

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
2) проведені дослідження	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Дослідження імуногенності на мишах (F.RE.QIV002.Ms) Дослідження було розроблено для порівняння імуногенності, спричиненої чотиривалентною протигрипозною вакциною (ЧПВ), і імуногенності, спричиненої тривалентною протигрипозною вакциною (ТПВ) у мишей: три різні партії ЧПВ містили по 15 мкг на 0,5 мл чотирьох штамів (A/California/07/2009 (H1N1)pdm09-подібний вірус, A/Texas/50/2012 (H3N2)-подібний вірус, B/Massachusetts/02/2012-подібний вірус і B/Brisbane/60/2008-подібний вірус) і дві партії вакцини ТПВ (одна відповідає комерційній вакцині ТПВ, що містить штам B/Massachusetts, а інша відповідає альтернативній вакцині ТПВ, що містить штам B/Brisbane). З цією метою в 20 групах по 20 мишей BALB/C ByJ підшкірно вводили дози з 3-кратною ескалацією, які варіювали від 1/27 людської дози (ЛД) до 1 ЛД (що відповідає від 0,55 до 15 мкг гемаглютиніну (НА) відповідно на штам в кожній дозі) будь-якої з п'яти партій. Імуногенність оцінювали шляхом вимірювання функціональних антитіл методом інгібування гемаглютинації. Після одноразової вакцинації (D21) не спостерігалось суттєвої різниці в імуногенності між вакцинами ЧПВ і ТПВ для двох штамів А (H1N1 і H3N2). Для штамів В титри НАІ залишалися або занадто низькими, або нижче межі виявлення. Після другої імунізації (D35) виміряні функціональні відповіді щодо інгібування гемаглютинації для вакцин ЧПВ були подібними до тих, що були викликані комерційними та альтернативними тривалентними вакцинами, за винятком штаму В, який не був включений у вакцину ТПВ, для якого спостерігалось перевага вакцин ЧПВ над відповідними вакцинами ТПВ. Дослідження імуногенності на мишах (F.RE.QIV002.Ms) Дослідження було розроблено для порівняння імуногенності, спричиненої чотиривалентною протигрипозною вакциною (ЧПВ), і імуногенності, спричиненої тривалентною протигрипозною вакциною (ТПВ) у мишей: три різні партії ЧПВ містили по 15 мкг на 0,5 мл чотирьох штамів (A/California/07/2009 (H1N1)pdm09-подібний вірус, A/Texas/50/2012 (H3N2)-подібний вірус, B/Massachusetts/02/2012-подібний вірус і B/Brisbane/60/2008-подібний вірус) і дві партії вакцини ТПВ (одна відповідає комерційній вакцині ТПВ, що містить штам B/Massachusetts, а інша

	відповідає альтернативній вакцині ТПВ, що містить штам В/Brisbane). З цією метою в 20 групах по 20 мишей BALB/C ByJ підшкірно вводили дози з 3-кратною ескалацією, які варіювали від 1/27 людської дози (ЛД) до 1 ЛД (що відповідає від 0,55 до 15 мкг гемаглютиніну (НА) відповідно на штам в кожній дозі) будь-якої з п'яти партій. Імуногенність оцінювали шляхом вимірювання функціональних антитіл методом інгібування гемаглютинації. Після одноразової вакцинації (Д21) не спостерігалось суттєвої різниці в імуногенності між вакцинами ЧПВ і ТПВ для двох штамів А (H1N1 і H3N2). Для штамів В титри НАІ залишалися або занадто низькими, або нижче межі виявлення. Після другої імунізації (D35) виміряні функціональні відповіді щодо інгібування гемаглютинації для вакцин ЧПВ були подібними до тих, що були викликані комерційними та альтернативними тривалентними вакцинами, за винятком штаму В, який не був включений у вакцину ТПВ, для якого спостерігалось перевага вакцин ЧПВ над відповідними вакцинами ТПВ. Доклінічна фармакологія тривалентної протигрипозної вакцини (ТПВ) підтверджується порівняльними даними щодо імуногенності чотиривалентної протигрипозної вакцини (ЧПВ). Завдяки високій подібності ТПВ і ЧПВ (ідентичний процес виробництва, при цьому ТПВ відрізняється лише відсутністю штаму В/Yamagata), доклінічні дані, отримані з ЧПВ, вважаються застосовними для оцінки імуногенності ТПВ. Цей підхід був прийнятий європейськими регуляторними органами (Paul Ehrlich Institute, процедура DE/H/4923/001/DC). Висновок: Дослідження імуногенності демонструє, що вакцини ЧПВ і ТПВ показують порівнянну імуногенність для штамів А і В у мишей, що підтверджує профіль імуногенності кандидатної вакцини ТПВ для реєстрації.
2) вторинна фармакодинаміка	Вторинні фармакодинамічні дослідження не проводилися відповідно до вимог «Примітки щодо керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних випробувань вакцин» Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) (CPMP/SWP/465/95).
3) фармакологія безпеки	Фармакологічне дослідження безпеки для серцево-судинної та дихальної систем було проведено з ЧПВ на кролях після 1–3 внутрішньом'язових ін'єкцій (дослідження SP0171 PS1404). Завдяки високій подібності між вакцинами ТПВ і ЧПВ (ідентичний процес виробництва, що відрізняється лише відсутністю одного штаму В), ці дані з фармакології безпеки вважаються такими, що підтверджують оцінку безпеки ТПВ. Відповідно, фармакологічні дослідження безпеки з ТПВ не вважаються необхідними. Звіт про дослідження включено до розділу «Інші токсикологічні дослідження».
4) фармакодинамічні взаємодії	Лікарська взаємодія на тваринах не вивчалася.
3. Фармакокінетика: фармакокінетичні дослідження не проводилися відповідно до керівних принципів Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА, CPMP/SWP/465/95) та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).	

1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовується
2) всмоктування	Не застосовується
3) розподіл	Не застосовується
4) метаболізм	Не застосовується
5) виведення	Не застосовується
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовується
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовується

4. Токсикологія:

1) токсичність у разі одноразового введення	Доклінічна безпека після одноразового введення була оцінена в рамках дослідження токсичності у разі повторних введень, проведеного з ЧПВ.
2) токсичність у разі повторних введень	Профіль токсичності ТПВ у разі повторних введень підтверджується дослідженнями, проведеними з ЧПВ. ТПВ і ЧПВ мають ідентичні процеси виробництва (без нових допоміжних речовин або залишків процесу) та склад, за винятком відсутності штаму В/Yamagata в ТПВ. На основі цієї високої подібності та прийняття європейськими регуляторними органами, дані щодо токсичності ЧПВ у разі повторних введень вважаються застосовними для оцінки безпеки ТПВ. Дослідження місцевої переносимості та токсичності у разі повторних введень (SP0171 RD1403) Метою дослідження була оцінка місцевої переносимості та системної токсичності ЧПВ у кролів після трьох внутрішньом'язових ін'єкцій з інтервалом у два тижні. У 2 групах з 10 самців і 10 самок новозеландських білих кролів (NZW) з інтервалом у 2 тижні (дні 1, 15 і 29) тричі вводили внутрішньом'язово або водний розчин 0,9 % хлориду натрію (контрольна група), або одну дозу для людини ЧПВ (вакцинована група) об'ємом 0,5 мл. За п'ятьма тваринами/стать/група спостерігали протягом 2 днів після останнього введення, а за іншими 5 тваринами/стать/група спостерігали протягом 14 днів після останнього введення. Аналіз імуногенності продемонстрував експозицію ЧПВ у всіх вакцинованих кролів, тоді як у кролів контрольної групи такого продемонстровано не було. Під час дослідження не відбулося жодної передчасної смерті тварин, а також не було жодних небажаних ознак у стані тварин. Вакцина ЧПВ не впливала на масу тіла, споживання їжі та температуру тіла, а також не спостерігалось офтальмологічних порушень, пов'язаних з ЧПВ. Не було виявлено впливу ЧПВ на клінічні патологічні показники. Змін у масі органів, пов'язаних з ЧПВ, не спостерігалось. Через два дні після третьої ін'єкції макроскопічні дані, пов'язані з препаратом, були обмежені появою почервоніння в місцях ін'єкцій у вакцинованих кролів. При гістопатологічному дослідженні результати, пов'язані з препаратом,

	були обмежені місцями ін'єкцій, які в цілому корелювали з результатами, що спостерігаються макроскопічно. Отримані результати полягали в більш високій частоті та/або тяжкості дегенерації/некрозу м'язових волокон, базофілії/регенерації м'язових волокон та/або інтерстиціального запалення м'язів у вакцинованих тварин, ніж у контрольній групі. Фасціальне запалення, крововилив та інтерстиціальне запалення поверхневого шару тканин були зареєстровані в одному або декількох місцях ін'єкції лише у вакцинованих тварин. У кінці відновного періоду при мікроскопічному дослідженні все ще спостерігалися результати, пов'язані з препаратом, з ознаками часткової нормалізації. Висновок: завдяки високій подібності протигрипозних вакцин ТПВ і ЧПВ та широкому клінічному досвіду з обома вакцинами, нові дослідження токсичності у разі повторних введень з ТПВ не вважаються необхідними. Надані токсикологічні дані ЧПВ вважаються достатніми для підтвердження оцінки безпеки ТПВ.
3) генотоксичність: in vitro	Жодних досліджень щодо генотоксичності ТПВ не проводилось, оскільки це біологічний продукт, який не містить нових компонентів, які вимагають тестування на генотоксичність порівняно з ліцензованою вакциною ЧПВ. ТПВ відрізняється від ЧПВ лише відсутністю одного штаму В (лінія В/Yamagata). Це відповідає вимогам «Примітки щодо керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних випробувань вакцин» Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) (CPMP/SWP/465/95) та рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо доклінічної оцінки вакцин.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Не застосовується.
4) канцерогенність:	Досліджень на канцерогенність з ТПВ не проводилось, оскільки вважається, що вона не має жодного генотоксичного ефекту і, отже, канцерогенного потенціалу. Це відповідає вимогам «Примітки щодо керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних випробувань вакцин» Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) (CPMP/SWP/465/95) та рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо доклінічної оцінки вакцин.
довгострокові дослідження	Не застосовується.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовується.
додаткові дослідження	Не застосовується.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Профіль репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства ТПВ підтверджується ключовим дослідженням, проведеним з ЧПВ. Враховуючи високу подібність між ТПВ і ЧПВ (ідентичний процес виробництва, що відрізняється лише відсутністю одного штаму В), дані щодо токсичного впливу ЧПВ на розвиток вважаються застосовними для оцінки безпеки ТПВ.

вплив на фертильність і ранній
ембріональний розвиток

Метою дослідження (дослідження SP0171 DV1207) була оцінка токсичності ЧПВ для самок кролів і розвитку потомства після введення перед спарюванням і під час вагітності.

Дві групи з 55 самок кролів NZW за 24 та 10 днів до початку спарювання та на день 6, 12 та 27 передбачуваної вагітності (тобто через 6, 12 та 27 днів після спарювання) отримували п'ять внутрішньом'язових ін'єкцій або водного розчину 0,9 % хлориду натрію (контрольна група), або однієї дози для людини ЧПВ (вакцинована група) об'ємом 0,5 мл.

Двадцяти п'яти самкам кролів у кожній групі зробили кесарів розтин наприкінці вагітності і провели стандартну оцінку ембріотоксичності (підгрупа кесаревого розтину). Решта тридцять самок кролів народили потомство (підгрупа потомства).

Не було зареєстровано ні передчасних смертей, пов'язаних з препаратом, ні клінічних ознак, пов'язаних з препаратом, до спарювання або в період вагітності та лактації. У місцях ін'єкцій не було жодних реакцій, пов'язаних з препаратом. Не спостерігалось впливу вакцини на масу тіла, збільшення у масі тіла або споживання їжі самками до спарювання, в період вагітності та/або лактації.

Вакцина не мала жодного впливу на спарювання або фертильність самок.

У підгрупі кесаревого розтину, у групі, яка отримувала вакцину, загалом завагітніли 24 самки порівняно з 23 самками контрольної групи, і всі самки мали життєздатні плоди. Також не було виявлено впливу вакцини на стан до і після імплантації, кількість потомства, масу плода або статеве співвідношення. Дослідження живих плодів виявило 4 плоди з вадами розвитку від різних самок у групі, яка отримувала вакцину, порівняно з 6 плодами (від 4 самок) у контрольній групі. Ні частота, ні тип вад розвитку не проявляли жодного зв'язку з препаратом через їх різноманітну природу або через те, що вони є частиною морфологічних змін у використовуваній лінії кролів.

У підгрупі потомства, 29 вагітних самок народили потомство у групі, яка отримувала вакцину, порівняно з 24 у контрольній групі. У всіх самок при пологах було живе потомство. Введення вакцини не мало негативного впливу на виживаність та розвиток потомства від народження до припинення вигодовування молоком. У потомства у групі, яка отримувала вакцину, під час розтину не було виявлено змін, пов'язаних з вакциною.

Вакцина не впливала на середню масу яєчників ні в підгрупі, де проводили кесарів розтин, ні в підгрупі, де самки народжували потомство. Ні частота, ні тип виявлених змін при розтині самок, включаючи місцеві зміни в місцях ін'єкцій, не свідчили про будь-який зв'язок з вакциною.

Експозиція ЧПВ в дозі для людини спричиняла стійку специфічну гуморальну відповідь за методом ІФА у всіх самок кролів. Була також продемонстрована експозиція плодів та потомства вакцин-специфічним материнським антитілам.

Висновок: завдяки високій подібності протигрипозних вакцин ТПВ і ЧПВ та широкому клінічному досвіду з обома вакцинами, нові дослідження репродуктивної токсичності з ТПВ не вважаються

	необхідними. Надані токсикологічні дані ЧПВ вважаються достатніми для підтвердження оцінки безпеки ТПВ.
ембріотоксичність	Було проведено базове дослідження токсичного впливу ЧПВ на розвиток (SP0171 DV1207) з оцінюванням ембріотоксичності (див. попередній пункт). Ці дані застосовні до ТПВ.
пренатальна і постнатальна токсичність	Було проведено базове дослідження токсичного впливу ЧПВ на розвиток з оцінюванням постнатального розвитку до 35-го дня лактації (див. пункт вище). Ці дані застосовні до ТПВ.
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Жодних досліджень на нестатевозрілих тваринах не проводилось, оскільки це не є вимогою для вакцин («Примітки щодо керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних випробувань вакцин» Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) (CPMP/SWP/465/95) та рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо доклінічної оцінки вакцин).
6) місцева переносимість	Місцеву переносимість оцінювали в рамках дослідження токсичності у разі повторних введень на кролях, проведеного з ЧПВ (дослідження SP0171 RD1403). Ці дані застосовні до ТПВ.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	
імунотоксичність	
дослідження механізмів дії	Не застосовується.
лікарська залежність	Не застосовується.
токсичність метаболітів	Не застосовується.
токсичність домішок	Дані відсутні.
інше	Вплив одноразового та повторного внутрішньом'язового введення на серцево-судинну функцію (дослідження SP0171 PS1404) Це фармакологічне дослідження безпеки було проведено з ЧПВ. Завдяки високій подібності між вакцинами ТПВ і ЧПВ (ідентичний процес виробництва, що відрізняється лише відсутністю одного штаму В), ці дані вважаються такими, що підтверджують профіль безпеки ТПВ для серцево-судинної та дихальної систем. Метою фармакологічного дослідження безпеки було оцінити вплив ЧПВ на серцево-судинну та дихальну функції, а також температуру тіла у кролів за допомогою телеметрії у свідомому стані протягом 24 годин після 1–3 внутрішньом'язових ін'єкцій з інтервалом у два тижні. Дві групи кролів NZW (5 і 6 самців у контрольній та вакцинованій групах відповідно) отримували три внутрішньом'язові ін'єкції з інтервалом у 2 тижні (дні 1, 15 і 29) або водного розчину 0,9 % хлориду натрію (контрольна група), або одну дозу людини ЧПВ (вакцинована група) об'ємом 0,5 мл. Під час дослідження не відбулося жодної передчасної смерті тварин, а також не було жодних небажаних ознак у стані тварин. Клінічні спостереження були обмежені транзиторною еритемою та/або набряком, що свідчить про незначну місцеву реактогенність.

	Після 1–3 ін'єкцій ЧПВ не спостерігалось впливу на показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та дихання, ЕКГ, а також на температуру тіла.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Кандидатна вакцина тривалентної протигрипозної вакцини (ТПВ) підтверджується комплексним пакетом доклінічних даних, отриманих з чотиривалентною протигрипозною вакциною (ЧПВ). ТПВ і ЧПВ є дуже подібними, з ідентичними процесами виробництва (без нових допоміжних речовин або залишків процесу) та складом, за винятком відсутності штаму В/Yamagata в ТПВ. Було показано, що вакцина ЧПВ є імуногенною та безпечною в доклінічних дослідженнях. Порівняльні дослідження імуногенності на мишах продемонстрували, що вакцини ЧПВ і ТПВ показують порівнянну імуногенність для штамів А і В. Пакет доклінічних досліджень безпеки, включаючи дослідження токсичності у разі повторних введень та дослідження токсичного впливу на розвиток і репродуктивну функцію, проведені з ЧПВ, показали, що одноразове та повторне введення вакцини з вмістом 15 мкг НА для кожного штаму добре переносилося, при цьому спостерігалась лише очікувана низька місцева реактогенність як частина типової реакції на введення вакцини. На основі високої подібності протигрипозних вакцин ТПВ і ЧПВ, широкого клінічного досвіду з обома вакцинами та прийняття європейськими регуляторними органами (Paul Ehrlich Institute, процедура DE/H/4923/001/DC), доклінічні дані, отримані з ЧПВ, вважаються достатніми для підтвердження оцінки безпеки та імуногенності кандидатної вакцини ТПВ. Нові доклінічні дослідження з ТПВ не вважаються необхідними. Доклінічний профіль ТПВ узгоджується з добре встановленим профілем безпеки та ефективності, що спостерігається в клінічних випробуваннях та в досвіді після виходу на ринок.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)



КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування № 01

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Безпека протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), що вводиться внутрішньошкірно, у здорових дітей. Кодований номер випробування: GID18
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	З 26 вересня 2005 р. по 02 січня 2006 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 100 учасників (50 дітей віком від 3 до 8 років та 50 немовлят/дітей раннього віку від 6 до 35 місяців). Фактична: включено: 101 учасник (50 дітей віком від 3 до 8 років та 51 немовля/дитина раннього віку від 6 до 35 місяців); завершили дослідження: 99 учасників.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	- Описати безпеку протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини) у дозі 9 мкг, що вводиться внутрішньошкірно, у дітей віком від 6 до 35 місяців та від 3 до 8 років. - Описати імунну відповідь на протигрипозну вакцину (інактивовану спліт-вакцину) у дозі 9 мкг, що вводиться внутрішньошкірно, через 28 днів після кожної вакцинації у дітей віком від 6 до 35 місяців та від 3 до 8 років.
11. Дизайн клінічного випробування	Це дослідження було багатоцентровим, рандомізованим, відкритим, контрольованим дослідженням I фази. Рандомізація (в/м або в/ш вакцина) була стратифікована за віковими групами в межах кожного центру. Всіх учасників спостерігали протягом приблизно 56 днів.
12. Основні критерії включення	1) вік від 6 місяців до 8 років на день включення.

