, размер полисахаридов из MenY и/или MenW изменен не больше чем в 20, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 или 1,5 раза. Например, иммуногенная композиция содержит конъюгат, полученный из MenY, и/или MenW, и/или MenC и/или MenA, размер которых изменен не больше чем в 20, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 или 1,5 раза и/или которые подвергнуты микрофлюидизации. Например, иммуногенная композиция содержит конъюгат, полученный из нативных MenA, и/или MenC, и/или MenW, и/или MenY. Например, иммуногенная композиция содержит конъюгат, полученный из нативного MenC. Например, иммуногенная композиция содержит конъюгат, полученный из нативного MenC и MenA, размер которых изменен не больше чем в 20, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 или 1,5 раза и/или которые подвергнуты микрофлюидизации. Например, иммуногенная композиция содержит конъюгат, полученный из нативного MenC и MenY, размер которых изменен не больше чем в 20, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 или 1,5 раза и/или которые подвергнуты микрофлюидизации.

В одном воплощении полидисперсность полисахарида составляет 1-1,5, 1-1,3, 1-1,2, 1-1,1 или 1-1,05, и после конъюгирования с белком-носителем полидисперсность конъюгата составляет 1,0-2,5, 1,0-2,0, 1,0-1,5, 1,0-1,2, 1,5-2,5, 1,7-2,2 или 1,5-2,0. Все измерения полидисперсности осуществляют посредством MALLS.

Размер полисахаридов возможно изменяют вплоть до 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 раз от размера полисахарида, выделенного из бактерий.

В одном воплощении поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* дополнительно содержит антиген из *N. meningitidis* серогруппы В. Данный антиген возможно представляет собой капсульный полисахарид из *N. meningitidis* серогруппы В (MenB), или полисахарид измененного размера, или олигосахарид, полученный из него. Данный антиген возможно представляет собой препарат везикул наружной мембраны из *N. meningitidis* серогруппы В, как описано в EP 301992, WO 01/09350, WO 04/14417, WO 04/14418 и WO 04/14419.

В одном воплощении поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* дополнительно содержит капсульный сахарид *H. influenzae b* (Hib), конъюгированный с белком-носителем.

Полисахарид(ы) *N. meningitidis* (и возможно капсульный сахарид Hib), включенный(е) в фармацевтические композиции по изобретению, конъюгирован(ы) с белком-носителем, таким как столбнячный анатоксин, фрагмент С столбнячного анатоксина, нетоксичные мутанты столбнячного токсина, дифтерийный анатоксин, CRM197, другие нетоксичные мутанты дифтерийного токсина [такие как CRM176, CRM 197, CRM228, CRM 45 (Uchida et al. J. Biol. Chem. 218; 3838-3844, 1973); CRM 9, CRM 45, CRM102, CRM 103 и CRM107, и другие мутации, описанные Nicholls и Youle в *Genetically Engineered Toxins*, Ed: Frankel, Maecel Dekker Inc, 1992; делеция или мутация Glu-148 на Asp, Gin или Ser, и/или Ala 158 на Gly, и другие мутации, раскрытые в US 4709017 или US 4950740; мутация по меньшей мере одного или более чем одного остатка Lys 516, Lys 526, Phe 530 и/или Lys 534, и другие мутации, раскрытые в US 5917017 или US 6455673; или фрагмент, раскрытый в US 5843711].

В одном воплощении в поливалентной конъюгатной вакцине против *N. meningitidis* по изобретению

тот же самый белок-носитель (независимо) используется по меньшей мере в двух, трех, четырех или в каждом из полисахаридов *N. meningitidis*. В одном воплощении, когда присутствует Hib, Hib может быть конъюгирован с таким же белком-носителем, что и по меньшей мере один, два, три, четыре или каждый из полисахаридов *N. meningitidis*. Например, 1, 2, 3 или 4 из полисахаридов *N. meningitidis* независимо конъюгированы со столбнячным анатоксином с получением 1, 2, 3 или 4 конъюгатов.

В одном воплощении один белок-носитель может нести более чем один сахаридный антиген (WO 04/083251). Например, один белок-носитель может быть конъюгирован с MenA и MenC; MenA и MenW; MenA и MenY; MenC и MenW; MenC и MenY; MenW и MenY; MenA, MenC и MenW; MenA, MenC и MenY; MenA, MenW и MenY; MenC, MenW и MenY; MenA, MenC, MenW и MenY; Hib и MenA; Hib и MenC; Hib и MenW или Hib и MenY.

Поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* возможно содержит по меньшей мере один менингококковый сахаридный (например, MenA; MenC; MenW; MenY; MenA и MenC; MenA и MenW; MenA и MenY; MenC и MenW; MenC и MenY; MenW и MenY; MenA, MenC и MenW; MenA, MenC и MenY; MenA, MenW и MenY; MenC, MenW и MenY или MenA, MenC, MenW и MenY) конъюгат, имеющий отношение сахараида Мен к белку-носителю (конкретно столбнячному анатоксину) от 1:5 до 5:1, от 1:2 до 5:1, от 1:0,5 до 1:2,5 или от 1:1,25 до 1:2,5 (мас./мас.).

Соотношение сахараида и белка-носителя (мас./мас.) в конъюгате может быть определено с использованием стерилизованного конъюгата. Количество белка определяется с использованием анализа по Лоури (например Lowry et al (1951) *J. Biol. Chem.* 193, 265-275 или Peterson et al *Analytical Biochemistry* 100, 201-220 (1979)), и количество сахараида определяется с использованием ICP-OES (оптическая эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой) для MenA, анализа DMAP (диметиламинопиридиновый реактив) для MenC и анализа с резорцином для MenW и MenY (Monsigny et al. (1988) *Anal. Biochem.* 175, 525-530).

В одном воплощении капсульный сахарид(ы) *N. meningitidis* и/или сахарид Hib конъюгирован(ы) с белком-носителем через линкер, например бифункциональный линкер. Линкер возможно является гетеробифункциональным или гомобифункциональным, имеющим, например, реакционноспособную аминогруппу и реакционноспособную группу карбоновой кислоты, 2 реакционноспособные аминогруппы или две реакционноспособные группы карбоновой кислоты. Линкер имеет, например, от 4 до 20, от 4 до 12, от 5 до 10 атомов углерода. Возможным линкером является ADH (гидразид адипиновой кислоты). Другие линкеры включают В-пропионамидо (WO 00/10599), нитрофенилэтиламин (Gever et al. (1979) *Med. Microbiol. Immunol.* 165; 171-288), галогеналкилгалогениды (US 4057685), гликозидные связи (US 4673574, US 4808700), гександиамин и 6-аминокапроновую кислоту (US 4459286).

Конъюгаты полисахаридов, используемые в данном изобретении, могут быть получены любой известной методикой связывания. Способ конъюгирования может основываться на активации сахараида 1-циано-4-диметиламинопиридиния тетрафторборатом (CDAP) с образованием цианатного сложного эфира. Активированный сахарид, таким образом, может быть связан непосредственно или через спейсерную (линкерную) группу с аминогруппой на белке-носителе. Например, спейсер может быть цистамином или цистеамином с образованием тиолированного полисахарида, который может быть связан с носителем через тиоэфирную связь, полученную после реакции с белком-носителем, активированным малеимидом (например, с использованием GMBS), или с холоацетилированным белком-носителем (например, с использованием йодацетамида или N-сукцинимидилбромацетатбромацетата). Возможно цианатный сложный эфир (возможно полученный посредством химии CDAP) связывают с гександиамином или дигидразидом адипиновой кислоты (ADH), и аминоксидериватизированный сахарид конъюгируют с белком-носителем с использованием химии карбодиимида (например, EDAC (N-3-диметиламинопропил-N-этилкарбодиимида гидрохлорид) или EDC). Такие конъюгаты описаны в опубликованной заявке РСТ WO 93/15760 от Uniformed Services University и WO 95/08348 и WO 96/29094.

В других подходящих методиках используются карбиныды, гидразиды, активные сложные эфиры, норборан, п-нитробензойная кислота, N-гидроксисукцинимид, S-NHS (S-N-гидроксисукцинимид), EDC, TSTU (N,N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)урония тетрафторборат). Многие описаны в WO 98/42721. Конъюгирование может включать карбонильный линкер, который может быть образован реакцией свободной гидроксильной группы сахараида с CDI (Bethell et al. *J. Biol. Chem.* 1979, 254; 2572-4, Hearn et al. *J. Chromatogr.* 1981. 218; 509-18) с последующей реакцией с белком с образованием карбаматной связи. Это может включать восстановление аномерного конца до первичной гидроксильной группы, возможную защиту/снятие защиты первичной гидроксильной группы путем реакции первичной гидроксильной группы с CDI с образованием карбаматного промежуточного соединения CDI и связывание карбаматного промежуточного соединения CDI с аминогруппой на белке.

Данные конъюгаты также можно получать способами прямого восстановительного аминирования, как описано в US 4365170 (Jennings) и US 4673574 (Anderson). Другие способы описаны в EP 0161188, EP 208375 и EP 0477508.

Другой способ включает связывание сахараида, активированного бромцианом (или CDAP), дериватизированного гидразидом адипиновой кислоты (ADH), с белком-носителем посредством конденсации с карбодиимидом (Chu C. et al. *Infect. Immunity*, 1983 245 256), например, с использованием EDAC.

В одном воплощении гидроксильная группа (возможно активированная гидроксильная группа, например гидроксильная группа, активированная цианатным сложным эфиром) на сахариде связывается с амино- или карбоксильной группой на белке либо прямо, либо опосредованно (через линкер). При наличии линкера гидроксильная группа на сахариде возможно связана с аминогруппой на линкере, например, с использованием конъюгирования посредством CDAP. Дополнительная аминогруппа в линкере, например ADH, может быть конъюгирована с группой карбоновой кислоты на белке, например, с использованием химии карбодиимида, например с использованием EDAC. В одном воплощении капсульный(ные) полисахарид(ды) Hib или *N. meningitidis* конъюгирован с линкером непосредственно перед конъюгированием линкера с белком-носителем.