	2) народжені доношеними (> 37 тижнів) із масою тіла при народженні $\geq 2,5$ кг (тільки для немовлят та дітей раннього віку < 2 років). 3) Форма інформованої згоди, підписана батьками або іншим законним представником (а також незалежним свідком, якщо це передбачено місцевим законодавством). 4) Здатність відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур випробування.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: Протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина з октоксинолом 9), (2005 р., формула для північної півкулі), для в/ш введення, яку застосовували з новою дослідницькою BD ID системою. <u>Склад:</u> Одна доза 0,1 мл містить: - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-подібний штам (A/New Caledonia/20/99 (IVR-116)) – 9 мкг ГА - A/Wellington /1/2004 (H3N2)-подібний штам (A/Wellington/1/2004 (IVR-139)) – 9 мкг ГА - B/Shanghai/361/2002-подібний штам (B/Jiangsu/10/2003) – 9 мкг ГА - Буферний сольовий розчин qs 0,1 мл <u>Шлях введення:</u> в/ш у верхню кінцівку (в область дельтоподібного м'яза).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат контролю: Протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина з октоксинолом 9), (2005 р., формула для південної півкулі), для в/м введення. <u>Склад:</u> • Діти віком від 3 до 8 років Одна доза 0,5 мл містить: - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-подібний штам (A/New Caledonia/20/99 (IVR-116)) – 15 мкг ГА - A/Wellington /1/2004 (H3N2)-подібний штам (A/Wellington/1/2004 (IVR-139)) – 15 мкг ГА - B/Shanghai/361/2002-подібний штам (B/Jiangsu/10/2003) – 15 мкг ГА - Буферний сольовий розчин qs 0,5 мл • Немовлята/діти раннього віку від 6 до 35 місяців Застосовували той самий шприц об'ємом 0,5 мл. Для цієї вікової групи перед ін'єкцією вакцинатор повинен був натиснути на поршень шприца до краю мітки, щоб видалити половину об'єму. Вводили об'єм, що залишився. Одна введена доза 0,25 мл містила: - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-подібний штам (A/New Caledonia/20/99 (IVR-116)) – 7,5 мкг ГА - A/Wellington /1/2004 (H3N2)-подібний штам (A/Wellington/1/2004 (IVR-139)) – 7,5 мкг ГА

	- B/Shanghai/361/2002-подібний штам (B/Jiangsu/10/2003) – 7,5 мкг ГА - Буферний сольовий розчин qs 0,25 мл Шлях введення: у пацієнтів віком > 1 року бажаним місцем введення був дельтоподібний м'яз, а у пацієнтів віком < 1 року – передньолатеральна поверхня стегна.
15. Супутня терапія	Недозволені види лікування: • Імуносупресивна терапія, така як протиракова хіміотерапія або променева терапія, або системна терапія кортикостероїдами • Кров або препарати крові • Вакцинація, окрім досліджуваної вакцини • Жарознижувальні/знеболювальні/нестероїдні протизапальні засоби (розглядаються як одна категорія)
16. Критерії оцінки ефективності	У дослідженні не було отримано жодних даних щодо ефективності. Кінцеві точки імуногенності Отриманими кінцевими точками були: • Індивідуальні титри на День 0, День 28 та День 56 • Індивідуальні співвідношення титрів: День 28/День 0 та День 56/День 0 • Статус сероконверсії: титр ≥ 40 (1/розв.) на День 28 та День 56 • Сероконверсія (для учасників із титром перед вакцинацією < 10 [1/розв.] післявакцинальний титр ≥ 40 [1/розв.] на День 28 та День 56) або значне підвищення (для учасників із титром перед вакцинацією ≥ 10 [1/розв.], ≥ 4-кратне збільшення поствакцинального титру на День 28 та День 56) порівняно з титром перед вакцинацією.
17. Критерії оцінки безпеки	<i>Безпека після першої вакцинації</i> • Частота виникнення, час до появи, тривалість перебігу (днів), тяжкість очікуваних (попередньо занесених у щоденник досліджуваного (DC) та індивідуальну реєстраційну картку (CRF)) реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій що виникали протягом 7 днів після першої вакцинації. • Частота виникнення, характер (термін переважного використання за Медичним словником термінології регламентарної діяльності [MedDRA]), час до появи, тривалість, тяжкість та зв'язок (тільки для системних побічних реакцій) із вакцинацією неочікуваних небажаних явищ протягом 28 днів після першої вакцинації. <i>Безпека після другої вакцинації</i> Кінцеві точки після другої вакцинації були такими ж, як зазначено вище. Крім того, оцінювали реакції у місці ін'єкції, які спостерігали у місці першої вакцинації (одному й тому ж учаснику два досліджувані щеплення проводили з різних боків). <i>Серйозні побічні реакції</i>

	Частота виникнення серйозних побічних реакцій, про які повідомляли впродовж усього періоду дослідження.
18. Статистичні методи	Заключний статистичний аналіз безпеки та імуногенності проводили на основі даних від візиту V01 до візиту V05. Аналіз був описовим і представлений за групами та віковими групами з 95 % довірчими інтервалами (ДІ) для основних параметрів. Для полегшення прийняття рішення Радою з безпеки продукції (PSB – Product Safety Board) всі дані з безпеки були представлені у форматі окремих переліків або частотних таблиць на кожному етапі дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У групі від 3 до 8 років (діти) кількість дітей чоловічої статі вдвічі перевищувала у групі в/ш 9 мкг, тоді як у групі в/м 15 мкг співвідношення учасників чоловічої та жіночої статі становило 1. На момент включення загальний середній вік становив 4,6 року (стандартне відхилення: 1,46 року), без різниці між групами вакцин. У групі від 6 до 35 місяців (немовлята/діти раннього віку) кількість дітей жіночої статі була дещо вищою за кількість дітей чоловічої статі (співвідношення хлопчиків та дівчаток становило 0,7), а загальний середній вік становив 14,5 місяця (стандартне відхилення 7,72 місяця) без різниці між групами вакцин.
20. Результати ефективності	Результати імуногенності Результати у дітей віком від 3 до 8 років У наборі для аналізу імуногенності титри інгібування гемаглютинації перед вакцинацією були подібними в обох групах для кожного з трьох штамів. Загалом, титри на початковому етапі були вищими для штаму А/Н3N2, ніж для інших штамів. Результати імуногенності після першої вакцинації Через двадцять вісім днів після першої вакцинації в обох групах спостерігали імунну відповідь на кожен з трьох штамів. Ця відповідь була найсильнішою проти штаму А/Н3N2 та була подібною в обох групах. Для штаму А/Н1N1 середнє геометричне відношення титрів (GMTR) (День 28/День 0) становило 4,14 у групі в/ш 9 мкг та 5,45 у групі в/м 15 мкг. Найвищі значення GMTR спостерігали для штаму А/Н3N2 (10,41 у групі в/ш 9 мкг та 10,71 у групі в/м 15 мкг), тоді як найнижчі значення GMTR спостерігали для штаму В (2,64 у групі в/ш 9 мкг та 2,93 у групі в/м 15 мкг). Для штаму А/Н1N1 показник серопротекції становив 40,0 % та 36,8 % у групах в/ш 9 мкг та в/м 15 мкг відповідно. Як і у випадку з GMTR, показник серопротекції був найвищим для штаму А/Н3N2 (82,8 % у групі в/ш 9 мкг та 94,7 % у групі в/м 15 мкг), а найнижчим для штаму В (20,0 % у групі в/ш 9 мкг та 21,1 % у групі в/м 15 мкг).

Що стосується рівня сероконверсії через 28 днів після першої вакцинації, були отримані аналогічні результати: найвищий рівень сероконверсії спостерігали для штаму A/H3N2 (75,9 % та 84,2 % у групах в/ш 9 мкг та в/м 15 мкг відповідно), а найнижчий рівень сероконверсії спостерігали для штаму В (20,0% та 21,1% у групах в/ш 9 мкг та в/м 15 мкг відповідно). Для штаму A/H1N1 рівень сероконверсії становив 33,3 % та 36,8 % у кожній з груп в/ш 9 мкг та в/м 15 мкг відповідно.

Результати імуногенності після другої вакцинації

Через двадцять вісім днів після другої вакцинації імунну відповідь спостерігали в обох групах і для кожного з трьох штамів. Як і після першої вакцинації, імунна відповідь була найсильнішою проти штаму A/H3N2 та була подібною в обох групах.

Для штаму A/H1N1 GMTR (День 56/День 0) становило 13,8 у групі в/ш 9 мкг і 24,3 у групі в/м 15 мкг. Найвищі значення GMTR спостерігали для штаму A/H3N2 у групі в/ш 9 мкг (GMTR 19,9) та для штаму A/H1N1 у групі в/м 15 мкг (GMTR 24,3), тоді як найнижчі значення GMTR спостерігали для штаму В (8,48 у групі в/ш 9 мкг та 10,20 у групі в/м 15 мкг).

Для штаму A/H1N1 показник серопротекції становив 86,7 % та 95,0 % у групах в/ш 9 мкг та в/м 15 мкг відповідно. Як і після першої вакцинації, показник серопротекції був найвищим для штаму A/H3N2 (100,0 % осіб із серопротекцією в обох групах), тоді як він був найнижчим для штаму В (56,7 % у групі в/ш 9 мкг і 75,0 % у групі в/м 15 мкг).

Що стосується показника сероконверсії через 28 днів після другої вакцинації, то були отримані аналогічні результати: найвищий показник сероконверсії спостерігали для штаму A/H3N2 у групі в/ш 9 мкг (96,7 % дітей із сероконверсією) та штаму A/H1N1 у групі в/м 15 мкг (95,0 % дітей із сероконверсією), а найнижчі показники сероконверсії спостерігали для штаму В (56,7 % та 75,0 % у групах в/ш 9 мкг та в/м 15 мкг відповідно). Для штаму A/H1N1 показник сероконверсії становив 83,3 % у групі в/ш 9 мкг, а для штаму A/H3N2 показник сероконверсії становив 89,5 % у групі в/м 15 мкг.

Результати, отримані після другої вакцинації, свідчать про необхідність дворазової вакцинації дітей для покращення їх імунної відповіді.

Результати у дітей віком від 6 до 35 місяців

На початковому етапі в наборі для аналізу імуногенності титри інгібування гемаглютинації були подібними в обох групах для штамів A/H1N1 і для штамів В. Однак для штаму A/H3N2 титри інгібування гемаглютинації були дещо нижчими у групі в/ш 9 мкг, ніж у групі в/м 7,5 мкг.

Результати імуногенності після першої вакцинації

Через двадцять вісім днів після першої вакцинації в обох групах спостерігали імунна відповідь на кожен з трьох штамів. Ця відповідь була найсильнішою проти штаму A/H3N2 і найнижчою проти штаму B, і була подібною в обох групах.

Для штаму A/H1N1 показники GMTR (День 28/День 0) становили 3,01 у групі в/ш 9 мкг та 2,68 у групі в/м 7,5 мкг. Найвищі значення GMTR спостерігали для штаму A/H3N2 (8,10 у групі в/ш 9 мкг та 10,08 у групі в/м 7,5 мкг), тоді як найнижчі значення ТМЧ спостерігали для штаму B (1,35 у групі в/ш 9 мкг та 1,41 у групі в/м 7,5 мкг).

Для штаму A/H1N1 показник серопротекції становив 17,9 % та 21,1 % у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно. Як і у випадку з GMTR, показник серопротекції був найвищим для штаму A/H3N2 (57,1 % у групі в/ш 9 мкг та 88,9 % у групі в/м 7,5 мкг). Жодна дитина в жодній з двох груп не була серо захищеною проти штаму B після першої вакцинації.

Що стосується показника сероконверсії через 28 днів після першої вакцинації, були отримані аналогічні результати: найвищий показник сероконверсії спостерігали для штаму A/H3N2 (53,6 % і 88,9 % у групах в/ш 9 мкг і в/м 7,5 мкг відповідно), а найнижчий показник сероконверсії спостерігали для штаму B (у жодної дитини у жодній з двох груп не спостерігали сероконверсію). Для штаму A/H1N1 показник сероконверсії становив 17,9 % та 21,1 % у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно.

Результати імуногенності після другої вакцинації

Через двадцять вісім днів після другої вакцинації імунну відповідь спостерігали в обох групах і для кожного з трьох штамів. Як і після першої вакцинації, імунна відповідь була найсильнішою проти штаму A/H3N2 та була дещо вищою у групі в/м 7,5 мкг, ніж у групі в/ш 9 мкг.

Для штаму A/H1N1 значення GMTR (День 56/День 0) становили 13,70 у групі в/ш 9 мкг та 16,9 у групі в/м 7,5 мкг. Найвищі значення GMTR спостерігали для штаму A/H3N2 в обох групах (GMTR 37,4 та 41,3 у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно), тоді як найнижчі значення GMTR спостерігали для штаму B (5,27 у групі в/ш 9 мкг та 4,76 у групі в/м 7,5 мкг).

Для штаму A/H1N1 показник серопротекції становив 72,4 % та 95,0 % у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно. Як і після першої вакцинації, показники серопротекції були найвищими для штаму A/H3N2 (93,1 % та 100,0 % серо захищених осіб у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно), тоді як вони були найнижчими для штаму B (37,9 % у групі в/ш 9 мкг та 35,0 % у групі в/м 7,5 мкг).

Що стосується показника сероконверсії через 28 днів після другої вакцинації, були отримані аналогічні результати:

	найвищий показник сероконверсії спостерігали для штаму A/H3N2 (89,7 % та 100,0 % у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно), а найнижчі показники сероконверсії спостерігали для штаму В (37,9% та 35,0% у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно). Для штаму A/H1N1 показник сероконверсії становив 72,4 % у групі в/ш 9 мкг та 85,0 % у групі в/м 7,5 мкг. Вища імунна відповідь, яку спостерігали після другої вакцинації, свідчить про необхідність проведення дворазової вакцинації немовлят/дітей раннього віку від 6 до 35 місяців.
21. Результати безпеки	<u>Серйозні побічні реакції</u> Про жоден випадок смерті не повідомляли у цьому дослідженні. Загалом у одного учасника у віковій групі від 6 до 35 місяців (у групі в/м 7,5 мкг) під час дослідження виникла одна серйозна побічна реакція (бронхіоліт), яку ні дослідник, ні Спонсор не розглядали як пов'язану із застосуванням вакцини. <i>Результати для дітей віком від 3 до 8 років</i> Очікувані побічні реакції протягом 7 днів після першої вакцинації Загалом 26 дітей (86,7 %) у групі в/ш 9 мкг та 13 дітей (65,0 %) у групі в/м 15 мкг повідомили про принаймні одну з очікуваних реакцій протягом 7 днів після першої вакцинації. Кількість дітей, які повідомили про щонайменше одну з очікуваних реакцій у місці ін'єкції, була більшою у групі в/ш 9 мкг, ніж у групі в/м 15 мкг. Частота повідомлень про системні побічні реакції була нижчою у групі в/ш 9 мкг. Найчастіше повідомлялося про реакції у місці ін'єкції: еритема у місці ін'єкції (66,7 % пацієнтів) та біль у місці ін'єкції (53,3 % пацієнтів) у групі в/ш 9 мкг, а також біль у місці ін'єкції (45,0 % пацієнтів), еритема у місці ін'єкції та ущільнення у місці ін'єкції (кожну з обох реакцій спостерігали у 20,0 % пацієнтів) у групі в/м 15 мкг. Ці реакції здебільшого виникали протягом 3 днів та тривали менше 3 днів (за винятком еритеми в місці ін'єкції у групі в/ш 9 мкг та набряку в місці ін'єкції у групі в/м 15 мкг). Після першої вакцинації у жодній групі не було зареєстровано жодної тяжкої очікуваної реакції у місці ін'єкції. Загалом шість дітей у кожній з двох груп (20,0 % у групі в/ш 9 мкг та 30,0 % у групі в/м 15 мкг) повідомили про принаймні одну з очікуваних системних побічних реакцій протягом 7 днів після першої вакцинації. Найчастішими очікуваними системними побічними реакціями були головний біль та нездужання, про кожну з яких повідомили 6,7 % дітей у групі в/ш 9 мкг, та нездужання (20,0 % осіб) у групі в/м 15 мкг. Частка пацієнтів, які повідомили про принаймні один епізод лихоманки та міалгії, була нижчою у групі в/ш 9 мкг, ніж у групі в/м 15 мкг (3,3 % пацієнтів у групі в/ш 9 мкг проти 10,0 % пацієнтів у групі в/м 15 мкг, для кожної з двох побічних реакцій). У одного пацієнта у групі в/м 15

мкг спостерігали дві тяжкі очікувані системні побічні реакції: сильна лихоманка на День 1 і День 2 (еквівалентна ректальна температура 39,8 °C) і тяжке нездужання на День 1. Усі очікувані системні побічні реакції виникли протягом 3 днів (за винятком лихоманки та нездужання в групі в/м 15 мкг, які виникли після Дня 3) і тривали менше 3 днів.

Тяжкі побічні реакції у групі в/ш 9 мкг не спостерігали.

- Очікувані побічні реакції протягом 7 днів після другої вакцинації

Після другої вакцинації у 28 дітей (93,3 %) у групі в/ш 9 мкг та у 11 дітей (55,0 %) у групі в/м 15 мкг спостерігали щонайменше одну з очікуваних реакцій у місці ін'єкції. Ці результати були подібними до тих, які спостерігали після першої вакцинації.

В обох групах найчастішими очікуваними реакціями у місці ін'єкції були еритема у місці ін'єкції (80,0 % досліджуваних у групі в/ш 9 мкг та 25,0 % досліджуваних у групі в/м 15 мкг) та біль у місці ін'єкції (53,3 % досліджуваних у групі в/ш 9 мкг та 45,0 % досліджуваних у групі в/м 15 мкг). У групі в/ш 9 мкг кількість дітей, у яких спостерігали хоча б один епізод еритеми, набряку, ущільнення та болю в місці ін'єкції, дещо збільшилася після другої вакцинації порівняно з першою вакцинацією. У групі в/м 15 мкг подібні результати спостерігали після першої та другої вакцинації. Очікувані реакції у місці ін'єкції зникали протягом 3 днів, в основному вони тривали менше 3 днів (за винятком деяких випадків еритеми та індурації, які тривали не більше 7 днів).

Один пацієнт у групі в/ш 9 мкг повідомив про випадок тяжкої еритеми у місці ін'єкції, що виникла у період від Дня 0 до Дня 4. Крім того, в однієї дитини з групи в/ш 9 мкг після другої вакцинації з'явилася еритема у місці першої ін'єкції після другої вакцинації.

Однакові частки досліджуваних у кожній групі повідомили про принаймні одну із очікуваних системних побічних реакцій після другої вакцинації (10,0 % досліджуваних у кожній групі), причому ці показники були нижчими, ніж після першої вакцинації в обох групах. У групі в/ш 9 мкг найчастішими очікуваними системними побічними реакціями були нездужання (6,7 % досліджуваних) та головний біль (3,3 % досліджуваних). Не було зареєстровано жодного епізоду лихоманки або міалгії. У групі в/м 15 мкг найчастішою з очікуваних системних побічних реакцій була лихоманка (10,0 % досліджуваних). Про нездужання та міалгію повідомляли 5,0 % досліджуваних, а про головний біль не повідомляли. Головний біль та міалгія виникали протягом 3 днів, тоді як лихоманка та нездужання виникали протягом 7 днів. Всі ці реакції спостерігалися протягом менше 3 днів.

- Неочікувані побічні реакції протягом 28 днів після першої вакцинації

Вісімнадцять досліджуваних (60,0 %) із групи в/ш 9 мкг, повідомили про щонайменше одне неочікуване небажане явище протягом 28 днів після вакцинації. Серед них три досліджувані (10,0 %) повідомили про щонайменше одну з неочікуваних реакцій. Всі ці реакції (лімфаденопатія, підвищена втомлюваність, назофарингіт та кашель) були неочікуваними системними реакціями, виникли протягом 3 днів після вакцинації та минули протягом 7 днів. У групі в/м 15 мкг вісім досліджуваних (40,0 %) повідомили щонайменше про одне неочікуване небажане явище. Серед них один досліджуваних повідомив про легкий синець у місці ін'єкції за після другої вакцинації, що зник протягом 7 днів. Після першої вакцинації не зареєстрували жодної тяжкої неочікуваної реакції.

- Неочікувані побічні реакції протягом 28 днів після другої вакцинації

Чотирнадцять досліджуваних (46,7 %) у групі в/ш 9 мкг повідомили про щонайменше одне неочікуване небажане явище протягом 28 днів після другої вакцинації. Жодне з цих неочікуваних небажаних явищ не було пов'язане з вакцинацією. У групі в/м 15 мкг 10 досліджуваних (50,0 %) повідомили щонайменше про одне неочікуване небажане явище після другої вакцинації. Серед них, від одного учасника було повідомлення про неочікувану системну пов'язану реакцію риніт легкого ступеня, що самостійно минув протягом 3 днів. Після другої вакцинації не повідомляли про жодну неочікувану реакцію в місці першої вакцинації.

Результати для немовлят/дітей раннього віку від 6 до 35 місяців

- Неочікувані побічні реакції протягом 7 днів після першої вакцинації

За даними аналізу безпеки, загалом 18 досліджуваних (60,0%) у групі в/ш 9 мкг та чотири досліджуваних (20,0%) у групі в/м 7,5 мкг повідомили про щонайменше одну очікувану реакцію в місці ін'єкції після першої вакцинації. В обох групах найчастішими реакціями в місці ін'єкції були еритема в місці ін'єкції (про цю реакцію повідомили 53,3 % та 10,0 % досліджуваних у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно) та болючість у місці ін'єкції (про цю реакцію повідомили 23,3 % та 15,0 % досліджуваних у групах в/ш 9 мкг та в/м 7,5 мкг відповідно). Очікувані побічні реакції в місці ін'єкції переважно виникали протягом 3 днів після вакцинації та тривали менше 3 днів. Протягом 7 днів після першої вакцинації в жодній групі не було тяжких очікуваних реакцій у місці ін'єкції.

Частота очікуваних системних реакцій була однаковою в обох групах (80,0 %). Найчастіше повідомляли про такі очікувані системні реакції, як дратівливість (46,7 % досліджуваних), втрата апетиту (40,0 % досліджуваних) та аномальний плач (33,3 %

досліджуваних) у групі в/в 9 мкг, а також дратівливість (50,0 % досліджуваних), гарячка (40,0 % досліджуваних) та втрата апетиту (25,0 % досліджуваних) у групі в/м 7,5 мкг. Частка досліджуваних з принаймні одним епізодом лихоманки була нижчою в групі в/ш 9 мкг (23,3 % досліджуваних), ніж у групі в/м 7,5 мкг (40,0 % досліджуваних). Усі епізоди лихоманки, про які повідомляли протягом 7 днів після першої вакцинації, були легкого ступеня тяжкості, за винятком одного епізоду помірного ступеня тяжкості у групі в/ш 9 мкг. Всі інші очікувані системні реакції частіше спостерігали у групі в/ш 9 мкг, ніж у групі в/м 7,5 мкг. Очікувані системні реакції виникали протягом 3 днів після вакцинації та переважно тривали менше 3 днів. У двох осіб у групі в/ш 9 мкг спостерігали щонайменше одну тяжку очікувану системну реакцію (реакція «втрата апетиту» тяжкого ступеня, пов'язана з реакціями легкого ступеня «ненормальний плач», «сонливість» та лихоманка), та реакція «дратівливість» тяжкого ступеня, пов'язана з реакціями «еритема в місці ін'єкції», «ненормальний плач» та «втрата апетиту» помірного ступеня тяжкості, про кожну з тяжких реакцій повідомляли в однієї дитини). В одного досліджуваного у групі в/м 7,5 мкг спостерігали один епізод втрати апетиту тяжкого ступеня з Дня 1 по День 4, а також ненормального плачу та дратівливості легкого ступеня тяжкості.

- Очікувані побічні реакції протягом 7 днів після другої вакцинації.

Після другої вакцинації у 26 досліджуваних (86,7 %) у групі в/ш 9 мкг та у шести досліджуваних (30,0 %) у групі в/м 7,5 мкг після другої вакцинації спостерігали щонайменше одну очікувану реакцію у місці ін'єкції. Частка досліджуваних з принаймні однією очікуваною реакцією у місці ін'єкції була вищою у групі в/ш 9 мкг, ніж у групі в/м 7,5 мкг. У групі в/ш 9 мкг найчастішими реакціями у місці ін'єкції були еритема у місці ін'єкції (80,0 % досліджуваних), ущільнення у місці ін'єкції (50,0 % досліджуваних) та болючість у місці ін'єкції (43,3 % досліджуваних). Після другої вакцинації про ці реакції повідомляла більша частка досліджуваних, ніж після першої вакцинації. У групі в/м 7,5 мкг найчастішими реакціями у місці ін'єкції були еритема в місці ін'єкції (20,0 % досліджуваних) та набряк у місці ін'єкції (15,0 % досліджуваних). Як і після першої вакцинації, частка досліджуваних з очікуваною реакцією у місці ін'єкції була вищою у групі в/ш 9 мкг, ніж у групі в/м 7,5 мкг. Як і після першої вакцинації, очікувані реакції у місці ін'єкції виникали протягом 3 днів після вакцинації та переважно тривали менше 3 днів (за винятком еритеми та індурації у групі в/ш 9 мкг). Протягом 7 днів після першої вакцинації не спостерігали жодних тяжких очікуваних реакцій у місці ін'єкції. Після другої

вакцинації у жодного з досліджуваних не було жодних реакцій у місці першої ін'єкції.

Загалом у 19 досліджуваних (63,3 %) у групі в/ш 9 мкг та у 14 досліджуваних (70,0 %) у групі в/м 7,5 мкг після другої вакцинації повідомили про щонайменше одну очікувану системну реакцію. Як і після першої вакцинації, найчастіше повідомляли про такі очікувані системні реакції, як дратівливість (40,0 % досліджуваних), втрата апетиту (26,7 % досліджуваних) та ненормальний плач (26,7 % досліджуваних) у групі в/ш 9 мкг, а також дратівливість (45,0 % досліджуваних), лихоманка (30,0 % досліджуваних) та втрата апетиту (25,0 % досліджуваних) у групі в/м 7,5 мкг. Як і після першої вакцинації, частка осіб, які мали хоча б один епізод лихоманки, була нижчою в групі в/ш 9 мкг, ніж у групі в/м 7,5 мкг. Як і після першої вакцинації, епізоди лихоманки були переважно легкого ступеня тяжкості, за винятком двох епізодів у групі в/ш 7,5 мкг, які були помірного ступеня тяжкості. В обох групах частка досліджуваних, у яких спостерігали принаймні одну очікувану системну реакцію, була дещо нижчою після другої вакцинації, ніж після першої вакцинації.

Очікувані системні реакції переважно виникали протягом 3 днів після вакцинації, за винятком лихоманки та ненормального плачу в групі в/ш 9 мкг, які виникали протягом 7 днів, та тривали менше 3 днів. У двох досліджуваних у групі в/ш 7,5 мкг спостерігали щонайменше одну тяжку очікувану системну реакцію: щодо одного досліджуваного повідомили про дратівливість тяжкого ступеня, пов'язану з ненормальним плачем легкого ступеня, а щодо іншого – про втрату апетиту тяжкого ступеня.

• Неочікувані побічні реакції протягом 28 днів після першої вакцинації

У двадцяти досліджуваних (66,7 %) з групи в/ш 9 мкг, повідомили про щонайменше одне неочікуване небажане явище протягом 28 днів після вакцинації. Серед них у п'яти досліджуваних (16,7 %) повідомили про щонайменше одну неочікувану реакцію. У двох досліджуваних (6,7 %) спостерігали щонайменше одну неочікувану реакцію у місці ін'єкції (синець у місці ін'єкції та печіння в місці введення).

У трьох досліджуваних (10,0 %) спостерігали щонайменше одну неочікувану системну реакцію: риніт (у двох досліджуваних) та кашель (у одного досліджуваного). У групі в/м 7,5 мкг у 12 досліджуваних (60,0 %) протягом 28 днів після першої вакцинації спостерігали щонайменше одну неочікувану побічну реакцію. Серед них двоє дітей (10,0 %) мали щонайменше одну неочікувану реакцію: інфекцію верхніх дихальних шляхів. Після першої вакцинації не повідомляли про жодну тяжку неочікувану реакцію.

	• Неочікувані побічні реакції протягом 28 днів після другої вакцинації У 18 досліджуваних (60,0 %) у групі в/ш 9 мкг та у 15 досліджуваних (75,0 %) у групі в/м 7,5 мкг протягом 28 днів після другої вакцинації виникла щонайменше одна неочікувана побічна реакція. Жодна з цих неочікуваних побічних реакцій не була пов'язана з вакцинацією. У жодного досліджуваного після другої вакцинації не спостерігали неочікуваної реакції у місці першої ін'єкції.
22. Висновок (заключення)	У цьому дослідженні фази I, проведеному за участю дітей та немовлят/дітей раннього віку, в/ш досліджувана вакцина була безпечною та імуногенною. Що стосується профілю безпеки, як і у дорослих, в/ш досліджувана вакцина 9 мкг викликала більшу частоту реакцій у місці ін'єкції, ніж в/м референтні вакцини 15 мкг та 7,5 мкг. Ці реакції були легкого або помірного ступеня тяжкості, переважно виникали до 3-го дня після вакцинації та не потребували жодних заходів. Системні реакції виникали з однаковою частотою в обох групах. Спостережувана частота лихоманки була нижчою в групах в/ш вакцини, ніж у групах в/м вакцини. Що стосується імуногенності, досліджувана в/ш вакцина викликала імунну відповідь, що посилювалася після другої вакцинації, та показала необхідність дворазової вакцинації дітей та немовлят/дітей раннього віку, як це наразі рекомендовано для комерційної в/м вакцини. Для того, щоб зробити висновок про загальне співвідношення користь/ризик досліджуваної в/ш вакцини, необхідно провести подальші дослідження за участю дітей та немовлят/дітей раннього віку.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

С. Л.
(підпис)
КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 02

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Імуногенність протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), що вводиться внутрішньошкірно, у пацієнтів після трансплантації нирки. Кодовий номер випробування: GID26
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	3 02 жовтня 2006 р. по 17 грудня 2007 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Скринінговий період (від першого візиту скринінгу [SC1] до другого візиту скринінгу [SC2]): 200 осіб, з них під час SC2 визнані придатними для участі у дослідженні: 67 осіб. Фактична: 201 особу включили до скринінгового періоду; включені на V01, вакциновані та рандомізовані: 62 особи (31 особа у групу в/ш 15 мкг, 31 особа у групу в/м 15 мкг)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета Описати імуногенність ін'єкції 15 мкг в/ш досліджуваної протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини) через 21 день після щеплення пацієнтам після трансплантації нирки віком від 18 до 60 років, які не відповіли на попередню вакцинацію референтною в/м вакциною (Ваксігріп®). Вторинна ціль Описати безпеку ін'єкції 15 мкг в/ш досліджуваної протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини) через 21 день після щеплення пацієнтам після трансплантації нирки віком від 18 до 60 років, які не відповіли на попередню вакцинацію референтною в/м вакциною.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове рандомізоване контрольоване відкрите дослідження.

12. Основні критерії включення	• Критерії включення, які застосовували на скринінговому візиті (SC1) та на візиті включення (V01) 1) Здатний відвідувати всі заплановані візити та виконувати всі процедури дослідження 2) пацієнт із трансплантованою ниркою протягом щонайменше 6 місяців • Критерії включення, які застосовували на скринінговому візиті (SC1) 3) Пацієнт зі стабільною функцією нирок (коливанням рівня креатиніну < 20% і кліренс креатиніну, визначений за формулою Кокрофта-Голта, > 20 мл/хв протягом 3 місяців, що передували включенню до дослідження. 4) Вік від 18 до 59 років на день скринінгового візиту 5) Підписана форма інформованої згоди на скринінг 6) Пацієнт має право на державне соціальне страхування 7) Пацієнт отримує імуносупресивну терапію • Критерії включення, які застосовували на візиті включення (V01) 8) Підписання інформованої згоди 9) Для жінки - нездатність до вагітності або негативний тест сечі на вагітність 10) Відсутність відповіді на попередню вакцинацію препаратом Ваксігрип® (формула для Північної півкулі 2006-2007 рр., тобто титр інгібування гемаглютинації (HAI) < 40 (1/розв.) для штаму H3N2, через 21 день після вакцинації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний лікарський засіб: протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина), формула NH (для північної півкулі) 2007-2008 (V01/D0): протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) для в/ш введення за допомогою системи в/ш мікроін'єкцій (ID Micro-Injection System): <u>Склад</u> Одна доза 0,1 мл містить: - A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-подібний вірус (H1N1) – 15 мкг ГА - A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-подібний вірус (H3N2) – 15 мкг ГА - B/Malaysia/2506/2004-подібний вірус – 15 мкг ГА - Буферний сольовий розчин qs 0,1 мл <u>Шлях введення:</u> в/ш у верхню кінцівку (в область дельтоподібного м'яза)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат контролю: протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина), формула NH 2007-2008 (V01/D0): протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) для в/м введення. <u>Склад</u> Одна доза 0,5 мл містить:

	- A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-подібний вірус (H1N1) – 15 мкг ГА - A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-подібний вірус (H3N2) – 15 мкг ГА - B/Malaysia/2506/2004-подібний вірус – 15 мкг ГА - Буферний сольовий розчин qs 0,5 мл <u>Шлях введення:</u> в/м у верхню кінцівку (в область дельтоподібного м'яза). Інший препарат: протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина), формула NH 2006-2007 (SC1): протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) для в/м введення. <u>Склад</u> Одна доза 0,5 мл містить: - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-подібний вірус (H1N1) – 15 мкг ГА - A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-подібний вірус (H3N2) – 15 мкг ГА - B/Malaysia/2506/2004-подібний вірус – 15 мкг ГА - Буферний сольовий розчин qs 0,5 мл <u>Шлях введення:</u> в/м у верхню кінцівку (в область дельтоподібного м'яза).
15. Супутня терапія	Для лікарських засобів, прийом яких розпочався після включення до дослідження, документація була обмежена наступними конкретними класами, які були зазначені в протоколі та CRF (індивідуальна реєстраційна картка): • Жарознижувальні / анальгетики / нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (розглядаються як одна категорія) Недозволені методи лікування: • Кров або препарати крові • Вакцинація, окрім досліджуваної вакцини • Імуносупресивну терапію, яку досліджуваний отримував на момент включення до дослідження, також фіксували в CRF.
16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність оцінювали за допомогою тесту HAI (інгібування гемаглютинації) у всіх осіб, включених до дослідження. Титри антитіл HAI для трьох штамів були отримані через 21 день після вакцинації. Кінцевими точками були: • Індивідуальні титри HAI на День 0 та День 21. • Індивідуальні співвідношення титрів: День 21/День 0. • Статус сероконверсії (для учасників із титром перед вакцинацією < 10 [1/розв.], поствакцинальний титр ≥ 40 [1/розв.] на День 21), або значне підвищення (для учасників із титром перед вакцинацією ≥ 10 [1/розв.], ≥ 4-кратне зростання поствакцинального титру від титру перед вакцинацією на День 21).

	Статус сероконверсії: титр ≥ 40 (1/розв.) на День 21 для кожного штаму.
17. Критерії оцінки безпеки	Від SC1 до SC2: Частота, характер (термін переважного використання за Медичним словником термінології регламентарної діяльності [MedDRA]), час до появи, тривалість та зв'язок із вакцинацією всіх серйозних побічних явищ, які спостерігали протягом 21 дня після SC1. Починаючи із SC2 до V01 необхідно було повідомляти тільки про серйозні небажані явища, пов'язані із в/м референтною вакциною (Ваксігрип®). Від візиту включення (V01) до V02 (V01+День 21): Кінцевими точками були: - Частота виникнення, характер (термін переважного використання MedDRA), тривалість, тяжкість та зв'язок із вакцинацією будь-якого системного небажаного явища, повідомленого протягом 30 хвилин після вакцинації. - Згідно з Керівництвом Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) щодо гармонізації вимог до протигрипозних вакцин (CPMP/BWP/214/96), протягом 3 днів після вакцинації було реєстрували виникнення наступних реакцій: - Ущільнення в місці ін'єкції > 5 см, що спостерігається більше 3 днів - Екхімоз у місці ін'єкції - Лихоманка (оральна температура $> 37,5^{\circ}\text{C}$ або ректальна еквівалентна температура $> 38,0^{\circ}\text{C}$) протягом 24 годин або більше - Нездужання - Тремтіння - Частота виникнення, час до появи, тривалість (днів) та ступінь тяжкості очікуваних (попередньо занесених в щоденник досліджуваного та індивідуальну реєстраційну картку (CRF)) побічних реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після введення вакцини. - Частота виникнення, характер (термін переважного використання MedDRA), час до появи, тривалість, тяжкість та зв'язок з вакцинацією (лише для системних явищ) неочікуваних (спонтанно повідомлених) небажаних явищ протягом 21 дня після введення вакцини. - Частота виникнення, характер (термін переважного використання MedDRA), час до появи, тривалість та зв'язок з вакцинацією серйозних небажаних явищ протягом 21 дня після введення вакцини.
18. Статистичні методи	Аналіз носив описовий характер. Імуногенність: Аналіз був описовим і представлений за групами з 95 % довірчими інтервалами (ДІ) для наступних параметрів:

	- Показник серопротекції (титр ≥ 40 [1/розв.]) на День 21 - Середнє геометричне відношення титрів (GMTR) День 21/День 0 - Частота сероконверсії або значного збільшення з Дня 0 до Дня 21 Безпека: Результати безпеки були описовими для всіх показників.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Початкові характеристики на V01 були подібними в обох групах за статтю та віком. Співвідношення чоловіків та жінок становило 2,4 у групі в/ш 15 мкг та 2,1 у групі в/м 15 мкг. Середній вік у групі в/ш 15 мкг становив 47,7 року (стандартне відхилення 8,7 року) та 48,3 року у групі в/м 15 мкг (стандартне відхилення 8,4 року).
20. Результати ефективності	Результати імуногенності До вакцинації показники серопротекції та значення GMT HAI були досить схожими в обох групах і для кожного штаму. Помітне зростання титрів антитіл HAI спостерігали для трьох штамів у двох групах після вакцинації. Однак це зростання було більшим у групі в/ш 15 мкг, про що свідчать вищі показники GMTR, сероконверсії або значного зростання та показники серопротекції у групі в/ш 15 мкг. Середнє геометричне значення індивідуального співвідношення титрів після вакцинації та до вакцинації (GMTR), отримане для штаму A/H3N2, було вищим у групі в/ш 15 мкг, ніж у групі в/м 15 мкг (3,50 порівняно з 2,34). Показники сероконверсії або значного збільшення з Дня 0 до Дня 21 були вищими у групі в/ш 15 мкг для штаму A/H3N2 (35,5 %) порівняно з групою в/м 15 мкг (19,4 %). Помітне збільшення показників серопротекції спостерігали через 21 день після вакцинації як в/ш 15 мкг, так і в/м 15 мкг вакцинами, з тенденцією до більших показників у групі в/ш 15 мкг. Показник серопротекції для штаму A/H3N2 становив 51,6 % у групі в/ш 15 мкг та 35,5 % у групі в/м 15 мкг. У групі в/ш 15 мкг результати імуногенності відповідали рекомендаціям із Керівництва ЕМЕА (CPMP/BWP/214/96). Щонайменше один критерій був виконаний для кожного штаму в цій групі. Зокрема, для штаму A/H1N1 було виконано два критерії щодо антитіл HAI (вище 2,5) та показника серопротекції (частка досліджуваних, які досягли титру HAI ≥ 40). Для штамів A/H3N2 та B було виконано по одному критерію для кожного з цих двох штамів з точки зору GMTR та показника серопротекції відповідно. У групі в/м 15 мкг жоден з критеріїв не був виконаний для жодного з трьох штамів.
21. Результати безпеки	Серйозні небажані явища Під час дослідження про летальні випадки не повідомляли. Загалом повідомляли про три серйозні небажані явища: одне серйозне небажане явище (гострий запор, пов'язаний з болем у животі) після SC1

• два серйозні небажані явища протягом 21 дня після вакцинації (після V01): одне, пов'язане з досліджуваною вакциною, у групі в/ш 15 мкг (у досліджуваного виникли біологічні порушення з боку печінки, які були оцінені як пов'язані з досліджуваною вакциною як дослідником, так і спонсором) та одне, не пов'язане з досліджуваною вакциною, у групі в/м 15 мкг (вазовагальна непритомність, пов'язана з артеріальною гіпотензією)

Реакції, зазначені в Керівництві ЕМЕА

Загалом у 22,6 % досліджуваних в обох групах спостерігали принаймні одну з реакцій, перелічених в Керівництві ЕМЕА. Найчастішими реакціями в обох групах були тремтіння (16,1 % у групі в/ш 15 мкг та 9,7 % у групі в/м 15 мкг) та нездужання (12,9 % у групі в/ш 15 мкг та 9,7 % у групі в/м 15 мкг).

Про екхімоз у місці ін'єкції повідомляли лише у групі в/м 15 мкг.

Очікувані реакції протягом 7 днів після вакцинації

Частка досліджуваних, у яких спостерігали принаймні одну очікувану реакцію у місці ін'єкції протягом 7 днів після вакцинації, становила 80,6 % у групі в/м 15 мкг та 48,4 % у групі в/в 15 мкг. У групі в/ш 15 мкг частіше, ніж у групі в/м 15 мкг, спостерігалися такі очікувані реакції у місці ін'єкції, як еритема у місці ін'єкції (71,0 % проти 16,1 %), набряк (35,5 % проти 9,7 %), ущільнення (35,5 % проти 19,4 %) та свербіж (29,0 % проти 9,7 %). У групі в/ш 15 мкг повідомляли про дві тяжкі очікувані реакції в місці ін'єкції: в одного пацієнта спостерігали тяжкий набряк, а в іншого – тяжка еритема.