В одном воплощении сахарид Hib, при его наличии, конъюгирован с белком-носителем с использованием CNBr или CDAP, или комбинации CDAP и химии карбодиимида (как, например, EDAC), или комбинации CNBr и химии карбодиимида (как, например, EDAC). Возможно Hib конъюгирован с использованием CNBr и химии карбодиимида, возможно EDAC. Например, CNBr используется для связывания сахараида и линкера, и затем используют химию карбодиимида для связывания линкера с белком-носителем.

В одном воплощении по меньшей мере один из капсульных полисахаридов *N. meningitidis* непосредственно конъюгирован с белком-носителем; возможно сахарид(ы) MenW, и/или MenY, и/или MenC непосредственно конъюгирован(ы) с белком-носителем. Например, MenW, MenY, MenC, MenW и MenY, MenW и MenC, MenY и MenC или MenW, MenY и MenC непосредственно связаны с белком-носителем. Возможно по меньшей мере один из капсульных полисахаридов *N. meningitidis* непосредственно конъюгирован посредством CDAP. Например, MenW, MenY, MenC, MenW и MenY, MenW и MenC, MenY и MenC или MenW, MenY и MenC непосредственно связаны с белком-носителем посредством CDAP (см. WO 95/08348 и WO 96/29094). В одном воплощении все капсульные полисахариды *N. meningitidis* конъюгированы со столбнячным анатоксином.

Возможно отношение сахараида MenW и/или Y к белку-носителю составляет от 1:0,5 до 1:2 (мас./мас) и/или отношение сахараида MenC к белку-носителю составляет от 1:0,5 до 1:4, или от 1:1,25 до 1:1,5, или от 1:0,5 до 1:1,5 (мас./мас.), особенно когда данные сахараиды непосредственно связаны с белком, возможно с использованием CDAP.

В одном воплощении по меньшей мере один из капсульных полисахаридов *N. meningitidis* конъюгирован с белком-носителем через линкер, например бифункциональный линкер. Линкер возможно является гетеробифункциональным или гомобифункциональным, имеющим, например, реакционноспособную аминогруппу и реакционноспособную группу карбоновой кислоты, 2 реакционноспособные аминогруппы или 2 реакционноспособные группы карбоновой кислоты. Линкер имеет, например, от 4 до 20, от 4 до 12, от 5 до 10 атомов углерода. Возможным линкером является ADH.

В одном воплощении MenA, MenC или MenA и MenC конъюгирован с белком-носителем (например, столбнячным анатоксином) через линкер.

В одном воплощении по меньшей мере один полисахарид *N. meningitidis* конъюгирован с белком-носителем через линкер с использованием CDAP или EDAC. Например, MenA, MenC или MenA и MenC конъюгированы с белком через линкер (например, линкерами с двумя гидразиногруппами на их концах, как, например, ADH) с использованием CDAP или EDAC, как описано выше. Например, CDAP используют для конъюгирования сахараида с линкером, и EDAC используют для конъюгирования линкера с белком. Возможно, конъюгирование через линкер приводит к соотношению полисахарида и белка-носителя от 1:0,5 до 1:6, от 1:1 до 1:5 или от 1:2 до 1:4 для MenA, MenC или MenA и MenC.

В одном воплощении капсульный полисахарид MenA, при его наличии, является по меньшей мере частично O-ацетилованным, так что по меньшей мере 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% повторяющихся единиц являются O-ацетилованными по меньшей мере в одном положении. O-ацетилирование, например, присутствует по меньшей мере в положении O-3 по меньшей мере 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% повторяющихся единиц.

В одном воплощении капсульный полисахарид MenC, при его наличии, является по меньшей мере частично O-ацетилованным, так что по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% (α 2→9)-связанных повторяющихся единиц NeuNAc являются O-ацетилованными по меньшей мере в одном или двух положениях. O-ацетилирование, например, присутствует по меньшей мере в положении O-7 и/или O-8 по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% повторяющихся единиц.

В одном воплощении капсульный полисахарид MenW, при его наличии, является по меньшей мере частично O-ацетилованным, так что по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% повторяющихся единиц являются O-ацетилованными по меньшей мере в одном или двух положениях. O-ацетилирование, например, присутствует по меньшей мере в положении O-7 и/или O-9 по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% повторяющихся единиц.

В одном воплощении капсульный полисахарид MenY, при его наличии, является по меньшей мере частично O-ацетилованным, так что по меньшей мере 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 98% повторяющихся единиц являются O-ацетилованными по меньшей мере в одном или двух положениях. O-ацетилирование присутствует в положении 7 и/или 9 по меньшей мере 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95

или 98% повторяющихся единиц.

Термин "процентная доля О-ацетилирования" относится к процентной доле повторяющихся единиц, содержащих О-ацетилирование. Ее можно измерять в полисахариде до конъюгирования и/или после конъюгирования.

Термин "сахарид" включает полисахариды или олигосахариды. Полисахариды являются выделенными из бактерий или выделенными из бактерий и подвергнутыми изменению размера в некоторой степени известными способами (см., например, EP 497524 и EP 497525) и, возможно, посредством микрофлюидизации. Размер полисахаридов можно изменять для того, чтобы уменьшать вязкость в образцах полисахаридов и/или улучшать фильтруемость конъюгированных продуктов. Охарактеризованные олигосахариды типично являются гидролизованными полисахаридами с низким числом повторяющихся единиц (типично 5-30 повторяющихся единиц).

Средняя доза определяется складыванием доз всех других полисахаридов и делением на число других полисахаридов. Другие полисахариды представляют собой все полисахариды, находящиеся в иммуногенной композиции, помимо Hib, и могут включать капсульные полисахариды *N. meningitidis*. "Доза" представляет собой количество иммуногенной композиции или вакцины, которое вводит человеку.

Сахарид Hib представляет собой полирибозилфосфат (PRP) капсульного полисахарида *Haemophilus influenzae* типа b или олигосахарид, происходящий из него.

В одном воплощении поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* содержит каждый капсульный сахарид *N. meningitidis* в дозе 0,1-20 мкг, 1-10 мкг, 2-10 мкг, 2,5-5 мкг, примерно или точно 5 мкг или примерно или точно 2,5 мкг.

"Примерно" или "приблизительно" определены для целей данного изобретения как в пределах 10% больше или меньше приведенного числа.

В одном воплощении изобретения доза сахарада каждого по меньшей мере из двух, трех, четырех или каждого из конъюгатов сахаридов *N. meningitidis* возможно является одинаковой или приблизительно одинаковой.

Поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* возможно содержит MenA, MenC, MenW135 и MenY в соотношениях доз сахаридов 1:1:1:1, или 2:1:1:1, или 1:2:1:1, или 2:2:1:1, или 1:3:1:1, или 1:4:1:1 (мас./мас.).

Вакцины, используемые в данном способе или применении по изобретению, возможно включают фармацевтически приемлемый эксципиент.

В одном воплощении поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* буферизована при значении pH от 7,0 до 8,0, pH от 7,2 до 7,6 или примерно или точно pH 7,4 или доведена до такого значения.

Поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* возможно лиофилизирована в присутствии стабилизирующего агента, например полиола, такого как сахароза или трегалоза.

Возможно поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* содержит достаточное количество адьюванта для усиления иммунного ответа на иммуноген. Подходящие адьюванты включают соли алюминия (фосфат алюминия или гидроксид алюминия), смеси сквалена (SAF-1), мурамилпептид, производные сапонина, препараты клеточных стенок микобактерий, монофосфорилипид А, производные миколовой кислоты, поверхностно-активные вещества на основе неионных блок-сополимеров, Quil А, субъединицу В холерного токсина, полифосфазен и производные и иммуностимулирующие комплексы (ISCOM), такие как иммуностимулирующие комплексы, описанные Takahashi et al. (1990) Nature 344:873-875, но не ограничивающиеся ими.

Для указанных выше комбинаций *N. meningitidis* или HibMen может быть полезным отсутствие использования любого адьюванта на основе соли алюминия или вообще любого адьюванта.

Как и со всеми иммуногенными композициями или вакцинами, иммунологически эффективные количества иммуногенов должны быть определены эмпирически. Факторы, подлежащие рассмотрению, включают иммуногенность независимо от того, будет ли иммуноген комплексированным или ковалентно присоединенным к адьюванту, или белку-носителю, или другому носителю, пути введения и число иммунизирующих дозировок, подлежащих введению. Такие факторы известны в области вакцин и целиком находятся в пределах квалификации иммунологов для осуществления таких определений без чрезмерного экспериментирования.

Активный агент может присутствовать в фармацевтической композиции или вакцине по изобретению в варьирующих концентрациях. Типично минимальной концентрацией вещества является количество, необходимое для достижения его намеченного применения, тогда как максимальной концентрацией является максимальное количество, которое будет оставаться в растворе или будет гомогенно суспендированным в исходной смеси. Например, минимальным количеством терапевтического агента возможно является количество, которое будет давать одну терапевтически эффективную дозировку. Для биоактивных веществ минимальной концентрацией является количество, необходимое для биоактивности при разведении, и максимальная концентрация представляет собой точку, в которой гомогенная суспензия не может поддерживаться. В случае однодозовых единиц данным количеством является количество одного терапевтического применения. Обычно ожидается, что каждая доза будет содержать 1-100 мкг белкового

антигена, возможно 5-50 или 5-25 мкг. Примерами доз бактериальных сахаридов являются 10-20 мкг, 5-10 мкг, 2,5-5 мкг или 1-2,5 мкг. Предпочтительное количество вещества варьирует от вещества к веществу, но является легко определяемым специалистом в данной области.

Препараты вакцины по настоящему изобретению можно использовать для защиты или лечения пациента-человека, чувствительного к инфекции, посредством введения указанной вакцины через системный путь или через слизистую. Пациент-человек возможно представляет собой младенца (в возрасте до 12 месяцев) или ребенка дошкольного возраста (в возрасте 12-24, 12-16 или 12-14 месяцев). Такие введения могут включать инъекцию через внутримышечный, внутрибрюшинный, внутрикожный или подкожный пути или посредством введения через слизистую в полость рта/пищеварительный тракт, дыхательные, мочеполовые пути. Кроме одного пути введения, можно использовать 2 разных пути введения. Например, вирусные антигены можно вводить в.к. (внутрикожно), тогда как бактериальные белки можно вводить в.м. (внутримышечно) или и.н. (интраназально). Если присутствуют сахараиды, их можно вводить в.м. (или в.к.), и бактериальные белки можно вводить и.н. (или в.к.). Кроме того, вакцины по изобретению можно вводить в.м. для примирующих дозы и и.н. для бустер-доз.

Авторы изобретения дополнительно определили то, что более поздняя бустер-доза конъюгатной вакцины против *Neisseria meningitidis*, содержащей по меньшей мере два капсульных сахараида, выбранных из группы, состоящей из капсульного сахараида серогруппы A *N. meningitidis* (MenA), капсульного сахараида серогруппы C *N. meningitidis* (MenC), капсульного сахараида серогруппы W135 *N. meningitidis* (MenW135) и капсульного сахараида серогруппы Y *N. meningitidis* (MenY), может давать даже более сильный иммунный ответ против антигенов капсульных сахаридов. Данные, приведенные в примере 3, показывают то, что бустер-иммунизация, проведенная через несколько лет после первичной иммунизации, дает значительно более высокое GMT, оцениваемое анализом SBA. Дополнительные бустер-дозы менингококковых конъюгатных вакцин могли бы продлевать продолжительность защиты, индуцированной вакциной. Дополнительные бустер-дозы можно рассматривать и как независимый аспект изобретения, и как дополнительную стадию аспекта совместного введения по изобретению.

Соответственно предложен способ иммунизации против инфекции *Neisseria meningitidis*, включающий стадии иммунизации пациента-человека в возрасте от 12 до 24 месяцев поливалентной конъюгатной вакциной против *N. meningitidis*, содержащей по меньшей мере два капсульных сахараида, выбранных из группы, состоящей из капсульного сахараида *N. meningitidis* серогруппы A (MenA), капсульного сахараида *N. meningitidis* серогруппы C (MenC), капсульного сахараида *N. meningitidis* серогруппы W135 (MenW135) и капсульного сахараида *N. meningitidis* серогруппы Y (MenY), конъюгированных по отдельности с белком-носителем, и повторной иммунизации пациента-человека в возрасте от 4 до 20, от 5 до 15, от 5 до 11, от 5 до 9 или от 5 до 6 лет конъюгатной вакциной для бустер-иммунизации против *N. meningitidis*, содержащей по меньшей мере два из MenA, MenC, MenW135 и MenY, причем каждый из них по-отдельности конъюгирован с белком-носителем.

В одном воплощении поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* содержит конъюгаты MenC и MenY, и/или конъюгатные вакцины против *N. meningitidis* для бустер-иммунизации содержат конъюгаты MenC и MenY.

В одном воплощении поливалентная конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* содержит конъюгаты MenA, MenC, MenW135 и MenY, и/или конъюгатная вакцина против *N. meningitidis* для бустер-иммунизации содержит конъюгаты MenA, MenC, MenW135 и MenY.

В одном воплощении каждый капсульный сахараид из конъюгатной вакцины против *N. meningitidis* для бустер-иммунизации конъюгирован с белком-носителем, выбранным из группы, состоящей из столбнячного анатоксина, дифтерийного анатоксина или CRM197, предпочтительно белок-носитель представляет собой столбнячный анатоксин или CRM197, более предпочтительно белок-носитель представляет собой столбнячный анатоксин.

В одном воплощении каждый капсульный сахараид из поливалентной конъюгатной вакцины против *N. meningitidis* конъюгирован с белком-носителем, выбранным из группы, состоящей из столбнячного анатоксина, дифтерийного анатоксина или CRM197, предпочтительно белок-носитель представляет собой столбнячный анатоксин или CRM197, более предпочтительно белок-носитель представляет собой столбнячный анатоксин.

Будет понятно, что характеристики менингококковых сахаридов и конъюгатов, изложенные выше для исходных аспектов изобретения, также применимы для второго аспекта изобретения. Соответственно описания менингококковых сахаридов и конъюгаты, изложенные выше, возможно присутствуют в поливалентной конъюгатной вакцине против *N. meningitidis* и в конъюгатной вакцине против *N. meningitidis* для бустер-иммунизации.

Получение вакцин в общем описано в Vaccine Design ("The subunit and adjuvant approach" (eds Powell M.F. & Newman M.J.) (1995) Plenum Press New York). Инкапсулирование в липосомах описано Fullerton, патент США 4235877.

Авторы изобретения здесь подразумевают, что термины "содержащий", "содержать" и "содержит" в каждом случае возможно могут быть заменены терминами "состоящий из", "состоять из" и "состоит из" соответственно.

Все ссылки или патентные заявки, процитированные в данном описании патента, включены сюда посредством ссылки.

Следующие примеры изложены для того, чтобы можно было лучше понять данное изобретение. Данные примеры предназначены лишь для целей иллюстрации, и их не следует истолковывать как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Примеры

Пример 1. Схема исследования.

Данное рандомизированное контролируемое исследование фазы III проводили в 59 центрах в США согласно надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice) и Хельсинкской Декларации (1996 Somerset West). До включения в исследование было получено письменное информированное согласие от родителя/законного представителя каждого субъекта.

Здоровых младенцев в возрасте до одного года включали в исследование и рандомизировали 5:1 для вакцинации в 2-, 4- и 6-месячном возрасте HibMenCY-TT и DTaP-HBV-IPV или Hib-TT плюс DTaP-HBV-IPV (табл. 1, фиг. 1). В возрасте 12-15 месяцев (фаза четвертой дозы) детей, вакцинированных HibMenCY-TT плюс DTaP-HBV-IPV, повторно рандомизировали (2:2:1) для введения MenACWY-TT в возрасте 12-15 месяцев с последующим введением DTaP в возрасте 15-18 месяцев (группа MenACWY-TT); MenACWY-TT, совместно введенной с DTaP в возрасте 15-18 месяцев (группа совместного введения); или HibMenCY-TT в возрасте 12-15 месяцев с последующим введением DTaP в возрасте 15-18 месяцев (группа HibMenCY-TT). Дети, примированные Hib-TT плюс DTaP-HBV-IPV, не были повторно рандомизированы и получали DTaP в возрасте 15-18 месяцев (контрольная группа). Субъекты в группах совместного введения, MenACWY-TT и контрольной группе не получали бустер-вакцинацию Hib из-за постоянной нехватки конъюгатной вакцины Hib в США во время проведения исследования. Бустер-вакцинация Hib были отложены до того времени, когда конъюгатная вакцина Hib снова стала доступной [25]. Данное исследование проводили до доступности менингококковой конъюгатной вакцины, лицензированной в США для применения у детей в возрасте до 2 лет; следовательно, контрольная группа не получала менингококковую вакцинацию во время исследования. Всем субъектам было разрешено получать традиционные вакцины, рекомендованные ACIP.

Данное исследование было одиночным слепым в первичной фазе из-за разного внешнего вида вакцин. До четвертой дозы родители/законные представители были информированы о том, какие вакцины получил их ребенок в первичной фазе, и были осведомлены об их группе обработки в фазе четвертой дозы из-за отличающегося числа вакцин и моментов времени отбора образцов сыворотки для разных групп обработки.

Для нумерации вакцин использовали список рандомизации. Проводили случайное назначение для каждой фазы исследования с использованием центральной системы на веб-основе, которая включала процедуру минимизации для обеспечения сбалансированного распределения между группами в индивидуальных центрах.

Исследуемые субъекты и вакцины.

Участниками были здоровые младенцы в возрасте 6-12 недель, рожденные по меньшей мере после 36 недель беременности. Критерии исключения включали предшествующее получение любого препарата крови с рождения или получение вакцин, отличных от пневмококковой конъюгатной вакцины или вакцины против ротавируса человека в пределах 30 суток от первой дозы. Доза вакцины против гепатита В, вводимая при рождении, была разрешена. История заболевания, обусловленного *N. meningitidis*, Hib, дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В или полиомиелита, или вакцинации против любого из данных заболеваний, проведенные вне данного исследования, приводили к исключению из фаз первичной и четвертой доз. Для включения в фазу четвертой дозы субъекты должны были получить все 3 дозы первичной вакцинации.

Одна 0,5 мл доза HibMenCY-TT содержала 2,5 мкг полирибозилрибитолфосфата Hib (PRP), конъюгированного с TT, и 5 мкг каждого полисахарида MenC и полисахарида MenY, конъюгированного с TT (общее содержание TT примерно 18 мкг). Одна 0,5 мл доза MenACWY-TT содержала 5 мкг каждого полисахарида менингококковой серогруппы A, C, W-135 и Y, конъюгированного с TT (общее содержание TT примерно 44 мкг). Лиофилизированные менингококковые вакцины растворяли стерильным физиологическим раствором для инъекции и вводили внутримышечно в левое бедро или руку.

Композиция лицензированных вакцин DTaP-HBV-IPV (Pediarix™, GlaxoSmithKline Vaccines) и Hib-TT (ActHIB™, Sanofi Pasteur) описана в другом документе [10]. Композиция DTaP (Infanrix™, GlaxoSmithKline Vaccines) является такой же, что и у компонента DTaP из DTaP-HBV-IPV.

Цели исследования.