Частка досліджуваних, у яких спостерігали принаймні одну очікувану системну реакцію, становила 54,8 % у групі в/ш 15 мкг та 51,6 % у групі в/м 15 мкг. В обох групах найчастішими системними реакціями були головний біль, міалгія та нездужання. Один досліджуваний у групі в/ш 15 мкг та один досліджуваний у групі в/м 15 мкг повідомили щонайменше про одну тяжку очікувану системну реакцію (тяжка міалгія та тяжке нездужання, відповідно).

Неочікувані реакції/небажані явища протягом 21 дня після вакцинації

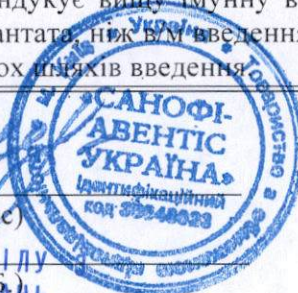
У п'яти досліджуваних (16,1 %) у групі в/ш 15 мкг та у чотирьох (12,9 %) у групі в/м 15 мкг спостерігали щонайменше одне неочікуване явище протягом 21 дня після ін'єкції. Жоден досліджуваний не повідомив про неочікувані реакції у місці ін'єкції або системні реакції.

У групі в/ш 15 мкг повідомляли про неочікувані системні явища, які були віднесені до категорій «порушення з боку травної системи», «інфекції та інвазії», «порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканин», «розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини». У групі в/м 15 мкг повідомлялося про небажані системні явища в категоріях «шлунково-кишкові розлади», «інфекції та інвазії», «порушення з боку кістково-

	м'язової системи та сполучної тканини» та «респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення». Двоє досліджуваних (6,5 %) у групі в/ш 15 мкг повідомили про щонайменше одне тяжке неочікуване системне явище.
22. Висновок (заклучення)	У цьому дослідженні II фази, проведеному з 2 жовтня 2006 року по 17 грудня 2007 року, основною метою було описати імуногенність однієї внутрішньошкірної (в/ш) ін'єкції 15 мкг досліджуваної протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини) через 21 день після вакцинації у 62 досліджуваних віком від 18 до 60 років після трансплантації нирки, ідентифікованих як без відповіді на попередню імунізацію внутрішньом'язовою (в/м) референтною вакциною (Ваксигрип®). Відповідність принаймні одній вимозі ЕМЕА, як описано в Примітках до керівництва СРМР/BWP/214/96 для протигрипозної у дорослих, спостерігали лише в учасників, які отримали вакцину в/ш 15 мкг. Результати цього дослідження II фази свідчать про те, що така ж кількість антигену (15 мкг на штаб), що вводиться в/ш шляхом, викликає більш виражену імунну відповідь порівняно з введенням в/м шляхом, і може призвести до підвищеного рівня серопротекції в осіб без відповіді на лікування на початку дослідження. Вакцина в/ш 15 мкг переносилася так само добре, як і вакцина в/м 15 мкг, з точки зору часток досліджуваних з очікуваними системними реакціями. Очікувані системні реакції були переважно легкими або помірними та зникали протягом 3 днів у обох групах. Вакцина в/ш 15 мкг спричиняла більше очікуваних реакцій у місці ін'єкції, ніж вакцина в/м 15 мкг. У групі в/ш 15 мкг було зареєстровано дві тяжкі очікувані реакції у місці ін'єкції (одна еритема та одна набряк), а у групі в/м 15 мкг – жодної. У групі в/ш 15 мкг було зареєстровано одну підозру на неочікувану серйозну побічну реакцію (SUSAR) (біологічні порушення з боку печінки). Загалом, результати цього дослідження II фази свідчать про те, що в/ш введення індукує вищу імунну відповідь у реципієнтів ниркового трансплантата, ніж в/м введення. Профіль безпеки був задовільним для обох шляхів введення.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 03

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Безпека та імуногенність чотирьохвалентної протигрипозної вакцини, яку вводили внутрішньом'язово, у дорослих та осіб літнього віку. Кодований номер випробування: GQM01
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 жовтня 2011 р. по 11 червня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 1120 Фактична: 1117
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета Продемонструвати не меншу ефективність щодо відповіді антитіл, індукованої чотирьохвалентною протигрипозною вакциною (QIV), порівняно з ліцензованою трьохвалентною протигрипозною вакциною (TIV) 2011–2012 рр. (що містить штам B/Brisbane) та досліджуваною TIV (що містить штам B/Florida), шляхом оцінки у всіх досліджуваних за середнім геометричним титром (СГТ) для кожного з штамів. Вторинні цілі <u>Безпека:</u> 1) Описати профіль безпеки (реакції в місці введення та системні явища) кожної вакцини протягом 21 дня після вакцинації, а також системні побічні реакції, включаючи системні побічні реакції впродовж усього дослідження у всіх дорослих та осіб літнього віку. <u>Імуногенність:</u> 1) Оцінити відповідність вакцини QIV вимогам Керівництва Європейського агентства лікарських засобів (ЕМА) СРМР/BWP/214/96 з точки зору імуногенності в обох вікових групах.

	2) Продемонструвати у кожній віковій групі кращу відповідь антитіл на штам В/Brisbane у групі QIV порівняно з відповіддю антитіл на штам В/Brisbane у групі TIV2 3) Продемонструвати в кожній віковій групі кращу відповідь антитіл на штам В/Florida в групі QIV порівняно з відповіддю антитіл на штам В/Florida у групі TIV1. Цілі спостереження: Описати імунну відповідь через 21 день після вакцинації методом серонейтралізації вірусу (SN) у рандомізованій підгрупі дорослих та осіб літнього віку.
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза III, рандомізоване, активно-контрольоване, багатоцентрове дослідження за участю дорослих віком від 18 до 60 років та людей літнього віку старше 60 років.
12. Основні критерії включення	1) Вік старше 18 років на день включення 2) Підписана та датована форма інформованої згоди 3) Здатність відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження 4) Мати медичну страховку, якщо це передбачено місцевим законодавством
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: Чотирьохвалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (QIV) Склад: Одна доза 0,5 мл містить 15 мкг ГА вірусу грипу (інактивованій, розчеплений) кожного з наступних штамів: • A/California/07/2009 (H1N1)-похідний штам NYMC X-179A • A/Perth/16/2009 (H3N2)-подібний штам NYMC X-187, похідний від A/Victoria/210/2009 • B/Brisbane/60/2008 (штам В з лінії Victoria) • B/Florida/04/2006 (штам В з лінії Yamagata) Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Може також містити сліди яєць, такі як овальбумін, а також неоміцин, формальдегід і оксинол-9, які використовуються в процесі виробництва. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Шлях введення: Внутрішньом'язово (в/м) в дельтоподібний м'яз або глибоко підшкірно (п/ш).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат контролю: Досліджувана TIV (інактивована спліт-вакцина) (TIV2) Склад: Одна доза 0,5 мл містить 15 мкг ГА вірусу грипу (інактивованій, розчеплений) кожного з наступних штамів: • A/California/07/2009 (H1N1)-похідний штам NYMC X-179A • A/Perth/16/2009 (H3N2)-подібний штам NYMC X-187 похідний від A/Victoria/210/2009 • B/Florida/04/2006 (штам В з лінії Yamagata) Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Може також містити залишкові сліди яєць, такі як овальбумін, а також неоміцин, формальдегід і оксинол-9, які використовуються в процесі виробництва. Ця вакцина не містить тіомерсалу.

	Шлях введення: Внутрішньом'язово (в/м) в дельтоподібний м'яз або глибоко підшкірно (п/ш). Препарат контролю: Ліцензована TIV вакцина Санофі Пастер для сезону 2011–2012 років (TIV1) Склад: Одна доза 0,5 мл містить 15 мкг ГА вірусу грипу (інактивованій, розчеплений) кожного з наступних штамів: • A/California/07/2009 (H1N1)-похідний штам NYMC X-179A • A/Perth/16/2009 (H3N2)- подібний штам NYMC X-187 похідний від A/Victoria/210/2009 • B/Brisbane/60/2008 (штам В з лінії Victoria) Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Формула відповідає рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та рішенням Європейського Союзу (ЄС) для сезону 2011-2012 років у Північній півкулі. Може також містити залишкові сліди яєць, такі як овальбумін, а також неоміцин, формальдегід і оксинол-9, які використовуються в процесі виробництва. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Шлях введення: Внутрішньом'язово (в/м) в дельтоподібний м'яз або глибоко підшкірно (п/ш).
15. Супутня терапія	«Звітні» лікарські засоби були розподілені за двома категоріями. Це були: • Категорія 1: жарознижувальні, анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), кортикостероїди (преднізон або еквівалент більше 2 тижнів поспіль) та інші імуномодулятори. <i>Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не підлягали реєстрації.</i> • Категорія 2: Інші звітні лікарські засоби: - Будь-яка вакцина, окрім досліджуваної - Кров або препарати крові, імуноглобуліни та імуносупресивна терапія від V01 до V02.
16. Критерії оцінки ефективності	Для кожної групи визначали титри анти-гемаглютинінових (НА) антитіл для 4-х штамів, залежно від ситуації, через 21 день (День 21) після вакцинації. Середнє геометричне титрів (GMT) використовували як основний параметр. Імуногенність оцінювали за допомогою методу інгібування гемаглютинації (НАІ) у всіх досліджуваних. Для кожного вакцинного штаму титри анти-НА антитіл були виражені як титри НАІ, отримані по два рази, усереднені на рівні досліджуваного за допомогою індивідуального середнього геометричного значення дублікатів. Отриманими кінцевими точками були: - Індивідуальний титр анти-НА в День 0 та День 21 - Титр НАІ, що визначається, тобто титр ≥ 10 (1/розв.) в День 0 та День 21 - Індивідуальні співвідношення титрів: День 21/День 0 - Статус серопroteкції: титр ≥ 40 (1/розв.) на День 21

	- Сероконверсія для учасників із превакцинальним титром < 10 (1/розв.): поствакцинальний титр ≥ 40 (1/розв.) на День 21 або значне збільшення для учасників із превакцинальним титром ≥ 10 (1/розв.): ≥ 4-кратне збільшення від пре- до поставакцинального титру на День 21. Для тестування більшої ефективності в якості параметра використовували GMT. Кінцеві точки спостереження: Титри нейтралізуючих антитіл були виміряні для кожного штаму грипу методом SN у запланованій рандомізованій підгрупі з приблизно 300 осіб (по 50 у кожній віковій групі на групу вакцин). Вони були отримані на День 0 і День 21 та виражені для кожного штаму грипу, як описано нижче: • Індивідуальний титр нейтралізуючих антитіл на День 0 і День 21 • Співвідношення індивідуальних титрів День 21/День 0 • Дво- та чотирикратне збільшення титрів від Дня 0 до Дня 21 • Виявлення нейтралізуючих антитіл, тобто з титром ≥ 10 (1/розв.), на День 0 і День 21 • Титр нейтралізуючих антитіл ≥ 20 і ≥ 40 (1/розв.) в День 0 і День 21.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека / реактогенність: • Виникнення неочікуваних системних небажаних явищ, про які повідомляли протягом 30 хвилин після введення вакцини • Виникнення очікуваних (попередньо занесених у щоденник пацієнта та електронну індивідуальну реєстраційну картку (eCRF)) реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після введення вакцини • Виникнення неочікуваних (спонтанно повідомлених) небажаних явищ протягом 21 дня після введення вакцини • Виникнення наведених нижче реакцій (у дужках наведено термін переважного використання Медичного словника термінології регламентарної діяльності [MedDRA]) протягом 3 днів після введення вакцини, про які повідомлялося більш конкретно (згідно з визначенням, наведеним у Керівництві ЕМА [CPMP/BWP/214/96]): • Ущільнення у місці ін'єкції ≥ 50 мм протягом щонайменше 4 днів поспіль після введення вакцини • Екхімоз у місці ін'єкції (крововилив у місці ін'єкції) протягом 3 днів після введення вакцини • Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ (пірексія) тривалістю 24 годин або більше протягом 3 днів після введення вакцини • Нездужання протягом 3 днів після введення вакцини • Тремтіння (озноб) протягом 3 днів після введення вакцини • Виникнення серйозних небажаних явищ, включаючи небажані явища, що становлять особливий інтерес, протягом 21 дня після вакцинації та до кінця дослідження

	Примітка: Наступні небажані явища, що становлять особливий інтерес, які вважаються важливими медичними подіями, повинні розглядатися як серйозні небажані явища та повідомлятися Спонсору: анафілаксія, синдром Гійєна-Барре (СГБ), енцефаліт/мієліт, неврит, судоми та васкуліт.
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводили у два етапи: спочатку за результатами, отриманими на основі всіх даних, зібраних протягом 21 дня після вакцинації (з Дня 0 до Дня 21) для первинної та вторинної цілей, а потім після 6-місячного спостереження за безпекою. Третій статистичний аналіз був проведений для оцінки мети спостереження для результатів SN. Первинний аналіз не меншої ефективності Імуногенність QIV порівнювали з імуногенністю TIV. Для кожного штаму В порівняння проводили з TIV, що містить відповідний штаму В. Для кожного штаму А порівняння проводили з об'єднаними групами TIV. Для кожного штаму для порівняння поствакцинальних значень GMT між групами використовували підхід тестування не меншої ефективності з наступними індивідуальними гіпотезами: $H_0^s: GMT^s_{TIV} / GMT^s_{QIV} \geq \delta \Leftrightarrow GMT^s_{QIV} / GMT^s_{TIV} \leq 1/\delta$ $H_1^s: GMT^s_{TIV} / GMT^s_{QIV} < \delta \Leftrightarrow GMT^s_{QIV} / GMT^s_{TIV} > 1/\delta$ де: - δ: межа не меншої ефективності, встановлена на рівні 1,5, для кожного штаму s - s, штаму у {A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane та B/Florida} - TIV відповідає групі схваленої для сезону 2011-2012 TIV, якщо s = B/Brisbane - TIV відповідає групі досліджуваної TIV, якщо s = B/Florida - TIV відповідає об'єднаним групам TIV1 та TIV2, якщо s в {A/H1N1, A/H3N2} Для кожної з цих 4 гіпотез статистична методологія ґрунтувалася на використанні двостороннього 95 % ДІ зі стратифікацією за віком співвідношення поствакцинальних GMT між групами QIV та TIV. Стратифікований за віком ДІ розраховували за допомогою моделі ANOVA (аналіз типу II) log10-трансформованих титрів. Вікова група (18–60 та > 60 років) використовувалася як стратифікаційний фактор у моделі. Не менша ефективність була продемонстрована, якщо всі 4 окремі нульові гіпотези були відхилені, тобто якщо не менша ефективність була продемонстрована для кожного штаму. Для кожного штаму двосторонній 95 % ДІ повинен бути вище 1/1,5. Для основного аналізу використовували набір для аналізу за протоколом (PP). Вторинний аналіз <i>Імуногенність: Аналіз більшої ефективності</i>

Імуногенність QIV у кожній віковій групі порівнювали з імуногенністю TIV наступним чином: для кожного штаму В порівнювали з TIV, що не містить відповідного штаму В.

Для кожного штаму В та в кожній віковій групі для порівняння поствакцинальних значень GMT між групами використовували підхід тестування на більшу ефективність із наступними індивідуальними гіпотезами:

$$H^s_0 : GMT^{s}_{QIV} / GMT^{s}_{TIV} \leq 1$$

$$H^s_1 : GMT^{s}_{QIV} / GMT^{s}_{TIV} > 1$$

де:

- s, штаму у {B/Brisbane та B/Florida}

- TIV відповідає групі схваленої для сезону 2011-2012 TIV1, якщо s = B/Florida

- TIV відповідає групі досліджуваної TIV2, якщо s = B/Brisbane

Статистична методологія для кожної з цих 4 гіпотез (2 штаму у 2 вікових групах) базувалася на використанні двостороннього 95 % ДІ співвідношення поствакцинальних GMT між групами QIV і TIV. ДІ розраховували з використанням нормальної апроксимації лог-трансформованих титрів.

Більша ефективність була продемонстрована, якщо всі 4 окремі нульові гіпотези були відхилені, тобто якщо більша ефективність була продемонстрована для кожного штаму та в кожній віковій групі. Для кожного штаму двосторонній 95 % ДІ повинен бути вище 1. Для основного аналізу використовували повний набір даних аналізу (FAS).

Відповідність імуногенності вимогам Керівництва ЕМА оцінювали наступним чином. Для кожного вакцинального штаму та кожної вікової групи рекомендації щодо імуногенності повинні відповідати принаймні одному з трьох критеріїв ЕМА:

Критерії імуногенності, визначені Керівництвом ЕМА (CPMP/BWP/214/96)

Вік (років)	Від 18 до 60	> 60
Показник сероконверсії* або значне підвищення титру† через 21 день після вакцинації	> 40 %	> 30 %
Середньо геометричне зростання ‡ від пре- до поствакцинальних титрів	> 2,5	> 2
Відсоток серозахищених осіб§ через 21 день після вакцинації	> 70 %	> 60 %

*Для осіб з титром до вакцинації < 10 (1/розв.), частка осіб з титром після вакцинації $\geq$ 40 (1/розв.)

†Для осіб з титром до вакцинації $\geq$ 10 (1/розв.), частка осіб з підвищенням поствакцинального титру $\geq$ 4 рази

‡Середнє геометричне значення індивідуальних співвідношень (поствакцинальний/превакцинальний титри)

§ Частка осіб, які досягли поствакцинального титру $\geq$ 40 (1/розв.)

Крім того, всі параметри імуногенності, використані для первинного та вторинного аналізу в кожній віковій групі та групі

	вакцин, були повністю описані з описовою метою як для PP, так і для FAS. Зворотні кумулятивні криві розподілу також були побудовані в кожній віковій групі та групі вакцин за даними FAS. Додаткові аналізи Для подальшого документування результатів імуногенності були проведені додаткові аналізи з урахуванням титрів на День 0 осіб в аналізах не меншої ефективності та більшої ефективності, а також для визначення критеріїв ЕМА в підгрупах досліджуваних. Безпека Результати безпеки були описані для кожної вікової групи та кожної групи вакцини. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. Використовували дані з безпеки об'єднаних груп TIV, а також оцінювали однорідність обох груп TIV за основними параметрами. Аналіз спостереження Результати SN були описані для кожної вікової групи та групи вакцини. Основні параметри були описані з 95 % ДІ.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У цьому дослідженні взяли участь 649 (41,6 %) чоловіків і 912 (58,4 %) жінок. Більшість учасників були європеїдної раси (1540 [98,7 %]), за ними йшли учасники негроїдної раси або афроамериканці (8 [0,5 %]) та азіати (8 [0,5 %]). На момент включення до дослідження загальний середній вік учасників, які отримували QIV, становив 41,6 року (діапазон від 18,3 до 61,3 року) для дорослих і 68,7 року (діапазон від 61,1 до 90,3 року) для осіб літнього віку. Середній віковий діапазон був подібним для груп TIV.
20. Результати ефективності	Первинна мета: Не менша ефективність Не менша ефективність QIV: Не меншу ефективність оцінювали за допомогою PP-набору даних для аналізу. До вакцинації GMT були подібними між групами для кожної вікової групи. Не було виявлено суттєвих відмінностей між імунними відповідями на TIV1 і TIV2 для штамів А, тому проводився аналіз їх об'єднаної відповіді. Було зроблено висновок про не меншу ефективність для всіх 4 штамів, оскільки нижня межа двостороннього 95% ДІ стратифікованого за віком співвідношення GMT між групами становила $> 1/1,5$ (0,667) для кожного штаму: 1,07 (0,921; 1,25) для A/California, 0,897 (0,772; 1,04) для A/Victoria, 0,923 (0,783; 1,09) для B/Brisbane та 1,06 (0,903; 1,25) для B/Florida штамів. Таким чином, імунну відповідь, індуковану вакциною QIV, можна вважати не менш ефективною за відповідь, індуковану тривалентною вакциною, визначену за допомогою методу HAI. Така ж тенденція спостерігається в кожній віковій групі з співвідношенням GMT в межах вікової групи від 0,778 до 1,21 для 4 штамів у дорослих і від 0,931 до 1,10 для 4 штамів у осіб літнього віку. Аналогічні результати були отримані для FAS.

Вторинні цілі щодо імуногенності

Більша ефективність QIV

Більшу ефективність оцінювали з використанням набору даних FAS. До вакцинації GMT були подібними між групами для кожної вікової групи. Хоча імунна відповідь зростає проти штаму В, що не міститься в TIV, після вакцинації TIV, ця імунна відповідь виявляється вищою при застосуванні QIV: нижня межа двостороннього 95% ДІ співвідношення GMT між групами становила > 1 для 2 штамів В у кожній віковій групі. Отже, для кожного штаму В імунну відповідь, індуковану QIV, можна вважати кращою за імунну відповідь, індуковану TIV, яка не містить штаму В. Аналогічні результати були отримані в аналізі з використанням набору даних PP.