Первичными целями было (1) продемонстрировать отсутствие превосходства MenACWY-TT при совместном введении с DTaP или без него относительно четвертой дозы HibMenCY-TT в показателях процентной доли субъектов с титрами бактерицидной активности сыворотки (с использованием источника человеческого комплемента: hSBA), равными 1:8 или больше, и средним геометрическим титров (GMT) для серогрупп C и Y; (2) продемонстрировать иммуногенность одной дозы MenACWY-TT при

совместном введении с DТaP или без него в показателях процентной доли субъектов с титрами hSBA, большими или равными 1:8, для серогрупп А и W-135; и (3) продемонстрировать отсутствие превосходства DТaP, совместно введенной с MenACWY-TT, относительно введения одной DТaP в показателях процентной доли субъектов с концентрациями антител против дифтерийного анатоксина и против столбнячного анатоксина, большими или равными 1,0 IU (международные единицы)/мл и средними геометрическими концентраций антител против коклюша. В данном документе описаны ожидаемые результаты с менингококковыми вакцинами согласно заданным статистическим критериям. Ожидаемые результаты и иммунные ответы обобщены в табл. 2. Ожидаемые результаты, относящиеся к вакцине DТaP для бустер-иммунизации, приведены в другом документе [24].

Оценка иммуногенности.

Образцы крови отбирали у субъектов через один месяц после вакцинации (табл. 1) и до вакцинации в группе совместного введения в возрасте 15-18 месяцев (для оценки стойкости hSBA в возрасте 15-18 месяцев после 3-дозной вакцинации детей в возрасте до года HibMenCY-TT).

Оценка безопасности и реактогенности.

Конкретные местные и общие симптомы записывались родителями в дневнике пациента в течение 8 суток (сутки 0-7) после четвертой дозы вакцинации. В течение 31 суток после вакцинации отмечали все другие нежелательные события (АЕ). О серьезных нежелательных событиях (SAE) и появлении специфических АЕ, указывающих на новое проявление хронического заболевания, и состояниях, побуждающих к посещению пункта скорой помощи (ER), докладывали с дозы 1 до 6 месяцев после последней вакцинации посредством стандартизованного телефонного набора символов. Во время фазы четвертой дозы отмечали появление сыпи. SAE определяли как событие, приводящее к смерти, или которое угрожало жизни; событие, требующее госпитализации или продления существующей госпитализации; событие, приводящее к инвалидности или нетрудоспособности субъекта; или любое другое событие, рассматриваемое исследователем как серьезное.

Статистические анализы.

Анализ иммуногенности проводили согласно протоколу (АТР) на когорте для определения иммуногенности, которая включала всех вакцинированных субъектов, которые удовлетворяли методикам согласно протоколу. Первичные цели оценивали в иерархическом порядке, то есть цель могла считаться формально достигнутой лишь после того, как были достигнуты все предыдущие цели.

Отбор образца крови до вакцинации в группе совместного введения (табл. 1) обеспечивал расчет частоты ответа на вакцину и отношений GMT до и после вакцинации в данной группе. Ответ на вакцину определяли как титр антитела, больший или равный 1:8 после вакцинации у исходно серонегативных субъектов и больший или равный 4-кратному увеличению титра антитела до вакцинации у исходно серопозитивных субъектов.

Потенциальные различия между группами были подчеркнуты в поисковых анализах, если асимптотический стандартизованный 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для различия между 2 группами в процентных долях субъектов, достигающих определенных порогов отсека, не включал 0, или если 95%-ный ДИ для отношения GMT между группами не включал 1. Данные поисковые анализы следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание то, что не было корректировки на множественность.

Анализ безопасности проводили на общей вакцинированной когорте, которая включала всех вакцинированных субъектов. Частоту и интенсивность симптомов рассчитывали с точным 95%-ным ДИ для каждой группы.

Анализ проводили с использованием версии 9.1 программы SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, Соединенные Штаты) и ProcStatXact 7.0.

Результаты.

Исследуемые субъекты.

Всего 1554 субъекта были включены в исследование и вакцинированы в фазе первичной вакцинации, из которых 1447 завершили данную фазу исследования. Для фазы четвертой дозы 1303 ребенка дошкольного возраста были включены в исследование и вакцинированы (фиг. 1), из которых 1238 субъектов завершили фазу вакцинации четвертой дозой исследования, и 1209 завершили продленную фазу послерегистрационного определения безопасности. Обобщение причин, по которым субъекты были из исследования или были удалены из когорты АТР, приведено в табл. 3 (дополнительная). Два субъекта, один из группы MenACWY-TT и один из группы HibMenCY-TT, выбыли во время фазы вакцинации четвертой дозой из-за АЕ. Оба субъекта испытали фебрильные судороги до запланированной пятой дозы DТaP: один с началом через 38 суток после четвертой дозы и другой с началом через 43 суток после четвертой дозы. Ни одно из событий не рассматривалось исследователем как связанное с вакцинацией. В когорте для определения иммуногенности АТР имелось 955 субъектов. В группе совместного введения было больше субъектов мужского, чем женского пола (165 по сравнению со 138 соответственно) и больше субъектов женского, чем мужского пола в контрольной группе (97 по сравнению с 78 соответственно). Исследуемые группы были в иных отношениях сравнимыми в показателях демографических характеристик (табл. 4, дополнительная).

Иммуногенность.

После вакцинации HibMenCY-ТТ или MenACWY-ТТ в возрасте 12-15 месяцев или MenACWY-ТТ плюс DTap в возрасте 12-15 месяцев 100% субъектов имели титры hSBA, большие или равные 1:8, для серогрупп С и Y (фиг. 2), против которых их ранее примировали. По меньшей мере 96,1% субъектов, вакцинированных MenACWY-ТТ, также имели титры hSBA, большие или равные 1:8, для серогрупп А и W-135 (фиг. 2). Очень мало субъектов (меньше или равно 7,8%) в контрольной группе имело титры hSBA, большие или равные 1:8, в отношении любой серогруппы вакцины.

Поисковые анализы не выявили каких-либо различий между группами MenACWY-ТТ и совместного введения по сравнению с группой HibMenCY-ТТ для серогрупп С и Y в показателях процентной доли субъектов с титрами hSBA, равными 1:8 или больше, через один месяц после вакцинации. Однако результаты свидетельствовали о более высоких GMT после вакцинации: 1) в отношении серогрупп С и Y в группах MenACWY-ТТ и совместного введения по сравнению с группой HibMenCY-ТТ и 2) в отношении серогрупп С, W-135 и Y в группе совместного введения по сравнению с группой MenACWY-ТТ (фиг. 3).

Процентная доля субъектов в группе совместного введения с ответом на вакцину составляла 95,9% (95%-ный ДИ 92,3; 98,1%) в отношении серогруппы А, 99,2% (97,3; 99,9%) в отношении серогруппы С, 97,7% (94,8; 99,3%) в отношении серогруппы W-135 и 98,9% (96,8; 99,8%) в отношении серогруппы Y. По меньшей мере 96,1% исходно серонегативных субъектов имели ответ на вакцину против одной или более чем одной серогруппы.

До вакцинации в группе совместного введения у 90,7 и 96,3% субъектов поддерживались серопротективные титры hSBA (большие или равные 1:4) против серогрупп С и Y после 3-дозного примирования HibMenCY-ТТ. В группе совместного введения GMT возрастали от момента перед до момента после вакцинации в 107 раз в отношении серогруппы С и в 53 раза в отношении серогруппы Y, указывая на бустерный ответ после примирования HibMenCY-ТТ; и в 44 раза в отношении серогруппы А и 244 раза в отношении серогруппы W-135, демонстрируя хорошую иммуногенность на первое воздействие данных антигенов вакцины.

Показатели серопротекции после дозы 4 и GMT на серогруппу W-135 были высокими в группах MenACWY-ТТ и совместного введения, а также у реципиентов HibMenCY-ТТ, которые не получали антиген вакцины W-135 в дозе 4. У контролей не наблюдали ответа на серогруппу W-135.

Реактогенность.

Процентные доли субъектов, для которых сообщали о местных и общих симптомах, находились в том же самом интервале в трех исследуемых группах (фиг. 4). Процентные доли субъектов, для которых описаны SAE, новые проявления хронического заболевания и АЕ, приводящие к посещению ER, от начала первичной вакцинации до 6 месяцев после четвертой дозы были аналогичными во всех 3 группах (табл. 5). Три SAE, описанные у двух субъектов, считали связанными с вакциной: имел место один случай гипотонического ребенка, который произошел через 47 суток после дозы 4 (группа совместного введения), который прошел через 2 суток. Кроме того, имел место один описанный случай конвульсии, произошедший через 65 суток после первой дозы первичной вакцинации (группа HibMenCY-ТТ), который прошел у младенца, который позднее умер в результате второго SAE (синдром внезапной смерти ребенка) через 89 суток после дозы 1. На протяжении исследования произошли три другие смерти (все в первичной фазе), ни одна из которых не считалась связанной с вакциной: один субъект умер от синдрома внезапной смерти ребенка через 33 суток после дозы 1; один субъект умер от обезвоживания, гемолитического уремического синдрома и септического шока через 43 суток после дозы 1, и один субъект умер от лейкоза (начало через 57 суток после дозы 3) и последующей дыхательной недостаточности.

Пример 2. Определение молекулярной массы с использованием MALLS.

Детекторы были подсоединены к гель-фильтрационной колонке ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), на которой элюировались образцы. С другой стороны, детектор рассеяния лазерного излучения измерял интенсивности излучения, рассеянного макромолекулярным раствором под 16 углами, и, с другой стороны, интерферометрический рефрактометр, встроенный в линию, обеспечивал определение количества элюированного образца. Из данных интенсивностей можно определять размер и форму макромолекул в растворе.

Средняя молекулярная масса в массе (M_w) определяется как сумма масс всех соединений, умноженная на их соответствующую молекулярную массу и разделенная на сумму масс всех соединений.

а) Средневесовая молекулярная масса (M_w)

$$M_w = \frac{\sum W_i \cdot M_i}{\sum W_i} = \frac{m_2}{m_1}$$

б) Среднечисловая молекулярная масса (M_n)

$$M_n = \frac{\sum N_i \cdot M_i}{\sum N_i} = \frac{m_1}{m_0}$$

в) Среднеквадратический радиус R_w и R^2_w представляет собой квадрат радиуса, определенный посредством

$$R^2_w \text{ или } (r^2)_w = \frac{\sum m_i \cdot r_i^2}{\sum m_i}$$

(m_i представляет собой массу рассеивающего центра i , и r_i представляет собой расстояние между рассеивающим центром i и центром тяжести макромолекулы).