GMTR, індуковані TIV для альтернативного штаму В (В/Florida для TIV1 і В/Brisbane для TIV2), показали відповідь: значення GMTR становили 3,63 і 2,22 для штаму В/Brisbane для TIV1 у дорослих та осіб літнього віку відповідно, та 3,94 і 2,18 для штаму В/Florida для TIV2 у дорослих та осіб літнього віку відповідно. Однак ця відповідь була нижчою, ніж на QIV, де значення GMTR становили 12,2 та 4,81 для штаму В/Brisbane у дорослих та осіб літнього віку відповідно та 13,1 і 7,18 для штаму В/Florida у дорослих та літнього віку відповідно.

Відповідність критеріям ЕМА

Відповідь антитіл HAI на QIV для кожного штаму використовували для оцінки трьох попередньо визначених ЕМА критеріїв імуногенності (статус серопротекції, індивідуальні співвідношення титрів та сероконверсія або значне зростання) в обох вікових групах для набору даних для іншого аналізу імуногенності (OI). Не було виявлено суттєвих відмінностей між імунними відповідями на TIV1 і TIV2 для штамів А, тому був розглянутий аналіз їх об'єднаної відповіді. У двох вікових групах була відповідність всім трьом критеріям ЕМА (всі з 95 % ДІ включно) для кожного штаму, відповідно до рекомендацій Керівництва ЕМА для групи QIV.

Для осіб, які отримали QIV, значення GMT до вакцинації становили 38,5, 28,5, 53,9 та 117 для дорослих і 29,7, 36,1, 57,8 та 93,5 для осіб літнього віку для штамів А/California, А/Victoria, В/Brisbane та В/Florida відповідно.

Статус серопротекції

На День 21 після вакцинації QIV критерій ЕМА щодо серопротекції був досягнутий (95 % ДІ включно) у всіх групах вакцини для всіх штамів. Відсоток собі, у яких була досягнута серопротекція, становив 96,4–99,6 % для дорослих та 90,1–99,8 % для осіб літнього віку.

Індивідуальні співвідношення титрів (титри День 21/День 0)

На День 21 після вакцинації QIV відповідність критерію ЕМА для індивідуальних співвідношень титрів (День 21/День 0) було

досягнуто (95 % ДІ включно) для всіх штамів. Значення співвідношення варіювали від 12,2 до 14,6 у дорослих та від 4,81 до 7,71 у осіб літнього віку.

Частота сероконверсії або значного підвищення титру

Відповідність критерію ЕМА щодо частоти сероконверсії або значного підвищення титру було досягнуто (95 % ДІ включно) для всіх штамів на День 21 у групі QIV. Від 69,2 % до 74,5 % дорослих та від 46,1 % до 61,2 % осіб літнього віку, які отримували QIV, досягли сероконверсії або значного підвищення титру на День 21.

У пацієнтів, які отримували TIV, всі критерії ЕМА були виконані, а результати були порівнянними з результатами QIV за всіма критеріями та для всіх штамів.

Цілі спостереження щодо імуногенності

Цілями спостереження щодо імуногенності у цьому дослідженні було описати імунну відповідь через 21 день після вакцинації методом SN у рандомізованій підгрупі дорослих та осіб літнього віку: 49 дорослих та 50 осіб літнього віку з групи QIV, 50 дорослих та 50 осіб літнього віку з кожної групи TIV. На День 21 100% досліджуваних з усіх груп вакцин мали визначувані титри проти всіх 4 штамів, за винятком групи TIV1 проти B/Brisbane (98,0 % дорослих і 96,0 % осіб літнього віку).

Титр нейтралізуючих антитіл ≥ 20 та ≥ 40 (1/розв.)

У День 0 перед вакцинацією QIV 77,6 %, 75,5 %, 83,7 % та 87,8 % дорослих та 62,7 %, 76,5 %, 90,2 % та 78,4 % осіб літнього віку мали титр нейтралізуючих антитіл ≥ 20 (1/розв.) проти A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Florida відповідно. На День 21 від 96,1% до 100% дорослих та осіб літнього віку мали титри нейтралізуючих антитіл ≥ 20 (1/розв.). У День 0 перед вакцинацією QIV 63,3 %, 42,9 %, 61,2 % та 69,4 % дорослих і 52,9 %, 43,1 %, 76,5 % та 60,8 % осіб літнього віку мали титри нейтралізуючих антитіл ≥ 40 проти A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Florida відповідно. На День 21 від 98,0 % до 100 % дорослих та осіб літнього віку мали титри нейтралізуючих антитіл ≥ 40 (1/розв.) проти всіх штамів, окрім A/Victoria, для якого 86,3 % осіб літнього віку мали титри нейтралізуючих антитіл ≥ 40 (1/розв.). Результати були подібними для об'єднаної групи TIV – для штамів A/California та A/Victoria, для групи TIV1 – для штамів B/Brisbane та групи TIV2 – для штамів B/Florida.

Індивідуальний титр нейтралізуючих антитіл

У День 0 перед ін'єкцією QIV значення GMT становили 113, 41,4, 78,3 та 168 для дорослих і 63,7, 42,8, 82,0 та 61,5 для осіб літнього віку для A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Florida відповідно. На День 21 значення GMT (95 % ДІ) становили 3326 (2405; 4601), 233 (173; 313), 780 (530; 1146) та 1643 (1093; 2471) для дорослих і 687 (444; 1064), 127 (95,5; 168), 384 (267; 552) та 448 (293; 685) для осіб літнього віку для штамів A/California, A/Victoria, B/Brisbane, та B/Florida відповідно. Значення GMTR

(95 % ДІ) становили 29,5 (16,7; 51,8), 5,62 (3,93; 8,05), 9,95 (5,86; 16,9) і 9,78 (6,10; 15,7) для дорослих і 10,8 (6,37; 18,3), 2,96 (2,18; 4,04), 4,69 (2,97; 7,40) та 7,29 (4,57; 11,6) для осіб похилого віку для A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Florida відповідно. Результати були подібними для груп TIV. GMT також були описані для штамів TIV, які не містили штаму B (TIV1 не містив штаму B/Florida і TIV2 не містив штаму B/Brisbane). Хоча спостерігалось збільшення значень GMT, результати були нижчими, ніж у штаму, що містився в QIV. У досліджуваних групі TIV1 значення GMT для B/Florida становили 131 і 80,9 на День 0 для дорослих та осіб літнього віку відповідно. На День 21 значення GMT становили 395 (236; 660) і 154 (95,0; 249) відповідно. Значення GMTR становили 3,02 (2,15; 4,24) і 1,90 (1,43; 2,51) для дорослих та осіб літнього віку відповідно. У досліджуваних групі TIV2 значення GMT для B/Brisbane становили 69,7 і 97,6 на День 0 для дорослих та осіб літнього віку відповідно. На День 21 значення GMT становили 184 (128; 266) та 189 (130; 274) відповідно.

Значення GMTR становили 2,64 (2,03; 3,44) та 1,93 (1,50; 2,49) для дорослих та осіб літнього віку відповідно.

Дво- та чотириразове підвищення титрів

У групах QIV від 54,9% до 89,8% дорослих та осіб літнього віку мали 2-разове підвищення титру проти всіх штамів. 4-кратне зростання титру спостерігали у 35,3–79,6 % дорослих та осіб літнього віку. Для груп TIV результати були подібними до результатів QIV для дорослих та осіб літнього віку для всіх штамів.

Додатковий аналіз – Метод НAI

Первинна та вторинні цілі щодо імуногенності: не менша ефективність та більша ефективність

Первинну та вторинні цілі оцінювалися на основі співвідношень GMT між стратифікованими за віком групами, після коригування за титрами НAI в День 0 з метою врахування рівня титрів НAI у День 0 в осіб, які брали участь у порівнянні. У цьому аналізі для групи QIV підтверджена не менша ефективність за показниками відповіді антитіл для кожного з 4 штамів порівняно з групою TIV1 та TIV2. Кориговане співвідношення GMT було дуже схожим на некориговане співвідношення GMT, з дещо вужчими 95 % ДІ. Аналогічний аналіз також підтвердив більшу ефективність у групі QIV щодо індукованої відповіді антитіл порівняно з групами TIV1 і TIV2 для штамів B, які вони не містять.

Оцінка критеріїв ЕМА

Для кожного штаму, який використовувався для оцінки трьох попередньо визначених критеріїв ЕМА для імуногенності в підгрупах досліджуваних для аналізу ОI, були проведені додаткові аналізи реакції антитіл до QIV для кожного штаму, які були визначені наступним чином:

	У більшості цих аналізів три попередньо визначені критерії ЕМА для імуногенності були виконані для 4 штамів після вакцинації QIV. Аналіз цих підгруп свідчить про те, що оцінювані фактори впливають на імунну відповідь на QIV (збільшення віку, серонегативний статус на початковому етапі та попередня вакцинація проти грипу), і не було виявлено жодних ознак іншої тенденції у випадку з TIV. Навіть у підгрупах, де імунна відповідь знижується, поствакцинальний статус цих досліджуваних можна вважати прийнятним, виходячи з підвищення рівня імунітету порівняно з попередньою вакцинацією (GMTR, сероконверсія або значне зростання титру) або через досягнення серопротективного рівня (частота серопротекції). Додатковий аналіз – Метод SN Було проведено додатковий аналіз результатів імуногенності за методом SN для кожного штаму в обох вікових групах для FAS. Незважаючи на невелику кількість досліджуваних у цих підгрупах порівняно з аналізом результатів HAI, спостерігається та сама тенденція, що свідчить про вплив віку, статусу перед вакцинацією та попередньої вакцинації проти грипу на імунну відповідь, як для QIV, так і для TIV груп.
21. Результати безпеки	Результати щодо безпеки були подібними в обох групах TIV, тому були використані об'єднані результати. Серйозні небажані явища та небажані явища, що становлять особливий інтерес Протягом 6 місяців після вакцинації у 26 досліджуваних (7 [1,3 %] дорослих та 19 [3,4 %] осіб літнього віку) з групи QIV виникло серйозне небажане явище. В об'єднаній групі TIV у 8 досліджуваних (3 [1,3 %] дорослих та 5 [2,2 %] осіб літнього віку) виникло серйозне небажане явище. Померли 2 (0,4 %) учасники; обидва були особами літнього віку, які отримали QIV-вакцинацію. В об'єднаній групі TIV не було зареєстровано жодного випадку смерті. З цих зареєстрованих випадків серйозних небажаних явищ у 5 досліджуваних (3 [0,5 %] дорослих та 2 [0,4 %] осіб літнього віку) з групи QIV та у 1 (0,4 %) дорослого з об'єднаної групи TIV виникло серйозне небажане явище у період з Дня 0 до Дня 21 дослідження. Дослідник вважав, що всі випадки серйозних небажаних явищ та смерті не пов'язані з вакцинацією. Про неврит, що був небажаним явищем, що становить особливий інтерес, повідомив 1 (0,4%) досліджуваний літнього віку в групі TIV2. Після вакцинації QIV або TIV1 у жодного учасника не виникло серйозне небажане явище, що становить особливий інтерес. Випадки смерті Протягом 6-місячного спостереження за безпекою не було зафіксовано жодного випадку смерті серед дорослих досліджуваних. Протягом 6-місячного спостереження померли 2 (0,4 %) досліджуваних літнього віку, обидва з яких отримували

QIV. Одна з них – 65-річна жінка, у якої сталася зупинка серця, що мала летальний наслідок. Інша пацієнтка – 72-річна жінка з раком молочної залози, що мав летальний наслідок. Обидві смерті були визнані такими, що не пов'язані з вакцинацією.

Небажані явища негайного типу та небажані явища, що призвели до припинення участі у дослідженні

У одного дорослого учасника (0,1 %) виникло неочікуване небажане явище негайного типу (нудота) протягом 30 хвилин після вакцинації QIV. Дослідник вважав, що це небажане явище пов'язане з вакцинацією. У жодного досліджуваного не спостерігалось неочікуваного небажаного явища негайного типу після вакцинації TIV. Один 1 (0,1 %) дорослий учасник із групи QIV припинив участь у дослідженні через непов'язане з вакцинацією небажане явище (передом у ділянці зап'ястка).

Очікувані реакції

Через 7 днів після вакцинації частота очікуваних реакцій у місці ін'єкції та очікуваних системних реакцій була дещо вищою у групі QIV порівняно з об'єднаною групою TIV. У групі QIV 62,5 % (58,3; 66,5) дорослих та 34,2 % (30,3; 38,3) осіб літнього віку повідомили про щонайменше одну очікувану реакцію у місці ін'єкції, тоді як в об'єднаній групі TIV 56,1 % (49,3; 62,7) дорослих та 29,6 % (23,8; 36,1) осіб літнього віку, відповідно, повідомили про щонайменше одну очікувану реакцію у місці ін'єкції. У групі QIV 48,7 % (44,4; 52,9) дорослих та 27,6 % (23,9; 31,5) осіб літнього віку повідомили про принаймні одну очікувану системну реакцію, тоді як в об'єднаній групі TIV 45,3 % (38,6; 52,1) дорослих та 23,5 % (18,1; 29,5) осіб літнього віку повідомили про принаймні одну очікувану системну реакцію, відповідно.

Найчастішою очікуваною реакцією у місці ін'єкції, про яку повідомлялося, був біль як у дорослих (про неї повідомили 59,4 % та 51,6 % досліджуваних у групах QIV та TIV відповідно), так і в осіб літнього віку (про неї повідомили 29,9 % та 25,2 % досліджуваних у групах QIV та TIV відповідно); про всі інші очікувані реакції у місці ін'єкції повідомляли < 10,0 % досліджуваних у групах QIV та TIV, за винятком еритеми у місці ін'єкції, про яку повідомили 11,2 % осіб літнього віку.

Більшість очікуваних реакцій у місці ін'єкції виникали протягом 3 днів після введення вакцини, і більшість реакцій тривали 3 дні або менше та були віднесені до 1 ступеня. Про очікувані реакції у місці ін'єкції 3-го ступеня повідомляли лише кілька досліджуваних.

Після введення QIV найчастішими очікуваними системними реакціями, про які повідомлялося, були головний біль та міалгія як у дорослих (про них повідомляли 31,8 % та 30,3 % досліджуваних відповідно), так і у осіб літнього віку (про них повідомляли 16,1 % та 15,4 % досліджуваних відповідно). Аналогічні результати були отримані і в групах TIV. Про

нездужання та тремтіння повідомляло менше респондентів (від 7,6 % до 17,4 % дорослих та від 4,6 % до 7,5 % осіб літнього віку). Лише декілька досліджуваних повідомили про лихоманку. Більшість системних реакцій виникали протягом 3 днів після введення вакцини, тривали 3 дні або менше та були віднесені до 1 ступеня. Повідомлялося про декілька очікуваних реакцій 3-го ступеня.

Неочікувані небажані явища

Частота неочікуваних небажаних явищ, про які повідомлялося протягом 21 дня після вакцинації, була порівнянною у групах QIV та об'єднаній групі TIV. Серед дорослих 26,7 % та 23,3 % досліджуваних повідомили про принаймні одне неочікуване небажане явище у групах QIV та TIV відповідно. З них 8,1 % та 5,4 % досліджуваних повідомили про неочікуване небажане явище, що вважалося пов'язаним з вакцинацією (неочікувана побічна реакція) у групах QIV та TIV відповідно. Менше 2 % учасників повідомили про неочікувані несерйозні побічні реакції у місці ін'єкції як у групі QIV (1,8 %), так і в об'єднаній групі TIV (0,4 %). Серед осіб літнього віку 15,8 % та 17,3 % досліджуваних повідомили про принаймні одне неочікуване небажане явище у групах QIV та TIV відповідно. З них 5,4 % та 3,5 % досліджуваних повідомили про неочікувані побічні реакції у групах QIV та TIV відповідно. Більшість небажаних явищ не були неочікуваними несерйозними побічними реакціями у місці ін'єкції ні в групі QIV (1,6%), ні в об'єднаній групі TIV (2,2 %).

Протягом 21 дня після вакцинації у дорослих найчастіше повідомляли небажані явища, що належали до КСО «Інфекції та інвазії» - по 10,8 % досліджуваних із кожної групи QIV та TIV. У межах цього КСО найчастіше повідомлялося про назофарингіт (повідомили 3,9 % і 4,5 % осіб у групах QIV і TIV відповідно), за ним йшли фарингіт і риніт (повідомили від 0,9 % до 1,6 % осіб) для всіх груп вакцин. Крім того, про гастроентерит повідомили 1,3 % осіб у групі TIV. Про небажані явища зі всіх інших КСО повідомлялося рідше (< 5%) з частотою повідомлення про всі інші небажані явища за терміном переважного використання < 1%. В осіб літнього віку протягом 21 дня після вакцинації найчастіше повідомлялося про неочікувані небажані явища, які належали до КСО «Інфекції та інвазії» – у 5,7 % осіб з групи QIV та 6,6 % осіб з групи TIV. У межах цього КСО найчастіше повідомлялося про назофарингіт (у 2,9 % та 2,2 % досліджуваних у групах QIV та TIV відповідно) для всіх груп вакцин. Інші небажані явища, про які повідомляли як у групі QIV, так і в групах TIV, включали свербіж у місці ін'єкції (у 1,3 % і 1,8 % досліджуваних у групах QIV і TIV відповідно) та біль у спині (у 1,3 % і 2,2 % досліджуваних у групах QIV і TIV відповідно). Крім того, про головний біль повідомили 1,3 % досліджуваних у групі QIV, а про кашель і бронхіт повідомили по 1,3 % досліджуваних у групах TIV. Про небажані

	явища зі всіх інших КСО повідомлялося рідше (< 5%) з частотою повідомлення про всі інші небажані явища за терміном переважного використання < 1%. Протягом 21 дня після вакцинації QIV 45 (8,1 %) дорослих повідомили щонайменше про одну неочікувану побічну реакцію. Усі неочікувані побічні реакції були несерйозними. Більшість неочікуваних побічних реакцій були зареєстровані протягом 7 днів після вакцинації (6,1 % досліджуваних) і належали до КСО «Загальні порушення та стан місця введення» (свербіж у місці ін'єкції, про який повідомили 1,1 % досліджуваних) та «Інфекції та інвазії» (назофарингіт, про який повідомили 1,1 % досліджуваних). Серед осіб літнього віку протягом 21 дня після вакцинації QIV 30 (5,4 %) досліджуваних повідомили про принаймні одну неочікувану побічну реакцію. Усі неочікувані побічні реакції були несерйозними. Більшість неочікуваних побічних реакцій виникли протягом 7 днів після вакцинації (у 4,3 % досліджуваних) і належали до КСО «Загальні порушення та стан місця введення» (свербіж у місці ін'єкції, про який повідомили 1,3 % досліджуваних). Результати були подібними для груп TIV, з додатковими випадками діареї, про яку повідомили 0,9 % дорослих (у КСО «Порушення з боку травної системи»). Лише деякі учасники повідомили про неочікувані небажані явища або побічні реакції 3-го ступеня. Критерії ЕМА Протягом 3 днів після введення вакцини QIV частота визначених ЕМА очікуваних реакцій у дорослих становила 23,9 %, а у осіб літнього віку – 10,2 %. Найчастішими реакціями, зазначеними в керівництві ЕМА, були нездужання та тремтіння, про які повідомляли 15,3 % та 10,2 % дорослих відповідно, та 6,3 % та 3,2 % осіб літнього віку відповідно. Жоден досліджуваний не повідомляв про ущільнення у місці ін'єкції ≥ 50 мм протягом щонайменше 4 днів поспіль після введення вакцини. Частота виникнення екхімозу в місці ін'єкції та пірексії становила 3,8 % та 1,3 % у дорослих та 2,0 % та 0,4 % в осіб літнього віку відповідно. Вагітність: Під час дослідження завагітніли 4 жінки, 3 з яких отримували QIV і 1 – ліцензовану TIV (TIV1). На момент підготовки цього звіту не було повідомлень про небажані явища у зв'язку з цими вагітностями.
22. Висновок (заклучення)	Загальні висновки Доведено, що QIV є настільки ж імуногенною, як і ліцензована вакцина проти грипу, та має подібний профіль безпеки у осіб віком від 18 років і старше. Крім того, QIV забезпечує кращий захист одночасно від обох ліній грипу В порівняно з TIV. Імуногенність <i>Метод інгібування гемаглютинації (HAI)</i>

- Група QIV продемонструвала не меншу ефективність щодо відповідей антитіл для кожного з 4 поширених штамів порівняно з групою ліцензованої TIV (TIV1; містить штам B/Brisbane) для 2011-2012 років та групою досліджуваної TIV (TIV2; містить штам B/Florida).

- Три попередньо визначені критерії ЕМА для імуногенності були виконані для 4 штамів після вакцинації вакциною QIV, включно з 95 % ДІ, з високими оцінками в обох вікових групах.

- QIV продемонструвала вищу імуногенність, ніж TIV, для альтернативного штаму В

- Відповіді антитіл HAI для кожного з 4 штамів, індуковані QIV, були порівнянними з відповідями у групах TIV

Метод серонейтралізації вірусу (SN)

- При використанні методу SN спостерігалися ті ж тенденції, що й при використанні результатів HAI, отриманих для вакцин QIV, TIV1 або TIV2.

Безпека

- Протягом дослідження у 7 (1,3 %) і 3 (1,3 %) дорослих та 19 (3,4 %) і 5 (2,2 %) осіб літнього віку з груп QIV і TIV, відповідно, виникли серйозні небажані явища. Спонсор та дослідник не вважали, що жодне із серйозних небажаних явищ, про які повідомляли протягом 6-місячного спостереження за безпекою, було пов'язане з вакцинацією.

- Серед дорослих не було зареєстровано жодних серйозних небажаних явищ, що загрожували життю або призвели до летального наслідку: серед осіб літнього віку було зареєстровано 2 випадки смерті (не пов'язані з вакцинацією).

- QIV можна вважати такою ж добре переносимою, як і TIV, з точки зору очікуваних реакцій у місці ін'єкції та очікуваних системних реакцій в усіх вікових групах. Біль був найчастішою очікуваною реакцією у місці ін'єкції, а головний біль та міалгія були найчастішими очікуваними системними реакціями.

- Очікувані реакції у місці введення та очікувані системні реакції здебільшого зникали протягом 3 днів і були переважно 1-го ступеня, що не потребувало жодних заходів.

- Про неочікувані небажані явища та побічні реакції повідомляли з подібною частотою в обох групах вакцин.

- Загалом, про небажані явища рідше повідомляли в осіб літнього віку, ніж у дорослих.

- При розгляді лише критеріїв безпеки, перелічених в Керівництві ЕМА, помітних відмінностей між групами не спостерігалось. Серед цих реакцій найчастіше повідомляли про нездужання та тремтіння.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Степан
(підпис)



КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування № 04

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Безпека та імуногенність чотирьохвалентної протигрипозної вакцини, яку вводили внутрішньом'язово, у дітей віком від 3 до 8 років Кодований номер випробування: GQM02
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	З 12 вересня 2013 року по 23 січня 2014 року (період вакцинації). Останній візит 6-місячного періоду спостереження: 25 червня 2014 року.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Мексика, Тайвань, Фінляндія та Польща
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 1225 учасників (875 учасників рандомізували у групу QIV, 175 учасників – у групу TIV1 та 175 учасників – у групу TIV2). Фактична: Рандомізували 1242 учасників (887 учасників у групу QIV, 181 учасника у групу TIV1 та 174 учасників у групу TIV2).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна мета Продемонструвати не меншу ефективність щодо відповіді антитіл, індукованої чотирьохвалентною протигрипозною вакциною (QIV), порівняно з трьохвалентною протигрипозною вакциною що містить штамп лінії B/Victoria (TIV1) та трьохвалентною протигрипозною вакциною що містить штамп лінії B/Yamagata (TIV2), для кожного з штампів. Вторинні цілі <u>Безпека:</u> Оцінити профіль безпеки (реакції в місці введення та системні явища) кожної вакцини протягом 28 днів після кожної вакцинації, а також серйозні небажані явища (небажані явища, що становлять особливий інтерес) протягом усього дослідження у всіх учасників. <u>Імуногенність:</u> 1) Оцінити імунну відповідь, індуковану QIV..

	2) Продемонструвати більшу ефективність щодо відповіді антитіл до штаму В (лінія Yamagata) у групі QIV порівняно з відповіддю антитіл до штаму В (лінія Yamagata) у групі TIV1. 3) Продемонструвати більшу ефективність щодо відповіді антитіл до штаму В (лінія Victoria) у групі QIV порівняно з відповіддю антитіл до штаму В (лінія Victoria) у групі TIV2. Цілі спостереження: Оцінити імунну відповідь через 28 днів після останньої вакцинації за допомогою методів серонейтралізації вірусу (SN) та вимірювання антинейрамінідази (анти-NA) у випадково відібраних підгрупах досліджуваних.
11. Дизайн клінічного випробування	Фаза III, рандомізоване, подвійно сліпе, активно контрольоване, багатоцентрове дослідження за участю дітей віком від 3 до 8 років.
12. Основні критерії включення	1) Вік від 3 до 8 років на день включення 2) Форма інформованої згоди підписана та датована батьками або іншим юридично прийнятним представником (якщо це можливо), а також незалежним свідком, якщо це вимагається місцевим законодавством. 3) Форма згоди підписана та датована суб'єктом або отримана усна згода від суб'єкта, якщо це передбачено місцевим комітетом з питань етики або національним законодавством. 4) Суб'єкт та батьки/законний представник (якщо це можливо) можуть відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження 5) Мати медичну страховку, якщо це вимагається місцевим законодавством
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: Чотирьохвалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (QIV) Склад: Одна доза 0,5 мл містить 15 мкг ГА кожного з наступних штамів: • A/California/07/2009 (H1N1) • A/Texas/50/2012 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (лінія В Victoria) • B/Massachusetts/02/2012 (лінія В Yamagata) Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського Союзу (ЄС) для Північної півкулі на сезону грипу 2013–2014 років. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Може містити залишкові сліди оксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Шлях введення: Внутрішньом'язово (в/м) в дельтоподібний м'яз або глибоко підшкірно (п/ш).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Препарат контролю 1: TIV1 (інактивована спліт-вакцина) Склад: Одна доза 0,5 мл містить 15 мкг ГА кожного з наступних штамів:

	• A/California/07/2009 (H1N1) • A/Texas /50/2012 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (лінія B Victoria) Відповідно до рекомендацій ВООЗ та ЄС для Північної півкулі на сезону грипу 2013–2014 років. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Може містити залишкові сліди оксинулу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Шлях введення:</u> В/м в дельтоподібний м'яз або глибоко п/ш. Препарат контролю 2: TIV2 (інактивована спліт-вакцина) <u>Склад:</u> Одна доза 0,5 мл містить 15 мкг ГА кожного з наступних штамів: • A/California/07/2009 (H1N1) • A/Texas /50/2012 (H3N2) • B/Massachusetts/02/2012 (лінія B Yamagata) Відповідно до рекомендацій ВООЗ та ЄС для Північної півкулі на сезону грипу 2013–2014 років. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Може містити залишкові сліди оксинулу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Шлях введення:</u> В/м в дельтоподібний м'яз або глибоко п/ш.
15. Супутня терапія	«Звітні» лікарські засоби були розподілені за двома категоріями. Це були: • Категорія 1: жарознижувальні, анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), кортикостероїди (преднізон або еквівалент більше 2 тижнів поспіль) та інші імуномодулятори. <i>Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не підлягали реєстрації.</i> • Категорія 2: Інші звітні лікарські засоби: - Будь-яка вакцина, окрім досліджуваної - Імуноглобуліни, кров або препарати крові та імуносупресивна терапія, антикоагулянти.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинна кінцева точка: Титри анти-гемаглютинінових (НА) антитіл до штамів, що містяться у вакцині відповідної групи, через 28 днів після останньої вакцинації. Середнє геометричне титрів (GMT) використовували як основний параметр. Вторинні кінцеві точки Імуногенність; Імуногенність оцінювали за допомогою методу інгібування гемаглютинації (HAI). Титри оцінювали у День 0 для всіх учасників та через 28 днів після останньої вакцинації (День 28 для раніше вакцинованих учасників та День 56 для раніше невакцинованих учасників).

	Для кожного вакцинного штаму титри анти-НА антитіл були виражені як титри НАІ, отримані по два рази, усереднені на рівні досліджуваного за допомогою індивідуального середнього геометричного значення дублікатів. Отриманими кінцевими точками були • Індивідуальний титр анти-НА в День 0 та День 28 після останньої вакцинації (День 28 або День 56) • Титр НАІ, що визначається, тобто титр ≥ 10 (1/розв.) в День 0 та День 28 або День 56 • Індивідуальні співвідношення титрів: День 28/День 0 або День 56/День 0 • Статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розв.) в День 0 та День 28 або День 56 • Сероконверсія для учасників із превакцинальним титром < 10 (1/розв.): поствакцинальний титр ≥ 40 (1/розв.) на День 28 чи День 56 або значне збільшення для учасників із превакцинальним титром ≥ 10 (1/розв.): ≥ 4-кратне збільшення від пре- до поставакцинального титру на День 28 або День 56. Для тестування більшої ефективності в якості параметра використовували GMT.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека / реактогенність: • Виникнення неочікуваних небажаних явищ, про які повідомляли протягом 30 хвилин після кожної/будь-якої ін'єкції • Виникнення очікуваних (попередньо занесених у щоденник пацієнта та електронну індивідуальну реєстраційну картку (eCRF)) реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після кожної/будь-якої ін'єкції • Виникнення неочікуваних (спонтанно повідомлених) небажаних явищ протягом 28 днів після кожної/будь-якої ін'єкції • Виникнення наведених нижче реакцій (у дужках наведено термін переважного використання Медичного словника термінології регламентарної діяльності [MedDRA]) протягом 3 днів після введення вакцини, про які повідомлялося більш конкретно (згідно з визначенням, наведеним у Керівництві ЕМА [CPMP/BWP/214]): - Ущільнення у місці ін'єкції ≥ 50 мм протягом щонайменше 4 днів поспіль після кожної/будь-якої ін'єкції - Екхімоз у місці ін'єкції (крововилив у місці ін'єкції) протягом 3 днів після введення вакцини - Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ (пірексія) тривалістю 24 годин або більше протягом 3 днів після кожної/будь-якої ін'єкції - Нездужання протягом 3 днів після кожної/будь-якої ін'єкції - Тремтіння (озноб) протягом 3 днів після кожної/будь-якої ін'єкції • Виникнення серйозних небажаних явищ (включаючи небажані явища, що становлять особливий інтерес) протягом дослідження

	(тобто від Дня 0 до кінця 6-місячного періоду спостереження за безпекою) Примітка: Наступні небажані явища, що становлять особливий інтерес, які вважаються важливими медичними подіями, повинні розглядатися як серйозні небажані явища та повідомлятися Спонсору: анафілаксія, синдром Гійєна-Барре (СГБ), енцефаліт/мієліт, неврит, фебрильні та нефебрильні судоми, тромбоцитопенія та васкуліт. Кінцеві точки спостереження: Титри нейтралізуючих антитіл вимірювали для кожного штаму грипу методом SN у випадково відібраній підгрупі, що складалася щонайменше з 50 % досліджуваних у кожній групі вакцини. Вони були отримані в День 0 і День 28 або День 56 та виражені для кожного штаму грипу. Анти-НА повинні були оцінюватися у випадково відібраній підгрупі із 70 досліджуваних у кожній групі вакцини.
18. Статистичні методи	Перший скорочений статистичний аналіз, що стосувався головної мети та деяких вторинних цілей (аналіз більшої ефективності та окремі аналізи безпеки), був проведений на основі даних, отриманих до Візиту 3. Остаточні аналізи всіх цілей були проведені після того, як були зібрані дані 6-місячного періоду спостереження за безпекою. Популяція аналізу: Використовували чотири основні набори для аналізу: • Повний набір даних аналізу (FAS), визначений як сукупність рандомізованих досліджуваних, які отримали принаймні одну дозу досліджуваної вакцини і у яких було взято зразок крові після останньої вакцинації. • Набір даних аналізу безпеки (SafAS), визначений для кожної вакцинації як сукупність досліджуваних, які отримали цю дозу, причому досліджуваних аналізували відповідно до лікування, отриманого у зв'язку з цією вакцинацією. • Набір даних аналізу відповідно до протоколу (PP), визначений як частина FAS. Досліджуваних, які мали принаймні одне відповідне відхилення від протоколу, виключали з PP. • Набір даних для іншого аналізу імуногенності (OI), визначений як рандомізовані досліджувані, які отримали досліджувану вакцину (1 або 2 дози, залежно від попереднього статусу вакцинації проти грипу) та мали наявні дані щодо титрів НАІ під час візитів V01 та V02/V03 (після останньої вакцинації). Первинний аналіз не меншої ефективності Імуногенність QIV порівнювали з імуногенністю вакцин TIV. Для кожного штаму В порівняння проводили з TIV, що містить відповідний штаму В. Для кожного штаму А порівняння проводили з об'єднаними групами TIV. Для кожного штаму для порівняння поствакцинальних (тобто через 28 днів після останньої вакцинації) значень GMT між

групами використовували підхід тестування не меншої ефективності з наступними індивідуальними гіпотезами:

$$H_0^s : GMT^s_{TIV} / GMT^s_{QIV} \geq \delta \Leftrightarrow GMT^s_{QIV} / GMT^s_{TIV} \leq 1/\delta$$

$$H_1^s : GMT^s_{TIV} / GMT^s_{QIV} < \delta \Leftrightarrow GMT^s_{QIV} / GMT^s_{TIV} > 1/\delta$$

де:

- δ : межа не меншої ефективності, встановлена на рівні 1,5, для кожного штаму s

- s , штаму $\{A/H1N1, A/H3N2, \text{лінія B/Victoria та лінія B/Yamagata}\}$

- TIV відповідає групі TIV1, якщо $s = \text{лінія B/Victoria}$

- TIV відповідає групі TIV2, якщо $s = \text{лінія B/Yamagata}$

- TIV відповідає об'єднаним групам TIV1 та TIV2, якщо $s \in \{A/H1N1, A/H3N2\}$

Для кожної з цих 4 гіпотез статистична методологія ґрунтувалася на використанні двостороннього 95 % ДІ співвідношення поствакцинальних GMT між групами QIV та TIV. ДІ розраховували з використанням нормальної апроксимації лог-трансформованих титрів.

Не менша ефективність була продемонстрована, якщо всі 4 окремі нульові гіпотези були відхилені, тобто якщо не менша ефективність була продемонстрована для кожного штаму. Для кожного штаму двосторонній 95 % ДІ співвідношення GMT QIV/TIV повинен бути вище 1/1,5.

Для основного аналізу використовували набір для аналізу PP.

Вторинні аналізи

Імуногенність: Аналіз більшої ефективності

Імуногенність QIV у кожній віковій групі порівнювали з імуногенністю вакцин TIV наступним чином: для кожного штаму В порівнювали з TIV, що не містить відповідного штаму В.

Для кожного штаму В для порівняння поствакцинальних (тобто через 28 днів після останньої вакцинації) значень GMT між групами використовували підхід тестування на більшу ефективність із наступними індивідуальними гіпотезами:

$$H_0^s : GMT^s_{QIV} / GMT^s_{TIV} \leq 1$$

$$H_1^s : GMT^s_{QIV} / GMT^s_{TIV} > 1$$

де:

- s , штаму $\{\text{лінія B/Victoria та лінія B/Yamagata}\}$

- TIV відповідає групі TIV1, якщо $s = \text{лінія B/Yamagata}$

- TIV відповідає групі TIV2, якщо $s = \text{лінія B/Victoria}$

Статистична методологія для кожної з цих 2 гіпотез (2 штаму В) базувалася на використанні двостороннього 95 % ДІ співвідношення поствакцинальних GMT між групами QIV і TIV. ДІ розраховували з використанням нормальної апроксимації лог-трансформованих титрів.

Більша ефективність була продемонстрована, якщо обидві окремі нульові гіпотези були відхилені, тобто, якщо більша ефективність була продемонстрована для кожного штаму В. Для кожного штаму

	В двосторонній 95 % ДІ співвідношення GMT QIV/TIV перевищував 1. Для основного аналізу використовували FAS. Імуногенність: Результати імуногенності були описані для кожної групи вакцини та для кожного статусу вакцинації. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. Набір даних для аналізу ОІ був призначений для оцінки основних критеріїв імуногенності, які оцінювали після останньої вакцинації, таких як частота сероконверсії або значне зростання, середнє геометричне збільшення від Дня 0 або відсоток досліджуваних із серопротекцією. Безпека Результати безпеки були описані для кожної групи вакцини. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. Для аналізів безпеки використовували набори даних SafA. Аналізи спостереження Основні параметри імуногенності були описані з 95 % ДІ. Для аналізів спостереження використовували набір даних FAS.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Співвідношення чоловіків і жінок було однаковим: 51,0 % (615/1207) чоловіків і 49,0 % (592/1207) жінок у FAS. Подібні результати спостерігалися в кожній досліджуваній групі, за винятком групи TIV1, де було більше чоловіків (63,4 % [111/175]), ніж жінок (36,6% [64/175]). Більшість досліджуваних були змішаного походження (47,7 % [576/1207], європеїдної раси (35,9 % [433/1207]) або азіати (16,4 % [198/1207]). Етнічне походження та статусу щодо попередньої вакцинації проти грипу були подібними в усіх групах.
20. Результати ефективності	Первинна мета: імуногенність Для всіх 4 штамів значення GMT у День 0 були подібними між групами та зростали після вакцинації до однакових рівнів між групами. A/California/07/2009 (H1N1) Значення GMT через 28 днів після останньої вакцинації становили 979 (95 % ДІ: 902–1064) у групі QIV, 1262 (95 % ДІ: 1049–1518) у групі TIV1, 1001 (95 % ДІ: 831–1204) у групі TIV2 та 1127 (95 % ДІ: 989–1285) в об'єднаній групі TIV. Співвідношення GMT через 28 днів після останньої вакцинації в групі QIV порівняно з об'єднаною групою TIV становило 0,869 (95 % ДІ: 0,744–1,01). A/Texas/50/2012 (H3N2) Значення GMT через 28 днів після останньої вакцинації становили 1559 (95 % ДІ: 1440–1688) у групі QIV, 1978 (95 % ДІ: 1896–2308) у групі TIV1, 1475 (95 % ДІ: 1220–1783) у групі TIV2 та 1715 (95 % ДІ: 1518–1937) в об'єднаній групі TIV. Співвідношення GMT через 28 днів після останньої вакцинації в

групі QIV порівняно з об'єднаною групою TIV становило 0,909 (95 % ДІ: від 0,785 до 1,05).

B/Brisbane/60/2008 (лінія B Victoria)

Значення GMT через 28 днів після останньої вакцинації становило 1044 (95 % ДІ: 948–1151) у групі QIV і було аналогічним у групі TIV1 (1140 [95 % ДІ: 933–1394]). Співвідношення GMT групи QIV порівняно з групою TIV1 становило 0,916 (95 % ДІ: 0,726–1,16).

B/Massachusetts/02/2012 (лінія B Yamagata)

У групі QIV і групі TIV2 значення GMT через 28 днів після останньої вакцинації становило 1188 (95 % ДІ: від 1090 до 1295) у групі QIV і було подібним у групі TIV2 (1150 [95 % ДІ: від 948 до 1396]). Співвідношення GMT групи QIV порівняно з групою TIV2 становило 103 (95 % ДІ: від 0,834 до 1,28).

Було продемонстрована не менша ефективність для всіх 4 штамів, оскільки нижня межа двостороннього 95 % ДІ співвідношення GMT між групами становила $> 1/1,5$ (0,667) для кожного штаму. Результати були схожими в FAS і подібними до результатів аналізів чутливості (набори FAS і PP).

Для всіх 4-х штамів значення GMT у День 0 були подібними між групами вакцин для попередньо вакцинованих та невакцинованих досліджуваних і зростали після вакцинації до подібних рівнів між групами у підгрупах як попередньо вакцинованих так і попередньо невакцинованих досліджуваних. Стратифіковані співвідношення GMT між попередньо вакцинованими і невакцинованими досліджуваними були такими ж або майже такими ж, як і нестратифіковані співвідношення GMT, з дещо вужчими 95 % ДІ.

Вторинна ціль: імуногенність

Більшу ефективність оцінювали за допомогою набору аналізу FAS. До вакцинації значення GMT були подібними між групами. Нижня межа двостороннього 95 % ДІ співвідношення GMT між групами становила > 1 для 2 штамів В. Таким чином, для кожного штаму В імунну відповідь, індуковану QIV, можна вважати кращою за імунну відповідь, індуковану TIV, що не містить штаму В. Аналогічні результати були отримані для набору даних аналізу PP. Таку ж тенденцію спостерігали і для GMT серед попередньо вакцинованих і невакцинованих досліджуваних.