г) Полидисперсность определяется как отношение M_w/M_n .

Менингококковые полисахариды анализировали MALLS посредством загрузки на две колонки ВЭЖХ (TSKG6000 и 5000PWx1), используемые в комбинации. На колонку загружали 25 мкл полисахарида и элюировали 0,75 мл фильтрованной воды. Полисахариды выявляли с использованием детектора светорассеяния (Wyatt Dawn DSP, оснащенный 10 мВт аргоновым лазером, работающим при 488 нм) и инферометрического рефрактометра (Wyatt Otilab DSP, оснащенный ячейкой P100 и красным фильтром 498 нм).

Полидисперсности молекулярной массы и выходы всех образцов рассчитывали способом Дебая с использованием полиномиальной аппроксимации порядка 1 программы Astra 4.72.

Пример 3. Эффект бустер-иммунизации.

В дальнейшем исследовании оценивали стойкость антител через 12 месяцев после бустер-вакцинации конъюгатной вакциной на основе менингококковых серогрупп A, C, W-135, Y (MenACWY-TT, GlaxoSmithKline Vaccines) по сравнению с конъюгатной вакциной на основе менингококковой серогруппы C (MenC-CRM₁₉₇, Wyeth LLC) у здоровых детей.

Методы: в данном многоцентровом открытом контролируемом исследовании фазы III в Финляндии (NCT 00955682) дети, ранее рандомизированные (3:1) и примированные одной дозой MenACWY-TT или MenC-CRM₁₉₇ в возрасте 12-23 месяцев (NCT 00474266), получали бустер-дозу таких же вакцин через 48 месяцев после примирования. Иммуногенность оценивали в месяц (M) 60 (через 12 месяцев после бустер-вакцинации) с использованием анализов бактерицидных антител сыворотки, используя кроличий (rSBA; порог отсечения 1:8) и человеческий (hSBA; порог отсечения 1:4) комплементы. Связанные с вакциной серьезные нежелательные явления (SAE) записывали до M60.

Результаты: из 293 детей, подвергнутых бустер-вакцинации, 286 вернулись в M60, причем 277 были включены в когорту согласно протоколу для определения стойкости в M60 (MenACWY-TT: N равно 231; MenC-CRM-197: N равно 46). В M60 все реципиенты MenACWY-TT сохраняли титры rSBA, равные 1:8 или больше (за исключением MenC, 97,4%), и титры hSBA, равные 1:4 или больше (за исключением MenA, 95,5%) (табл. 6). Среднее геометрическое титров антител (GMT) hSBA в M60 снижалось по сравнению с M49 (через 1 месяц после бустер-вакцинации), но было выше, чем после первичной вакцинации. Показатели серопозитивности MenC и GMT (rSBA, hSBA) были сравнимыми между группами. Не было описано SAE, связанных с вакциной.

Заключение: антитела, оцененные посредством анализов rSBA и hSBA, сохранялись для каждой серогруппы более чем у 97% детей через 12 месяцев после бустер-вакцинации MenACWY-TT. Эти данные указывают на то, что дополнительные бустер-дозы MenACWY-TT могут увеличивать продолжительность защиты, индуцированной вакциной.

Таблица 1

Схема исследования

Название группы	Первичная фаза вакцинации* (Посещения 1-4)	Фаза четвертой дозы вакцинации*				
		12-15 месяцев (Посещение 4)	1 месяц после вакцинации (Посещение 5)	15-18 месяцев (Посещение 6)	1 месяц после вакцинации (Посещение 7)	
	2, 4, 6 месяцев	Вакцинация	Отбор крови	Отбор крови	Вакцинация	Отбор крови
MenACWY-TT	HibMenCY-TT + DTap-HBV-IPV	MenACWY-TT	Да	-	DTaP	Да
HibMenCY-TT	HibMenCY-TT + DTap-HBV-IPV	HibMenCY-TT	Да	-	DTaP	Да
Совместное введение	HibMenCY-TT + DTap-HBV-IPV	Нет вакцинации	-	Да	MenACWY-TT + DTap	Да
Контроль	Hib-TT + DTap-HBV-IPV	Нет вакцинации	-	-	DTaP	Да

Закрашенные области показывают моменты времени вакцинации и отбора крови, обсуждавшиеся в настоящем сообщении. * Всем субъектам разрешили получать традиционные вакцины, рекомендованные Консультативным комитетом по проблемам иммунизации. Для вакцин против кори, свинки, краснухи, ветряной оспы, гепатита А и НВ, вакцинация должна была происходить за 30 или более суток до или после введения исследуемых вакцин. Нехватка конъюгатной вакцины против НВ в США во время исследования заставила ACIP рекомендовать отсрочку бустер-дозы НВ для всех детей дошкольного возраста для обеспечения того, чтобы конъюгатная вакцина против НВ предпочтительно вводилась детям до года, которые подвержены наибольшему риску инфекционного заболевания, вызванного НВ. В соответствии с данной рекомендацией, бустер-иммунизации НВ не вводили кому-либо, кроме представителей группы HibMenCY-TT. Другие группы должны были получать четвертую дозу конъюгатной вакцины против НВ при устранении нехватки.

Таблица 2

Результаты дедуктивного анализа менингококковых антигенов,
введенных в возрасте 12-15 или 15-18 месяцев (первичные цели:
когорта иммуногенности АТР, фаза четвертой дозы)

Цель	Ожидаемый результат	Критерии	Серо-группа	Значение	[95% ДИ]	Критерий удовлетворен?
Не меньшая эффективность MenACWY-TT по сравнению с HibMenCY-TT	Титры hSBA $\geq 1:8$	НГ 2-стороннего 95% ДИ для различия (MenACWY-TT - HibMenCY-TT) составляет $\geq -10\%$	C	0,0	[-1,33; 2,42]	Да
			Y	0,0	[-1,31; 2,39]	Да
Иммуногенность MenACWY-TT		НГ 2-стороннего 95% ДИ составляет $\geq 80\%$	A	98,8	[96,6; 99,8]	Да
			W-135	98,9	[96,8; 99,8]	Да
Не меньшая эффективность совместного введения по сравнению с HibMenCY-TT	Титры hSBA $\geq 1:8$	НГ 2-стороннего 95% ДИ для различия (совместное введение-HibMenCY-TT) составляет $\geq -10\%$	C	0,0	[-1,30; 2,42]	Да
			Y	0,0	[-1,25; 2,39]	Да
Иммуногенность MenACWY-TT + DTaP		НГ 2-стороннего 95% ДИ (группа совместного введения) составляет $\geq 80\%$	A	96,1	[93,0; 98,1]	Да
			W-135	98,6	[96,4; 99,6]	Да
Не меньшая эффективность MenACWY-TT по сравнению с HibMenCY-TT	GMT отношения hSBA	НГ 95%, ДИ для отношения (MenACWY / HibMenCY TT) составляет $\geq 0,5$	C	1,44	[1,11; 1,87]	Да*
			Y	2,16	[1,71; 2,71]	Да*
Не меньшая эффективность совместного введения по сравнению с HibMenCY-TT		НГ 2-стороннего 95% ДИ для отношения (совместное введение /HibMenCY-TT) составляет $\geq 0,5$	C	2,70	[2,08; 3,50]	Да*
			Y	3,36	[2,72; 4,15]	Да*

95% ДИ – 95-процентный доверительный интервал; НГ – нижняя граница 95% ДИ; GMT – среднее геометрическое титра антитела, АТР – согласно протоколу. *Заключение относительно первичных целей сделано иерархически. Один из критериев не меньшей эффективности для целей совместного введения, относящийся к вакцинации против коклюша (описанный в других документах) не был удовлетворен. Следовательно, для последующих целей (указанных выше *), не могло быть сделано заключение об удовлетворении критерия не меньшей эффективности, даже несмотря на то, что предварительно определенный критерий был удовлетворен.

Таблица 3 (дополнительная)

Подробности относительно причин, почему субъекты выбыли из исследования или были удалены из когорты согласно протоколу (АТР)

	Группа			
	Контроль	MenACWY-TT	HibMenCY-TT	Совместное введение
Выбытия из завершения исследования активной фазы	6 выбыло: потеряны для последующего наблюдения (5), другие (1).	27 выбыло: нежелательное событие (1), нарушение протокола (2), отзыв информированного согласия (4); переехали из области исследования (3), потеряны для последующего наблюдения (14), другие (3).	19 выбыло: серьезное нежелательное явление (1), нарушение протокола (3), отзыв информированного согласия (3); потеряны для последующего наблюдения (10), другие (2).	13 выбыло: отзыв информированного согласия (4), потеряны для последующего наблюдения (8), другие (1).
Выбытия из завершения исследования расширенной фазы последующего наблюдения для определения безопасности	10 выбыло: отзыв информированного согласия (1), потеряны для последующего наблюдения (9)	36 выбыло: отзыв информированного согласия (7), потеряны для последующего наблюдения (29)	24 выбыло: отзыв информированного согласия (2), потеряны для последующего наблюдения (22)	24 выбыло: отзыв информированного согласия (3), потеряны для последующего наблюдения (21)
Удалены из когорты иммуногенности АТР	58 удалены: получили запрещенную вакцину (3), не соответствуют требованиям (4), удалены во время первичной фазы (16), не соответствуют правилам отбора крови (12), отсутствуют серологические данные (23)	123 удалены: получили запрещенную вакцину (17), нарушение рандомизации (6), не соответствуют требованиям (13), удалены во время первичной фазы (27), не соответствуют правилам отбора крови (38), отсутствуют серологические данные (22)	61 удален: получили запрещенную вакцину (10), не соответствуют требованиям (4), удалены во время первичной фазы (18), не соответствуют правилам отбора крови (20), отсутствуют серологические данные (9)	106 удалены: получили запрещенную вакцину (4), не соответствуют требованиям (4), удалены во время первичной фазы (34), не соответствуют правилам отбора крови (21), отсутствуют серологические данные (43)

Таблица 4 (дополнительная)

Сводка демографических характеристик
(когорта иммуногенности АТР, фаза четвертой дозы)

Характеристика		MenACWY-TT N = 309	HibMenCY-TT N = 168	Совместное введение N = 303	Контроль N = 175
Возраст в момент посещения 6 (месяцы)	Среднее (SD)	15,2 (0,53)	15,3 (0,54)	15,3 (0,60)	15,3 (0,64)
Пол	Интервал	15-18	15-17	15-18	15-18
	Женщины n(%)	150 (48,5)	86 (51,2)	138 (45,5)	97 (55,4)
	Мужчины n(%)	159 (51,5)	82 (48,8)	165 (54,5)	78 (44,6)
Раса	Африканская/афроамериканская n(%)	33 (10,7)	19 (11,3)	15 (5,0)	8 (4,6)
	Американские индейцы/аборигенное население Аляски n(%)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Центральноазиаты/Южноазиаты n(%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
	Восточноазиаты n(%)	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,6)
	Японцы n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
	Азиаты из Юго-Восточной Азии n(%)	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,7)	0 (0,0)
	Аборигенные гавайцы/население островов Тихого океана n(%)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Арабы/североафриканцы n(%)	5 (1,6)	0 (0,0)	4 (1,3)	3 (1,7)
	Кавказцы/европейцы n(%)	243 (78,6)	130 (77,4)	251 (82,8)	144 (82,3)
	Другие n(%)	24 (7,8)	16 (9,5)	29 (9,6)	18 (10,3)

N - общее число субъектов

n% - число / процентная доля субъектов в данной категории

SD – стандартное отклонение

АТР – согласно протоколу

Таблица 5

Процентная доля субъектов, для которых описаны специфические
нежелательные явления от дозы 1 вплоть до 6 месяцев после четвертой дозы
(вся вакцинированная когорта для четвертой дозы, фазы первичной и четвертой дозы)

	MenACWY-TT N = 432		HibMenCY-TT N = 229		Совместное введение N = 409		Контроль N = 233	
	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)
По меньшей мере один симптом	245	56,7 (51,9; 61,4)	140	61,1 (54,5; 67,5)	226	55,3 (50,3; 60,1)	105	45,1 (38,6; 51,7)
SAE	30	6,9 (4,7; 9,8)	11	4,8 (2,4; 8,4)	26	6,4 (4,2; 9,2)	10	4,3 (2,1; 7,8)
Новое начало хронического заболевания	67	15,5 (12,2; 19,3)	29	12,7 (8,6; 17,7)	66	16,1 (12,7; 20,1)	36	15,5 (11,1; 20,7)
Гиперчувствительность к лекарственному средству	12	2,8 (1,4; 4,8)	7	3,1 (1,2; 6,2)	9	2,2 (1,0; 4,1)	5	2,1 (0,7; 4,9)
Пищевая аллергия	5	1,2 (0,4; 2,7)	1	0,4 (0,0; 2,4)	2	0,5 (0,1; 1,8)	2	0,9 (0,1; 3,1)
Гиперчувствительность	2	0,5 (0,1; 1,7)	0	0,0 (0,0; 1,6)	0	0,0 (0,0; 0,9)	1	0,4 (0,0; 2,4)
Аллергия на молоко	1	0,2 (0,0; 1,3)	0	0,0 (0,0; 1,6)	2	0,5 (0,1; 1,8)	1	0,4 (0,0; 2,4)
Множественные аллергии	2	0,5 (0,1; 1,7)	1	0,4 (0,0; 2,4)	2	0,5 (0,1; 1,8)	0	0,0 (0,0; 1,6)
Сезонная аллергия	3	0,7 (0,1; 2,0)	2	0,9 (0,1; 3,1)	2	0,5 (0,1; 1,8)	4	1,7 (0,5; 4,3)
Избирательная иммунонедостаточность IgA	0	0,0 (0,0; 0,9)	0	0,0 (0,0; 1,6)	1	0,2 (0,0; 1,4)	0	0,0 (0,0; 1,6)
Гипотония	0	0,0 (0,0; 0,9)	0	0,0 (0,0; 1,6)	0	0,0 (0,0; 0,9)	1	0,4 (0,0; 2,4)
Астма	11	2,5 (1,3; 4,5)	2	0,9 (0,1; 3,1)	7	1,7 (0,7; 3,5)	3	1,3 (0,3; 3,7)
Бронхиальная гиперреактивность	10	2,3 (1,1; 4,2)	4	1,7 (0,5; 4,4)	12	2,9 (1,5; 5,1)	5	2,1 (0,7; 4,9)
Аллергический ринит	4	0,9 (0,3; 2,4)	4	1,7 (0,5; 4,4)	6	1,5 (0,5; 3,2)	7	3,0 (1,2; 6,1)
Круговая алопеция	0	0,0; (0,0; 0,9)	1	0,4 (0,0; 2,4)	0	0,0 (0,0; 0,9)	0	0,0 (0,0; 1,6)
Аллергический дерматит	3	0,7; (0,1; 2,0)	1	0,4 (0,0; 2,4)	0	0,0 (0,0; 0,9)	1	0,4 (0,0; 2,4)
Атопический дерматит	5	1,2; (0,4; 2,7)	0	0,0 (0,0; 1,6)	10	2,4 (1,2; 4,5)	2	0,9 (0,1; 3,1)
Контактный дерматит	3	0,7; (0,1; 2,0)	1	0,4 (0,0; 2,4)	3	0,7 (0,2; 2,1)	1	0,4 (0,0; 2,4)
Медикаментозная сыпь	1	0,2; (0,0; 1,3)	0	0,0 (0,0; 1,6)	0	0,0 (0,0; 0,9)	0	0,0 (0,0; 1,6)
Экзема	16	3,7; (2,1; 5,9)	7	3,1 (1,2; 6,2)	18	4,4 (2,6; 6,9)	6	2,6 (1,0; 5,5)

	MenACWY-TT N = 432		HibMenCY-TT N = 229		Совместное введение N = 409		Контроль N = 233	
	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)	n	% (95% ДИ)
Высыпание	1	0,2; (0,0; 1,3)	0	0,0 (0,0; 1,6)	0	0,0 (0,0; 0,9)	0	0,0 (0,0; 1,6)
Высыпание*	120	27,8 (23,6; 32,3)	64	27,9 (22,2; 34,2)	106	25,9 (21,7; 30,5)	48	20,6 (15,6; 26,4)
Посещение пункта скорой помощи	145	33,6 (29,1; 38,2)	92	40,2 (33,8; 46,8)	145	35,5 (30,8; 40,3)	57	24,5 (19,1; 30,5)

По меньшей мере один симптом – столкновение с по меньшей мере одним симптомом (независимо от класса органа первичной системы MedDRA)
N – число субъектов с по меньшей мере одной введенной дозой

n/% - число/процентная доля субъектов, для которых было по меньшей мере одно сообщение о симптоме

95% ДИ - точный 95%-ный доверительный интервал; НГ – нижняя граница, ВГ – верхняя граница

*от четвертой дозы до 6 месяцев после четвертой дозы

Таблица 6: Процентная доля детей с титрами rSBA, большими или равными 1:8, и титрами hSBA, большими или равными 1:4, и соответствующие GMT (когорта ATP для определения стойкости в M60)

Антитело	Группа	rSBA			hSBA		
		N	% ≥1:8 (95% ДИ)	GMT (95% ДИ)	N	% ≥1:4 (95% ДИ)	GMT (95% ДИ)
MenA	MenACWY-TT	231	100 (98,4-100)	978,9 (860,2-1114,0)	221	95,5 (91,8-97,8)	88,0 (73,6-105,1)
MenC	MenACWY-TT	231	97,4 (94,4-99,0)	226,4 (183,7-279,0)	228	100 (98,4-100)	1342,3 (1134,6-1588,1)
	MenC-CRM ₁₉₇	46	97,8 (88,5-99,9)	320,9 (201,1-512,2)	33	100 (89,4-100)	931,1 (572,8-1513,4)
MenW-135	MenACWY-TT	231	100 (98,4-100)	1390,7 (1203,2-1607,3)	218	100 (98,3-100)	2196,6 (1955,7-2467,2)
MenY	MenACWY-TT	231	100 (98,4-100)	1071,1 (924,9-1240,5)	206	100 (98,2-100)	1110,8 (987,5-1249,6)

GMT – среднее геометрическое титра антител; ATP – согласно протоколу; M60 – месяц 60, 12 месяцев после бустер-вакцинации; N – число субъектов с доступными результатами; 95% ДИ - 95%-ный доверительный интервал
Анализ rSBA проводили в Public Health England; анализ hSBA - в GlaxoSmithKline Vaccines

Таблица 7: процентная доля субъектов с титрами hSBA, равными или превышающими значения порогов отсеечения 1:4 и 1:8, и GMT (когорта АТР для определения стойкости в месяц 60)

			≥ 1:4						≥ 1:8				GMT		
			95% ДИ			95% ДИ			95% ДИ		95% ДИ				
Анти-тело	Группа	Время	N	n	%	НГ	ВГ	n	%	НГ	ВГ	значе-ние	НГ	ВГ	
hSBA-MenA	MenA CWY- TT	ДО	226	4	1,8	0,5	4,5	1	0,4	0,0	2,4	2,0	2,0	2,1	
		ПО-СЛЕ	220	185	84,1	78,6	88,7	178	80,9	75,1	85,9	23,7	19,5	28,7	
		M24	191	52	27,2	21,0	34,1	47	24,6	18,7	31,3	4,1	3,4	4,9	
		M36	210	77	36,7	30,1	43,6	72	34,3	27,9	41,1	5,6	4,5	6,8	
		M48	203	56	27,6	21,6	34,3	55	27,1	21,1	33,8	4,6	3,7	5,5	
		M49	214	213	99,5	97,4	100	213	99,5	97,4	100	1371,2	1149,7	1635,4	
	MenC CRM	ДО	221	211	95,5	91,8	97,8	211	95,5	91,8	97,8	88,0	73,6	105,1	
		ПО-СЛЕ	35	0	0,0	0,0	10,0	0	0,0	0,0	10,0	2,0	2,0	2,0	
		M24	30	2	6,7	0,8	22,1	0	0,0	0,0	11,6	2,1	1,9	2,3	
		M36	29	5	17,2	5,8	35,8	4	13,8	3,9	31,7	2,7	2,1	3,4	
		M48	29	4	13,8	3,9	31,7	4	13,8	3,9	31,7	2,8	2,0	3,9	
		M49	30	4	13,3	3,8	30,7	4	13,3	3,8	30,7	2,7	2,0	3,6	
	hSBA-MenC	MenA CWY- TT	ДО	230	2	0,9	0,1	3,1	2	0,9	0,1	3,1	2,0	2,0	2,1
			ПО-СЛЕ	219	215	98,2	95,4	99,5	214	97,7	94,8	99,3	181,5	154,5	213,2
			M24	181	157	86,7	80,9	91,3	155	85,6	79,7	90,4	48,7	37,5	63,1
M36			211	168	79,6	73,5	84,8	162	76,8	70,5	82,3	33,3	25,5	43,5	
M48			211	153	72,5	66,0	78,4	152	72,0	65,5	78,0	30,1	22,4	40,5	
M49			221	221	100	98,3	100	221	100	98,3	100	15490,7	13389,3	17921,9	
MenC -CRM		ДО	35	1	2,9	0,1	14,9	1	2,9	0,1	14,9	2,1	1,9	2,3	
		ПО-СЛЕ	34	28	82,4	65,5	93,2	28	82,4	65,5	93,2	43,5	23,6	80,2	
		M24	26	13	50,0	29,9	70,1	11	42,3	23,4	63,1	8,1	4,1	15,7	
		M36	29	11	37,9	20,7	57,7	11	37,9	20,7	57,7	5,6	3,3	9,6	
		M48	33	15	45,5	28,1	63,6	15	45,5	28,1	63,6	10,7	4,8	23,8	
		M49	35	35	100	90,0	100	35	100	90,0	100	8474,8	5787,3	12410,2	
hSBA-MenW-135		MenA CWY- TT	ДО	227	1	0,4	0,0	2,4	1	0,4	0,0	2,4	2,0	2,0	2,1
			ПО-СЛЕ	212	177	83,5	77,8	88,2	176	83,0	77,3	87,8	47,7	37,4	60,9
			M24	190	176	92,6	87,9	95,9	173	91,1	86,1	94,7	81,5	64,9	102,5
	M36		212	173	81,6	75,7	86,6	173	81,6	75,7	86,6	53,6	41,7	69,0	
	M48		171	139	81,3	74,6	86,8	138	80,7	74,0	86,3	48,3	36,9	63,4	
	M49		203	203	100	98,2	100	203	100	98,2	100	13996,3	12637,4	15501,3	
	MenC CRM	ДО	218	218	100	98,3	100	218	100	98,3	100	2196,6	1955,7	2467,2	
		ПО-СЛЕ	35	0	0,0	0,0	10,0	0	0,0	0,0	10,0	2,0	2,0	2,0	
		M24	34	1	2,9	0,1	15,3	1	2,9	0,1	15,3	2,2	1,8	2,6	
		M24	30	0	0,0	0,0	11,6	0	0,0	0,0	11,6	2,0	2,0	2,0	
		M36	31	2	6,5	0,8	21,4	2	6,5	0,8	21,4	2,4	1,8	3,2	
		M48	28	2	7,1	0,9	23,5	2	7,1	0,9	23,5	2,6	1,8	3,6	
	hSBA-MenY	MenA CWY- TT	ДО	221	1	0,5	0,0	2,5	1	0,5	0,0	2,5	2,0	2,0	2,1
			ПО-СЛЕ	212	168	79,2	73,2	84,5	168	79,2	73,2	84,5	30,8	24,4	38,8
			M24	167	141	84,4	78,0	89,6	141	84,4	78,0	89,6	55,4	42,1	72,9
M36			209	151	72,2	65,7	78,2	148	70,8	64,1	76,9	32,5	24,7	42,8	
M48			131	85	64,9	56,1	73,0	85	64,9	56,1	73,0	29,9	20,3	44,1	
M49			184	184	100	98,0	100	184	100	98,0	100	6698,9	5934,8	7561,3	
MenC -CRM		ДО	206	206	100	98,2	100	206	100	98,2	100	1110,8	987,5	1249,6	
		ПО-СЛЕ	35	1	2,9	0,1	14,9	1	2,9	0,1	14,9	2,3	1,7	3,0	
		M24	34	1	2,9	0,1	15,3	1	2,9	0,1	15,3	2,3	1,7	3,2	
		M24	27	5	18,5	6,3	38,1	5	18,5	6,3	38,1	4,2	2,2	8,1	
		M36	31	6	19,4	7,5	37,5	6	19,4	7,5	37,5	4,3	2,4	7,7	
		M48	28	6	21,4	8,3	41,0	6	21,4	8,3	41,0	4,3	2,4	7,8	
MenC -CRM		M49	27	7	25,9	11,1	46,3	7	25,9	11,1	46,3	5,4	2,7	11,0	
		M60	31	10	32,3	16,7	51,4	10	32,3	16,7	51,4	7,5	3,6	15,7	

GMT – среднее геометрическое титра антител, рассчитанное на всех субъектах

N – число субъектов с доступными результатами

n/% - число/процентная доля субъектов с титром в пределах определенного интервала

95% ДИ - 95%-ный доверительный интервал; НГ – нижняя граница, ВГ – верхняя граница

ДО – сутки 0, до первичной вакцинации

ПОСЛЕ – 42 суток после первичной вакцинации менингококковой вакциной

M24 - 24 месяца после первичной вакцинации

M36 - 36 месяцев после первичной вакцинации

M48 - 48 месяцев после первичной вакцинации и до бустер-вакцинации

M49 – один месяц после бустер-вакцинации (Месяц 49)

M60 - 12 месяцев после бустер-вакцинации (Месяц 60)

Примечание: в момент времени 'ПОСЛЕ' субъекты из группы MMRV в первичном исследовании, которые были набраны в группу MenC-CRM в данном исследовании стойкости, еще не получали менингококковую вакцину.

Ссылки.

- [1] Rosenstein N.E., Perkins B.A., Stephens D.S., Popovic T., Hughes J.M. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344: 1378-1388.
- [2] Cohn A.C., MacNeil J.R., Harrison L.H., et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 2010;50: 184-191.
- [3] Harrison L.H., Trotter C.L., Ramsay M.E. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27: B51-63.
- [4] Pollard A.J. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S274-279.
- [5] Lingappa J.R., Rosenstein N., Zell E.R., Shutt K.A., Schuchat A., Perkins B.A. Surveillance for meningococcal disease and strategies for use of conjugate meningococcal vaccines in the United States. *Vaccine* 2001; 19: 4566-4575.
- [6] Пресс-релизы - FDA approves new combination vaccine that protects children against two bacterial diseases. Доступна на: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm308350.htm>. Осуществлялся доступ 30 июля 2012 г.
- [7] Bryant K.A., Marshall G.S., Marchant C.D., et al. Immunogenicity and safety of H influenzae type b-N meningitidis C/Y conjugate vaccine in infants. *Pediatrics* 2011;127: 1375-1385.
- [8] Nolan T., Lambert S., Robertson D., et al. A novel combined *Haemophilus influenzae* type b-*Neisseria meningitidis* serogroups C and Y-tetanus-toxoid conjugate vaccine is immunogenic and induces immune memory when co-administered with DTPa-HBV-IPV and conjugate pneumococcal vaccines in infants. *Vaccine* 2007; 25: 8487-8499.
- [9] Habermehl P., Leroux-Roels G., Sanger R., Machler G., Boutriau D. Combined *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* serogroup C (HibMenC) or serogroup C and Y-tetanus toxoid conjugate (and HibMenCY) vaccines are well-tolerated and immunogenic when administered according to the 2, 3, 4 months schedule with a fourth dose at 12-18 months of age. *Hum Vaccin* 2010; 6: 640-651.
- [10] Marshall G.S., Marchant C.D., Blatter M., Friedland L.R., Aris E., Miller J.M. Co-administration of a novel *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* serogroups C and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine does not interfere with the immune response to antigens contained in infant vaccines routinely used in the United States. *Hum Vaccin* 2011; 7: 258-264.
- [11] Marchant C.D., Miller J.M., Marshall G.S., et al. Randomized trial to assess immunogenicity and safety of *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* serogroups C and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 48-52.
- [12] Rinderknecht S., Bryant K., Nolan T., et al. The safety profile of *Haemophilus influenzae* type b-*Neisseria meningitidis* serogroups C and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (HibMenCY). *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(3). Доступна на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327493>. Осуществлялся доступ 29 февраля 2012 г.
- [13] Marshall G.S., Marchant C.D., Blatter M., et al. Immune response and one-year antibody persistence after a fourth dose of a novel *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* serogroups C and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine (HibMenCY) at 12 to 15 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 469-471.
- [14] Nolan T., Richmond P., Marshall H., et al. Immunogenicity and safety of an investigational combined *Haemophilus influenzae* type B-*Neisseria meningitidis* serogroups C and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 190-196.
- [15] Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-D) among children aged 9 through 23 months at increased risk for invasive meningococcal disease. Доступна на: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6040a4.htm?s_cid=mm6040a4_e%0d%0a. Осуществлялся доступ 13 января 2012 г.
- [16] Ostergaard L., Lebacqz E., Poolman J., Maechler G., Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years. *Vaccine* 2009; 27: 161-168.
- [17] Knuf M., Kieninger-Baum D., Habermehl P., et al. A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children. *Vaccine* 2010; 28: 744-753.
- [18] Baxter R., Baine Y., Ensor K., Bianco V., Friedland L.R., Miller J.M. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e41-48.
- [19] Vesikari T., Karvonen A., Bianco V., Van der Wielen M., Miller J. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. *Vaccine* 2011; 29: 4274-4284.

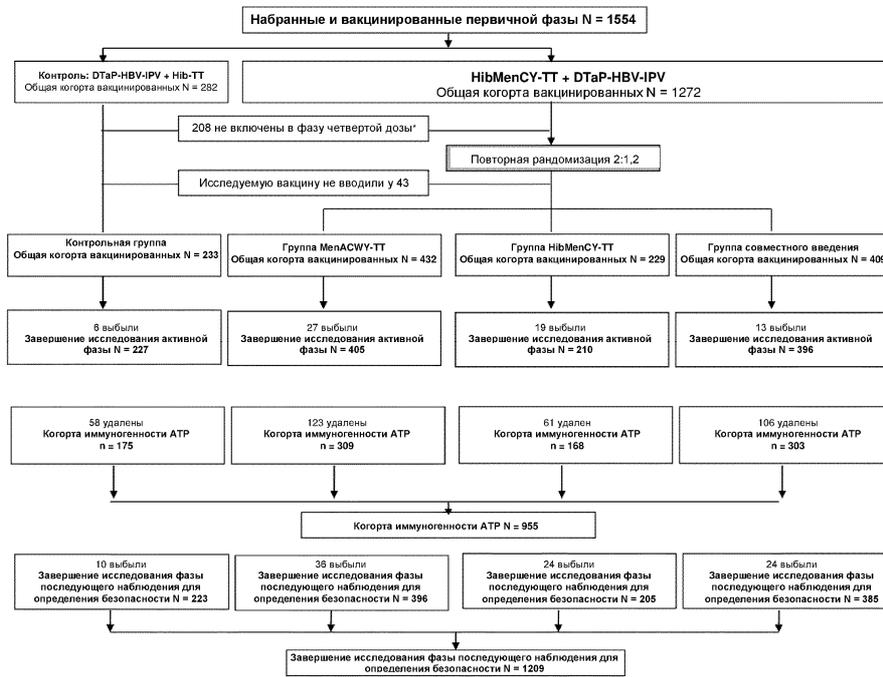
- [20] Memish Z.A., Dbaibo G., Montellano M., et al. Immunogenicity of a single dose of tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y conjugate vaccine administered to 2- to 10-year-olds is noninferior to a licensed-ACWY polysaccharide vaccine with an acceptable safety profile. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: e56-62.
- [21] Knuf M., Pantazi-Chatzikonstantinou A., Pfletschinger U., et al. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine* 2011; 29: 4264-4273.
- [22] Bernal N., Huang L.-M., Dubey A., et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. *Hum Vaccin* 2011;7: 239-247.
- [23] Dbaibo G., Macalalad N., Reyes MRA-DL, et al. The immunogenicity and safety of an investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWY-TT) compared with a licensed meningococcal tetravalent polysaccharide vaccine: A randomized, controlled non-inferiority study. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8. Доступна на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22485050>. Осуществлялся доступ 22 июня 2012 г.
- [24] Leonardi M., Latiolais T., Sarpong K., et al. Immunogenicity and reactogenicity of co-administration of Infanrix™ with meningococcal MenACWY-TT conjugate vaccine in toddlers primed with MenHibrix™ and Pediarix™.
- [25] Interim recommendations for the use of Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccines related to the recall of certain lots of Hib-containing vaccines (PedvaxHIB and Comvax). *MMWR* 2007; 56: 1318-1320.
- [26] Schmitt H.-J., Maechler G., Habermehl P., et al. Immunogenicity, reactogenicity, and immune memory after primary vaccination with a novel Haemophilus influenzae-Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccine. *Clin. Vaccine Immunol* 2007; 14: 426-434.
- [27] Kitchin N.R.E., Southern J., Morris R., et al. Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. *ArchDis Child* 2007; 92: 11-16.
- [28] Diez-Domingo J., Cantarino M.V.P., Torrenti J.M.B., et al. A randomized, multicenter, open-label clinical trial to assess the immunogenicity of a meningococcal C vaccine booster dose administered to children aged 14 to 18 months. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 148-152.
- [29] Khatami A., Snape M.D., John T., et al. Persistence of immunity following a booster dose of Haemophilus influenzae type B-Meningococcal serogroup C glycoconjugate vaccine: follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 197-202.
- [30] Bhattacharjee A.K., Jennings H.J., Kenny C.P., Martin A., Smith I.C. Structural determination of the polysaccharide antigens of Neisseria meningitidis serogroups Y, W-135, and BO1. *Can J Biochem* 1976; 54:1-8.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

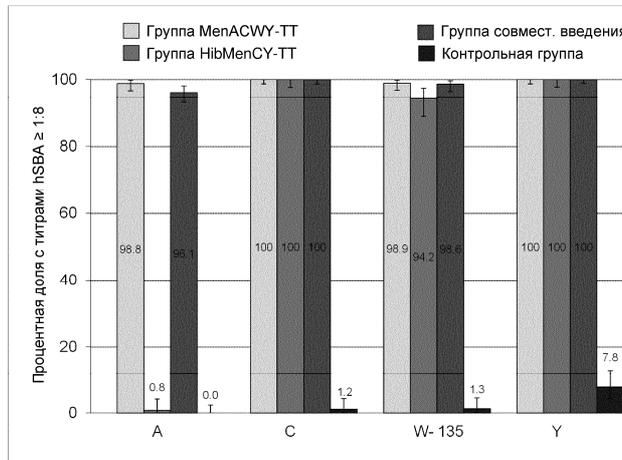
1. Способ предупреждения заболевания, вызванного *N. meningitidis*, включающий иммунизацию пациента-человека по схеме, содержащей стадии а) и б), где
 - на стадии а) пациента-человека в первом возрасте от 0 до 8 месяцев иммунизируют конъюгатной вакциной на основе бактериального сахара, содержащей по меньшей мере три бактериальных сахара, конъюгированных с белком-носителем с образованием по меньшей мере трех конъюгатов бактериальных сахаридов, где по меньшей мере три бактериальных сахара со стадии а) содержат сахарид *Haemophilus influenzae* (Hib), капсульный сахарид *N. meningitidis* серогруппы C (MenC) и капсульный сахарид *N. meningitidis* серогруппы Y (MenY); и
 - на стадии б) пациента-человека во втором возрасте от 12 до 18 месяцев иммунизируют конъюгатной вакциной против *N. meningitidis*, содержащей капсульный сахарид *N. meningitidis* серогруппы A (MenA), капсульный сахарид *N. meningitidis* серогруппы C (MenC), капсульный сахарид *N. meningitidis* серогруппы W135 (MenW135) и капсульный сахарид *N. meningitidis* серогруппы Y (MenY), по отдельности конъюгированных с белком-носителем, где конъюгатную вакцину против *Neisseria meningitidis* вводят совместно с вакциной ДТРа.
2. Способ по п.1, где белок-носитель со стадии а) представляет собой столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин или CRM197.
3. Способ по п.2, где белок-носитель со стадии а) представляет собой столбнячный анатоксин.
4. Способ по п.3, где общее содержание ТТ (столбнячного анатоксина) на стадии а) составляет 5-40, 10-30, 15-20 мкг или примерно 18 мкг на дозу.
5. Способ по любому из пп.1-4, где иммунизация на стадии а) включает введение 2 или 3 доз конъюгата бактериального сахара.
6. Способ по п.5, где три дозы конъюгата бактериального сахара вводят в возрасте 2, 4 и 6 месяцев.
7. Способ по любому из пп.1-6, где на стадии а) конъюгатную вакцину на основе бактериального сахара вводят в то же самое время, что и вакцину, содержащую ДТР (антигены патогенов, вызывающих дифтерию, столбняк, коклюш).

8. Способ по любому из пп.1-6, где белок-носитель со стадии б) выбран из группы, состоящей из столбнячного анатоксина, дифтерийного анатоксина или CRM197.

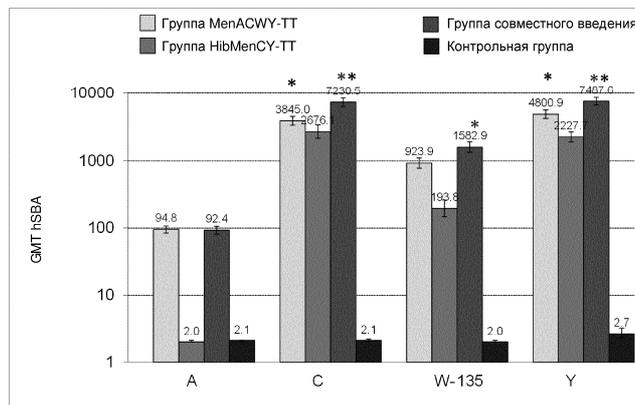
9. Способ по любому из пп.1-8, где белок-носитель со стадии а) и белок-носитель со стадии б) являются одинаковыми.



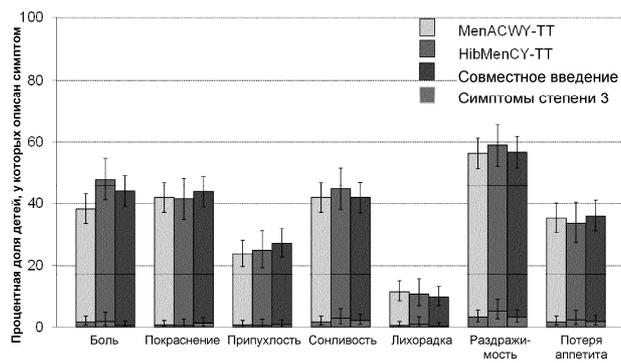
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