Результати GMTR для альтернативного штаму В (B/Massachusetts для TIV1 і B/Brisbane для TIV2) продемонстрували відповідь: значення GMTR становили 3,52 (95 % ДІ: від 2,93 до 4,22) для штаму B/Brisbane для TIV2 і 4,60 (95 % ДІ: від 3,94 до 5,37) для штаму B/Massachusetts для TIV1. Однак ця відповідь була значно нижчою, ніж на QIV, де значення GMTR становили 17,1 (95 % ДІ: 15,5–18,8) для штаму B/Brisbane і 25,3 (95 % ДІ: 22,8–28,2) для штаму B/Massachusetts.

У групі QIV значення GMT до вакцинації становили 142 (95 % ДІ: 125–161), 209 (95 % ДІ: 182–240), 61,6 (95 % ДІ: 54,3–69,8) та 46,3 (95 % ДІ: 40,9–52,4) для штамів A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Massachusetts відповідно. Через двадцять вісім днів після останньої вакцинації значення GMT становили 971 (95 % ДІ: 896–1052), 1568 (95 % ДІ: 1451–1695), 1050 (95 % ДІ: 956–1154) та 1173 (95 % ДІ: 1078–1276) для штамів A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Massachusetts, відповідно, з показниками GMTR на рівні 6,86 (95 % ДІ: від 6,24 до 7,53), 7,49 (95 % ДІ: від 6,72 до 8,35), 17,1 (95 % ДІ: від 15,5 до 18,8) та 25,3 (95 % ДІ: від 22,8 до 28,2) відповідно. Всі або майже всі учасники досягли серопротекції, а у 64,8 %–88,5 % досліджуваних спостерігалася сероконверсія або значне підвищення титрів.

Імуногенність TIV була порівнянна з імуногенністю QIV за всіма критеріями та для всіх штамів.

Цілі спостереження щодо імуногенності

Показники імуногенності за методом SN були наступними:

У групі QIV значення GMT перед вакцинацією становили 414 (95 % ДІ: 335–512), 94,5 (95 % ДІ: 81,8–109), 66,7 (95 % ДІ: 56,0–79,4) та 38,0 (95 % ДІ: 32,2–44,7) для штамів A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Massachusetts, відповідно.

Через двадцять вісім днів після останньої вакцинації значення GMT становили 3499 (95 % ДІ: 3138–3902), 475 (95 % ДІ: 430–525), 905 (95 % ДІ: 788–1039) та 731 (95 % ДІ: 638–838) для штамів A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Massachusetts, відповідно, з показниками GMTR на рівні 8,45 (95 % ДІ: від 7,20 до 9,92), 5,03 (95 % ДІ: від 4,46 до 5,68), 13,6 (95 % ДІ: від 11,9 до 15,5) та 19,3 (95 % ДІ: від 16,8 до 22,1) відповідно. Від 72,1 % до 98,8 % досліджуваних та від 39,5 % до 89,5 % досліджуваних мали 2- та 4-кратне збільшення титру, відповідно. Імуногенність TIV була порівнянною з імуногенністю QIV за всіма критеріями та для всіх штамів.

Результати між групами вакцин за статусом «попередньо вакциновані – попередньо невакциновані» були подібними до результатів, отриманих за допомогою методу HAI:

У День 0 значення GMT анти-NA були подібним між групами QIV (59,4 [95 % ДІ: 37,2–95,1]) і TIV2 (60,9 [95 % ДІ: 39,0–95,0]), та дещо нижчим у групі TIV1 (47,7 [95 % ДІ: 29,1–74,1]). На День 28–День 56 значення GMT були подібним між групою QIV (131 [95 % ДІ: 81,9–210]) і групою TIV1 (130 [95 % ДІ: 80,2–211]) і дещо нижчими, ніж у групі TIV2 (177 [95 % ДІ: 115–272]). У попередньо вакцинованих досліджуваних значення GMT через 28 днів після останньої вакцинації були дещо нижчим у групі QIV (85,7 [95 % ДІ: 43,5–169]) порівняно з групами TIV1 (179 [95 % ДІ: 85,9–373]) та TIV2 (129 [95 % ДІ: 68,9–241]). У попередньо невакцинованих досліджуваних значення GMT через 28 днів після останньої вакцинації були вищим у групі QIV (181 [95 % ДІ від

93,6 до 349]), ніж у групі TIV1 (98,9 [95 % ДІ від 51,1 до 191]), і дещо нижчим, ніж у групі TIV2 (226 [95 % ДІ від 123 до 415]). Значення GMTR були подібними між групами: 2,21 (95 % ДІ: від 1,72 до 2,84) у групі QIV, 2,73 (95 % ДІ: від 2,03 до 3,67) у групі TIV1 і 2,90 (95 % ДІ: від 2,39 до 3,53) у групі TIV2. Таку ж тенденцію спостерігали і в показниках GMTR у попередньо вакцинованих і попередньо невакцинованих досліджуваних.

Додаткові аналізи

Імуногенність, метод HAI

Імуногенність методом HAI залежно від країни, серологічного статусу на початку дослідження та статусу вакцинації проти грипу в минулому сезоні оцінювали за допомогою набору даних аналізу OI.

Не було виявлено достовірних відмінностей між центрами дослідження та країнами.

Показники після вакцинації були вищими у досліджуваних з початковим титром ≥ 10 , ніж у досліджуваних з початковим титром < 10 , тоді як співвідношення показників після/до вакцинації були нижчими у досліджуваних з початковим титром ≥ 10 , ніж у досліджуваних з початковим титром < 10 . Однакові відмінності між досліджуваними з початковим титром ≥ 10 та досліджуваними з початковим титром < 10 спостерігалися серед попередньо вакцинованих і попередньо невакцинованих досліджуваних.

Такі ж тенденції можна спостерігати і в групах TIV-вакцин проти штамів, які вони містять.

У групі вакцини QIV досліджувані, які були щеплені проти грипу в сезоні 2012–2013 рр., мали дещо вищі превакцинальні титри проти 4-х штамів, ніж ті, хто не був вакцинований у зазначеному сезоні. Однак імунна відповідь на 4 штами у досліджуваних, які не були вакциновані проти грипу в 2012–2013 роках, була вищою, ніж у вакцинованих. Таку ж тенденцію можна спостерігати і в групі TIV. Однакові відмінності між досліджуваними, які були вакциновані проти грипу в сезоні 2012–2013 рр., та досліджуваними, які не були вакциновані у зазначеному сезоні, спостерігалися серед попередньо вакцинованих та невакцинованих досліджуваних.

Імуногенність, метод SN

Імуногенність методом SN оцінювали за допомогою набору даних аналізу FAS.

Показники після вакцинації були вищими у досліджуваних з початковим титром ≥ 10 , ніж у досліджуваних з початковим титром < 10 , тоді як співвідношення показників після/до вакцинації були нижчими у досліджуваних з початковим титром ≥ 10 , ніж у досліджуваних з початковим титром < 10 . Однакові відмінності між досліджуваними з початковим титром ≥ 10 та

	досліджуваними з початковим титром < 10 спостерігалися як серед попередньо вакцинованих і невакцинованих досліджуваних. Такі ж тенденції можна спостерігати і в групах TIV-вакцин проти штамів, які вони містять. У групі вакцини QIV досліджувані, які були щеплені проти грипу в сезоні 2012–2013 рр., мали вищі превакцинальні титри проти кожного з 4-х штамів, ніж досліджувані, які не були щеплені в зазначеному сезоні. Однак, імунна відповідь на кожен з 4 штамів у досліджуваних, які не були щеплені проти грипу в сезоні 2012–2013 рр., була вищою, ніж у досліджуваних, які були щеплені проти грипу в зазначеному сезоні. Таку ж тенденцію можна спостерігати і в групі TIV. <u>Аналіз досліджуваних із підвищеним ризиком</u> Загалом 65 досліджуваних у групі QIV, 20 досліджуваних у групі TIV1 та 11 досліджуваних у групі TIV2 мали підвищений ризик та були включені до набору даних аналізу ОІ. В аналізі досліджуваних із підвищеним ризиком оцінювали рівні анти-НА антитіл. У групі QIV значення GMT до вакцинації становила 174 (95 % ДІ: від 108 до 281), 279 (95 % ДІ: від 170 до 455), 75,4 (95 % ДІ: від 46,3 до 123) та 62,4 (95 % ДІ: від 38,5 до 101) для штамів A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Massachusetts відповідно. Через двадцять вісім днів після останньої вакцинації значення GMT становили 1040 (95 % ДІ: 768–1408), 1940 (95 % ДІ: 1431–2630), 1447 (95 % ДІ: 1048–1998) та 1474 (95 % ДІ: 1101–1972) для штамів A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Massachusetts, відповідно, з GMTR на рівні 5. 97 (95 % ДІ: від 4,05 до 8,78), 6,96 (95 % ДІ: від 4,77 до 10,2), 19,2 (95 % ДІ: від 13,0 до 28,3) та 23,6 (95 % ДІ: від 15,5 до 36,1) відповідно. Імуногенність TIV була порівнянна з імуногенністю QIV за всіма критеріями та для всіх штамів.
21. Результати безпеки	Результати щодо безпеки були подібними в обох групах TIV, тому були використані об'єднані результати. У групі QIV в одного досліджуваного (0,1 % [1/884]) після вакцинації 1 виникли 3 неочікувані небажані явища негайного типу: холодний піт, запаморочення та блідість; всі – 1 ступеня; всі минули у день появи та всі вважалися пов'язаними з вакцинацією. У жодного досліджуваного не було неочікуваного небажаного явища після вакцинації TIV. У групі QIV один досліджуваний (0,1 % [1/884]) після 1 вакцинації припинив участь у дослідженні через серйозне небажане явище тромбоцитопенія 1 ступеня через 9 днів після введення вакцини; пацієнт одужав через 38 днів, це явище було розцінене як пов'язане з вакцинацією. Частота очікуваних реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій після будь-якої вакцинації була подібною у групі QIV (62,4 % [550/882] повідомили про принаймні одну реакцію у місці ін'єкції

та 48,9 % [431/882] повідомили про принаймні одну системну реакцію) та об'єднаній групі TIV (62,4 % [221/354] повідомили про принаймні одну реакцію у місці ін'єкції та 45,5 % [161/354] повідомили про системну реакцію).

Після будь-якої вакцинації частота будь-якої з очікуваних реакцій у місці ін'єкції була подібною між групами вакцин.

Найчастішою очікуваною реакцією у місці ін'єкції був біль у місці ін'єкції, про який повідомили 56,5 % (498/882) та 55,4 % (196/354) досліджуваних у групі QIV та об'єднаній групі TIV відповідно. Про еритему та набряк повідомили приблизно 20–22 % досліджуваних в обох групах, про ущільнення – приблизно 14–16 % досліджуваних в обох групах, а про екхімоз – приблизно 6 % досліджуваних в обох групах.

Після будь-якої вакцинації частота кожної системної реакції була подібною між групами вакцин. Найчастішою очікуваною системною реакцією, про яку повідомлялося, було нездужання, про яке повідомили 30,7 % (271/882) та 28,2 % (100/354) досліджуваних у групі QIV та об'єднаній групі TIV, відповідно, за ним слідувала міалгія, про яку повідомляли 28,5 % (251/882) та 26,8 % (95/354) досліджуваних у групі QIV та об'єднаній групі TIV, відповідно. Головний біль був третьою за частотою очікуваною системною реакцією, про яку повідомляли 25,7 % (227/882) та 19,2 % (68/354) досліджуваних у групі QIV та об'єднаній групі TIV відповідно. Про тремтіння повідомляли приблизно 9–11 % досліджуваних в обох групах, а про лихоманку – приблизно 6–8 % досліджуваних в обох групах.

Частота неочікуваних небажаних явищ, про які повідомлялося після будь-якої вакцинації, була дещо вищою у групі QIV (41,9 % [370/884]), ніж в об'єднаній групі TIV (35,9 % [127/354]). Менше 4 % досліджуваних повідомили принаймні про одну неочікувану побічну реакцію як у групі QIV (3,4 % [30/884]), так і в об'єднаній групі TIV (2,0 % [7/354]).

Майже всі неочікувані небажані явища вважалися неочікуваними серйозними небажаними явищами, про які повідомили 41,5 % (367/884) та 35,6 % (126/354) досліджуваних у групах QIV та об'єднаній групі TIV відповідно (37,9 % [69/182] та 33,1 % [57/172] досліджуваних у групах TIV1 та TIV2 відповідно). З них 2,0 % (18/884) та 2,5 % (9/354) досліджуваних повідомили про неочікувані несерйозні небажані явища 3-го ступеня у групах QIV та об'єднаній групі TIV відповідно (3,8 % [7/182] та 1,2 % [2/172] досліджуваних у групах TIV1 та TIV2 відповідно).

Найчастішими неочікуваними небажаними явищами протягом 28 днів після вакцинації 1 були назофарингіт (про який повідомляли 7,1 % та 6,2 % досліджуваних у групах QIV та TIV після вакцинації 1 відповідно; та 5,5 % та 5,1 % досліджуваних у групах QIV та TIV після вакцинації 2 відповідно), а потім інфекція верхніх дихальних шляхів (про яку повідомили 3,8 % та 4,2 %

досліджуваних у групах QIV та TIV після вакцинації 1, відповідно; та 4,7 % та 4,6 % досліджуваних у групах QIV та TIV після вакцинації 2, відповідно).

Загалом про неочікувані побічні реакції повідомили 3,4 % (30/884) та 2,0 % (7/354) досліджуваних у групах QIV та об'єднаній групі TIV відповідно (1,6 % [3/182] та 2,3 % [4/172] досліджуваних у групах TIV1 та TIV2 відповідно). Загалом у групах QIV та об'єднаній групі TIV було зареєстровано 37 та 8, відповідно, неочікуваних побічних реакцій (по 4 неочікувані побічні реакції у групах TIV1 та TIV2).

Усі неочікувані побічні реакції були несерйозними, за винятком 1 досліджуваного у групі QIV (у якого виникла серйозна тромбоцитопенія, яку вважали пов'язаною з вакцинацією та яка призвела до припинення участі у дослідженні).

Про неочікувані несерйозні побічні реакції 3-го ступеня повідомили 0,2 % (2/884) та 0,6 % (2/354) досліджуваних у групах QIV та об'єднаній групі TIV відповідно (1,1 % [2/182] досліджуваних у групі TIV1).

Протягом 3 днів після будь-якої вакцинації 34,2 % досліджуваних (302/882) у групі QIV та 33,1 % досліджуваних (117/354) в об'єднаній групі TIV повідомили щонайменше про одну з очікуваних з реакцій, перелічених в Керівництві ЕМА. Найчастішою реакцією з перелічених в Керівництві ЕМА в обох групах було нездужання (29,3 % [258/882] у групі QIV та 26,0 % [92/354] в об'єднаній групі TIV). Про інші реакції повідомили менше 10 % досліджуваних у кожній групі.

Про очікувані та неочікувані небажані явища та побічні реакції загалом повідомляли з однаковою частотою після вакцинації 1 та 2 у всіх групах вакцин.

Загалом 14 досліджуваних (1,6 %) у групі QIV та 4 досліджуваних (1,1 %) в об'єднаній групі TIV повідомили про серйозне небажане явище:

- Протягом 28 днів після будь-якої вакцинації 4 досліджуваних (0,5 %) у групі QIV та 1 досліджуваний (0,3 %) в об'єднаній групі TIV. Після другої вакцинації не було жодного випадку.

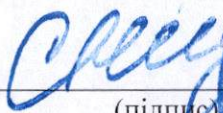
- Протягом 6-місячного періоду спостереження 10 досліджуваних (1,1 %) у групі QIV та 3 досліджуваних (0,8 %) в об'єднаній групі TIV.

За винятком випадку тромбоцитопенії, згаданого вище, всі серйозні небажані явища розглядалися як такі, що не пов'язані з вакцинацією. Усі досліджувані, у яких виникло серйозне небажане явище, одужали. Випадок тромбоцитопенії був єдиним випадком небажаного явища, що становить особливий інтерес, про який повідомлялося під час дослідження.

Огляд медичної літератури показав, що симптоматична тромбоцитопенія після імунізації проти грипу зустрічається вкрай рідко, оскільки лише в кількох повідомленнях описано такий

	зв'язок у дорослих і ще менше – у дітей. У цьому випадку при тривалому спостереженні рівень тромбоцитів підвищився та залишався стабільним у межах норми, що підтверджує транзиторний характер явища, яке виникає після вакцинації проти грипу. Під час дослідження не було зареєстровано жодного летального випадку.
22. Висновок (заклучення)	У дітей віком від 3 до 8 років, щеплених однією дозою QIV (раніше вакциновані) і двома дозами QIV (раніше не вакциновані) з інтервалом 28 днів, QIV виявилася такою ж імуногенною, як і ліцензована вакцина проти грипу, та має прийнятний профіль безпеки. Крім того, QIV забезпечує кращий захист від грипу В обох ліній одночасно порівняно з TIV.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)
КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 5

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інативована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та імуногенність чотиривалентної протигрипозної вакцини, що вводиться внутрішньом'язово дітям/підліткам та дорослим особам. Кодований номер випробування: GQM04
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 19 березня 2012 року Дата останнього візиту останнього досліджуваного на Д21: 24 травня 2012 року Дата останнього контакту останнього досліджуваного: 7 листопада 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія та Філіппіни.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 2090 досліджуваних (дорослі: 1705, діти/підлітки: 385). Фактична: 2090 досліджуваних (дорослі: 1705, діти/підлітки: 385)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Описати профіль безпеки (реакції в місці ін'єкції та системні явища) кожної вакцини протягом 21 дня після вакцинації, а також СНЯ (включаючи НЯОІ) протягом усього дослідження у всіх дорослих осіб та дітей/підлітків. Вторинна ціль Імуногенність: стабільна відповідність партій Продемонструвати, що 3 різні промислові партії чотиривалентної протигрипозної вакцини (ЧПВ) індукують еквівалентну імунну відповідь через 21 день після вакцинації в обох вікових групах. Імуногенність: відповідність критеріям ЕМА Описати відповідність імуногенності ЧПВ вимогам ЕМА NfG (CPMP/BWP/214/96) у кожній віковій групі. Спостережувальна ціль

	Описати імунну відповідь через 21 день після вакцинації з використанням методу серонейтралізації (SN) вірусу грипу у всіх дітей/підлітків, а також антитіла до нейрамінідази (анти-NA) у підгрупі дітей/підлітків.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе (для партій ЧПВ) відкрите (для отримання ЧПВ або ТПВ), контрольоване багатоцентрове дослідження фази III за участю 385 дітей/підлітків (віком від 9 до 17 років) і 1705 дорослих осіб (віком від 18 до 60 років) в Азіатсько-тихоокеанському регіоні.
12. Основні критерії включення	1) Вік від 9 до 11 років (діти), від 12 до 17 років (підлітки) або від 18 до 60 років (дорослі) на день включення. 2) Для дітей/підлітків: форма інформованої згоди була підписана та датована батьком (батьками) (і досліджуваним, якщо це вимагається місцевими нормативами) або іншим законно визнаним представником (і незалежним свідком, якщо це вимагається місцевими нормативами), а також форма згоди була підписана та датована досліджуваним (якщо це вимагається місцевим законодавством ЄС або країни). Для дорослих осіб: форма інформованої згоди повинна бути підписана та датована самим досліджуваним (і незалежним свідком, якщо це вимагається місцевими нормативами). 3) Досліджуваний/досліджуваний та один з батьків/законно визнаний представник мають змогу відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження. 4) Покривається медичним страхуванням, якщо цього вимагають місцеві нормативи.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний засіб: чотиривалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (ЧПВ) Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА вірусу грипу (інактивована спліт-вакцина) кожного з наступних штамів: • A/California/07/2009 (H1N1) pdm09 - похідний штам (NYMC X-179A) • A/Perth/16/2009 (H3N2) - подібний штам (NYMC X-187), похідний A/Victoria/210/2009 • B/Brisbane/60/2008 (B - лінія Victoria) • B/Florida/04/2006 (B - лінія Yamagata) • Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Може також містити слідові кількості компонентів курячих яєць (таких як овальбумін, курячий білок), слідові кількості неоміцину, формальдегіду та октоксинолу-9, які використовуються під час процесу виробництва. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Спосіб застосування: внутрішньом'язове (в/м) введення проводиться в дельтоподібний м'яз або глибоко підшкірно (п/ш)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний засіб: Санофі Пастер 2011–2012, формула ТПВ Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА вірусу грипу (інактивована спліт-вакцина) кожного з наступних штамів:

	• A/California/07/2009 (H1N1) pdm09 - похідний штам (NYMC X-179A) • A/Perth/16/2009 (H3N2) - подібний штам (NYMC X-187), похідний A/Victoria/210/2009 • B/Brisbane/60/2008 (B - лінія Victoria) • Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Може також містити слідові кількості компонентів курячих яєць (таких як овальбумін, курячий білок), слідові кількості неоміцину, формальдегіду та октоксину-9, які використовуються під час процесу виробництва. Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Спосіб застосування:</u> внутрішньом'язове введення (в/м) проводиться в дельтоподібний м'яз або глибоко п/ш.
15. Супутня терапія	Лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати, були розподілені на дві категорії. Це такі категорії: • Категорія 1: жарознижуючі, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди (преднізолон або його еквівалент протягом більше 2 тижнів поспіль) та інші імуномодулятори. <i>Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не реєструвалися.</i> • Категорія 2: інші лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати: - Будь-яка вакцина, відмінна від досліджуваної - Кров або препарати, отримані з крові, імуноглобуліни та імуносупресивна терапія від B01 до B02.
16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність оцінювали за допомогою методу інгібування гемаглютинації (HAI) у всіх досліджуваних. Для кожного вакцинного штаму титри антитіл до гемаглютиніну (HA) виражали у вигляді титрів HAI, отриманих двічі та підсумованих для досліджуваного за індивідуальним середнім геометричним значенням двох результатів. Кінцеві точки (вторинні) Імуногенність: стабільна відповідність партій Для кожної партії визначали титри анти-НА антитіл для 4 штамів через 21 день після вакцинації. Імуногенність: відповідність критеріям ЕМА Вторинними похідними кінцевими точками були наступні: • Індивідуальний титр анти-НА на Д0 і Д21 • Індивідуальні співвідношення титрів Д21/Д0 • Статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розв.) на Д21 • Сероконверсія у досліджуваних з титром до вакцинації < 10 (1/розв.): титр після ін'єкції ≥ 40 (1/розв.) на Д21; або значне підвищення у досліджуваних з титром до вакцинації ≥ 10 (1/розв.): ≥ 4-кратне збільшення титру після ін'єкції на Д21 порівняно з титром до ін'єкції Спостережувальні кінцеві точки:

	Титри нейтралізуючих антитіл вимірювали для кожного штаму грипу в зразках сироватки крові на Д0 і Д21 SN-методом у всіх дітей/підлітків з кожної вакцинальної групи. Відмічалася їх експресія для кожного штаму грипу. Титри анти-NA антитіл оцінювалися у рандомізовно вибраній підгрупі, що складається із щонайменше 50 дітей/підлітків з групи ЧПВ (об'єднані партії), та у всіх дітей/підлітків з групи ТПВ. Дані щодо анти-NA антитіл не включені в цей документ.
17. Критерії оцінки безпеки	- Виникнення спонтанних системних небажаних явищ (НЯ), про які повідомлялося протягом 30 хвилин після ін'єкції - Виникнення очікуваних (попередньо занесених в щоденник досліджуваного і електронну індивідуальну реєстраційну картку (eCRF)) реакцій в місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після ін'єкції - Виникнення спонтанних НЯ протягом 21 дня після ін'єкції • Особливу увагу звертали на реєстрацію у дітей/підлітків та дорослих осіб наступних реакцій (термін переважного використання з медичного словника з нормативної діяльності (MedDRA) вказаний у дужках) протягом 3 днів після ін'єкції (відповідно до визначення для дорослих у Примітках до керівництва (NfG) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) CPMP/BWP/214/96): • Ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм щонайменше 4 дні поспіль після ін'єкції • Екхімоз у місці ін'єкції (крововилив у місце ін'єкції) протягом 3 днів після ін'єкції • Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ (пірексія) протягом 24 годин або більше протягом 3 днів після ін'єкції • Нездужання протягом 3 днів після ін'єкції • Озноб протягом 3 днів після ін'єкції - Виникнення СНЯ, включаючи небажані явища, що представляють особливий інтерес (НЯОІ), протягом усього дослідження (тобто з Д0 до кінця 6-місячного періоду спостереження). Примітка: наступні НЯОІ, які розглядалися як важливі медичні явища, повинні були розглядатися як СНЯ та повідомлятися Спонсору: анафілаксія, синдром Гієна-Барре, енцефаліт/мієліт, неврит, судоми та васкуліт.
18. Статистичні методи	Основна мета Результати безпеки були описані для кожної вакцинальної та вікової групи, а також для всіх об'єднаних партій ЧПВ. Основні кінцеві точки були описані з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Був розрахований відсоток (з двостороннім 95 % ДІ) досліджуваних в кожній когорті з будь-яким із перелічених далі явищ. Внутрішньогрупові двосторонні 95 % ДІ були розраховані з використанням методу Клоппера-Пірсона.

- Спонтанні системні НЯ протягом 30 хвилин після ін'єкції (спонтанні НЯ негайного типу)
- Очікувані реакції у місці ін'єкції (біль, еритема, набряк, ущільнення та синці) протягом 7 днів після ін'єкції (з дня 0 до дня 7).
- Очікувані системні реакції (лихоманка, головний біль, нездужання, міалгія та озноб) протягом 7 днів після ін'єкції (з дня 0 до дня 7).
- Спонтанні НЯ протягом 21 дня після ін'єкції:
 - За класом систем органів та терміном переважного використання
 - Пов'язані спонтанні системні НЯ
- Усі СНЯ протягом усього дослідження. Для аналізу СНЯ основна увага приділялася НЯОІ, за необхідності використовуючи стандартизовані запити MedDRA (SMQ).

Вторинні цілі

Імуногенність: стабільна відповідність партій

Для кожної пари партій і для кожного штаму для порівняння поствакцинальних показників GMT між партіями був використаний метод тестування еквівалентності. Статистична методологія базувалася на використанні двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) з розподілом за віком для співвідношення поствакцинальних показників GMT між партіями. Стратифікований за віком ДІ був розрахований з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) (аналіз типу II) $\log_{10}$ -перетворених титрів. Вікова група (дорослі особи та діти/підлітки) була використана як стратифікаційний фактор у цій моделі.

Загальними гіпотезами були наступні:

H_{0G} : Еквівалентність між трьома партіями не продемонстрована принаймні для одного штаму

H_{1G} : Еквівалентність між трьома партіями продемонстрована для всіх штамів

Еквівалентність між трьома партіями була продемонстрована, якщо всі 12 окремих нульових гіпотез були відкинуті, тобто якщо еквівалентність була продемонстрована для кожної пари партій і для кожного штаму. Для кожної пари партій і для кожного штаму двосторонній 95 % ДІ повинен становити від 1/1,5 до 1,5. Для основного аналізу була використана популяція для аналізу за протоколом (PPAS).

Примітка: для жодного штаму не очікувалося взаємозв'язку між вакциною і віковими групами, тобто очікувалося, що різниця між групами вакцин буде однаковою незалежно від вікової групи. Однак співвідношення показників GMT між групами вакцин з їх 95 % ДІ було отримано і розглянуто в рамках кожної вікової групи.

Імуногенність: відповідність критеріям ЕМА

Результати щодо імуногенності були описані для кожної вакцини та вікової групи, а також для об'єднаних партій досліджуваних вакцин.

У всіх досліджуваних оцінювали відповідність імуногенності вимогам ЕМА NfG згідно з критеріями, визначеними для дорослих, як наведено далі. Для кожного штаму вакцини рекомендації щодо імуногенності повинні були відповідати принаймні одному з 3 критеріїв ЕМА, як наведено в таблиці.

Таблиця. Критерії імуногенності, визначені ЕМА NfG (CPMP/BWP/214/96)

Вік (роки)	від 18 до 60
Частота сероконверсії* або значне підвищення титру† через 21 день після вакцинації	> 40 %
Середнє геометричне збільшення‡ титрів після вакцинації порівняно з титрами до вакцинації	> 2,5
Відсоток досліджуваних із серопротекцією§ через 21 день після вакцинації	> 70 %
* Для досліджуваних з титром до вакцинації < 10 (1/розв.), частка досліджуваних з титром після вакцинації ≥ 40 (1/розв.)	
† Для досліджуваних з титром до вакцинації ≥ 10 (1/розв.), частка досліджуваних зі збільшенням титру після вакцинації в 4 рази або більше	
‡ Середнє геометричне значення індивідуальних співвідношень (титри після/до вакцинації)	
§ Частка досліджуваних, у яких поствакцинальний титр становив ≥ 40 (1/розв.)	

Примітка: однакові критерії використовувались як для дорослих, так і для дітей/підлітків, оскільки для досліджуваних віком до 18 років не було визначено жодних специфічних критеріїв.

Спостережувальна ціль

Параметри SN мали бути описані в кожній групі вакцин та для об'єднаних партій ЧПВ у дитячій/підлітковій популяції. Основні кінцеві точки повинні бути описані з 95 % ДІ:

- Відсоток досліджуваних з придатним для визначення рівнем антитіл (титр ≥ 10 (1/розв.)) на Д0 і Д21
- Показники GMT на Д0 і Д21
- середнє геометричне співвідношення індивідуальних титрів (GMTR) Д21/Д0
- Відсоток досліджуваних з титрами ≥ 20 (1/розв.), ≥ 40 (1/розв.) і ≥ 80 (1/розв.) на Д0 і Д21
- Відсоток досліджуваних з 2-кратним і 4-кратним збільшенням титрів з Д0 до Д21

Результати визначення анти-NA антитіл були описані у рандомізовано визначеній підгрупі, що складається із щонайменше 50 дітей/підлітків у групі ЧПВ (об'єднані партії), та

	у всіх дітей/підлітків у групі ТПВ. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. Додаткові аналізи Були проведені додаткові аналізи для подальшого документування результатів імуногенності із застосуванням критеріїв ЕМА в підгрупах досліджуваних.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У всіх популяціях (PPAS, FAS і ОІ) вихідні характеристики в 2 групах вакцин щодо статі, віку і попередньої вакцинації проти грипу були однаковими. На момент включення загальний середній вік досліджуваних, які отримували ЧПВ, становив 38 років, при віковому діапазоні від 18 до 60,9 року для дорослих і 13,1 року, при віковому діапазоні від 9,01 до 17,9 року для дітей/підлітків. Середній віковий діапазон був подібний у групах ТПВ. Більшість досліджуваних були монголоїдами, менша кількість – європеїдами. Серед партій ЧПВ демографічні характеристики були подібними.
20. Результати ефективності	Стабільна відповідність партій Відповідність партії оцінювали в популяції PPAS. Для всіх 4 штамів порівнювали стратифіковане за віком співвідношення GMT між партіями для кожної пари партій ЧПВ: S4361 та S4362, S4361 та S4363, S4362 та S4363. До вакцинації показники GMT були однаковими в 3 партіях для кожної вікової групи. Співвідношення GMT варіювало від 0,821 до 1,08 для 4 штамів, тобто було близько до 1. Було зроблено висновок про еквівалентність (стабільну відповідність партій) для всіх 4 штамів, оскільки стратифікований за віком двосторонній 95 % ДІ співвідношення GMT між групами становив від 1/1,5 до 1,5 для кожної пари партій і для кожного штаму. Аналогічні результати були отримані і для популяції FAS. Відповідність критеріям ЕМА У досліджуваних, які отримували ЧПВ, до вакцинації показники GMT становили 96,9, 106, 104 і 310 для дорослих і 134, 208, 75,1 і 202 для дітей/підлітків для штамів A/California, A/Victoria, B/Brisbane і B/Florida відповідно. Гуморальна відповідь НАІ на ЧПВ для кожного штаму була використана для оцінки трьох заздалегідь визначених критеріїв ЕМА імуногенності у дорослих вікових групах для популяції ОІ. Не було виявлено суттєвих відмінностей між імунними відповідями на ЧПВ S4361, ЧПВ S4362 і ЧПВ S4363 для 4 штамів, і був запланований аналіз загальної відповіді. У дорослих осіб були дотримані три критерії ЕМА (включаючи всі 95 % ДІ) для кожного штаму відповідно до рекомендацій, що містяться в Примітках до керівництва ЕМА, для групи ЧПВ. Результати у дітей/підлітків були порівнянні з результатами в групі дорослих: у дітей/підлітків досягалася серопротекція, сероконверсія або

значне підвищення з такою ж або більшою частотою, як і у дорослих, а показники GMTR були вище, ніж у дорослих осіб.

Статус серопротекції

На Д21 після вакцинації ЧПВ критерій ЕМА щодо серопротекції (> 70 % для дорослих осіб) був виконаний (включаючи 95 % ДІ) у всіх групах вакцин для всіх штамів. Серопротекції досягли від 99,3 % до 100 % дорослих учасників осіб та від 98,8 % до 100 % дітей/підлітків.

Індивідуальні співвідношення титрів (титри Д21/Д0)

На Д21 після вакцинації ЧПВ критерій ЕМА для індивідуальних співвідношень титрів (Д21/Д0) (> 2,5 для дорослих) був виконаний (включаючи 95 % ДІ) для всіх штамів. Ці співвідношення коливались від 7,33 до 9,9 у дорослих осіб та від 7,46 до 23,4 у дітей/підлітків.

Показники сероконверсії або значного підвищення титру

Сероконверсія або значне підвищення титру відповідали критерію ЕМА (включаючи 95 % ДІ) (> 40 % для дорослих) для всіх штамів на Д21 у групі ЧПВ. Від 59,3 % до 66,5 % дорослих осіб та від 61,8 % до 77,7 % дітей/підлітків, які отримували ЧПВ, досягли сероконверсії або значного збільшення на Д21.

У досліджуваних, які отримували ТПВ, були дотримані усі критерії ЕМА, і результати були порівнянні з результатами у групах ЧПВ для всіх критеріїв та всіх штамів.

Спостережувальна ціль – SN-метод

На Д0 показники GMT перед ін'єкцією ЧПВ становили 379, 73,6, 58,8 та 102 у дітей/підлітків для A/California, A/Victoria, B/Brisbane та B/Florida відповідно. У групах ЧПВ на Д21 у 100 % досліджуваних були придатні для визначення титри проти 2 штамів А, а у 99,7 % досліджуваних – проти 2 штамів В. Від 97,6 % до 99,7 % досліджуваних мали титри нейтралізуючих антитіл ≥ 40 (1/розв.) проти всіх штамів. Від 70,0 % до 93,6 % досліджуваних мали 2-кратне збільшення титру проти всіх штамів. 4-кратне підвищення титру спостерігалось у 50,5 % досліджуваних для штаму A/Victoria, у 76,7–86,2 % досліджуваних – для усіх інших штамів. Показники GMTR у досліджуваних для штаму A/California і 2 штамів В дорівнювали від 14,4 до 26,5; показник GMTR для штаму A/Victoria був 4,91. У групах ТПВ результати були подібними до результатів у групах ЧПВ для всіх штамів.

Аналогічні тенденції спостерігалися щодо даних за методом HAI.

Додатковий аналіз – метод HAI

Вторинні цілі щодо імуногенності:

Стабільна відповідність партій

Була перевірена стабільна відповідність партій з корекцією на вікові групи і вихідні титри для врахування рівня титрів HAI на Д0 у досліджуваних при порівнянні.

	В аналізі з розподіленням результатів за віком і відповідно до корекції на вихідні титри еквівалентність (стабільна відповідність партій) була підтверджена для кожної пари партій і для кожного штаму, оскільки двосторонній 95 % ДІ становив від 1/1,5 до 1,5 для кожної пари партій і для кожного штаму, і був зроблений висновок про еквівалентність для всіх 4 штамів. Співвідношення GMT варіювало від 0,848 до 1,02 для 4 штамів, тобто було близько до 1. <i>Оцінка за критеріями ЕМА</i> Були проведені підгрупові аналізи гуморальної відповіді за методом НАІ на ЧПВ і ТПВ для кожного штаму, використаного для оцінки трьох заздалегідь визначених критеріїв ЕМА для імуногенності, в обох вікових групах для популяції ОІ. У більшості з цих підгруп три заздалегідь визначені критерії ЕМА для імуногенності були виконані у дорослих осіб для 4 штамів після вакцинації ЧПВ. У дітей/підлітків тенденції були такими самими, як і у дорослих. Аналіз цих підгруп дозволяє припустити, що оцінені фактори впливають на імунну відповідь на ЧПВ (збільшення віку, вихідний серонегативний статус, попередня вакцинація проти грипу, країна), і не було жодних ознак на інші тенденції для ТПВ. Додатковий аналіз – SN-метод Для SN-методу спостерігалися такі самі тенденції, що і для даних НАІ. Було продемонстровано, що при введенні 1 дози ЧПВ навіть у дітей, які не були вакциновані раніше, може спостерігатися висока імунна відповідь.
21. Результати з безпеки	Усі результати з безпеки, представлені нижче, отримані в популяції SafAS. Результати з безпеки були подібними для 3 партій ЧПВ (S4361, S4362 та S4363), тому були використані об'єднані результати. СНЯ та НЯОІ Після вакцинації у 13 досліджуваних (12 (0,7 %) дорослих та 1 (0,3 %) підлітка) з групи ЧПВ розвинулися СНЯ. З них 3 СНЯ розвинулися у період від Д0 до Д21 (2 дорослих та 1 підліток), а решта – після Д21. Усі СНЯ були розцінені дослідником як не пов'язані з вакцинацією, і у всіх досліджуваних прояви СНЯ минули. Під час цього дослідження НЯОІ не було. Летальні випадки У жодного досліджуваного летального випадку зафіксовано не було. НЯ негайного типу і НЯ, що призвели до припинення участі у дослідженні У одного дорослого досліджуваного (0,1 %) у групі ЧПВ та у 1 дорослого досліджуваного (1,8 %) у групі ТПВ після вакцинації спостерігалися спонтанні НЯ негайного типу (кропив'янка та кашель відповідно), які, на думку дослідника, були пов'язані з

вакцинацією. У жодної дитини/жодного підлітка не спостерігалось спонтанного НЯ негайного типу протягом 30 хвилин після вакцинації ЧПВ або ТПВ.

Очікувані реакції

Протягом 7 днів після вакцинації найчастішою очікуваною реакцією у місці ін'єкції був біль у місці ін'єкції, про який повідомлялося у 49,6 % та 46,4 % дорослих осіб і 54,1 % та 54,5 % дітей/підлітків у групах ЧПВ та ТПВ відповідно. Інші очікувані реакції у місці ін'єкції повідомлялися з частотою менше 7 % у дорослих як у групі ЧПВ, так і в групі ТПВ: у групі ЧПВ у 6 % досліджуваних повідомлялося про еритему в місці ін'єкції, у 6 % досліджуваних повідомлялося про набряк у місці ін'єкції, у 5,2 % досліджуваних повідомлялося про ущільнення в місці ін'єкції і у 1 % досліджуваних повідомлялося про синці в місці ін'єкції. Серед дітей/підлітків з групи ЧПВ у 10,9 % досліджуваних повідомлялося про еритему в місці ін'єкції, у 12,8 % досліджуваних повідомлялося про набряк в місці ін'єкції, у 8,2 % досліджуваних повідомлялося про ущільнення в місці ін'єкції і у 1,8 % досліджуваних повідомлялося про синці в місці ін'єкції.

Серед дорослих з групи ЧПВ найчастішими очікуваними системними реакціями були головний біль (27,0 %), нездужання (20,2 %) та міалгія (18,8 %). У групі ТПВ найчастішими очікуваними системними реакціями були головний біль (23,2 %), нездужання (12,5 %) та міалгія (7,1 %). Про лихоманку і озноб повідомлялося у 1,3 % і 3,7 % досліджуваних відповідно в групі ЧПВ і по 1,8 % досліджуваних в групі ТПВ. У дітей та підлітків найчастішими очікуваними системними реакціями були головний біль (29,8 %), міалгія (24,3 %) та нездужання (21,9 %). У групі ТПВ найчастішими очікуваними системними реакціями були головний біль (23,6 %), нездужання (16,4 %) та міалгія (12,7 %). Про лихоманку і озноб повідомлялося у 3,1 % і 4,0 % досліджуваних відповідно в групі ЧПВ. Після ін'єкції ТПВ у 9,1 % досліджуваних повідомлялося про лихоманку, а ознобу не було у жодного досліджуваного.

Більшість очікуваних реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій виникали протягом 3 днів після ін'єкції, тривали 3 дні або менше та були 1-го ступеня тяжкості.

Спонтанні НЯ

Після вакцинації ЧПВ у 296 (18,0 %) дорослих та 58 (17,6 %) дітей/підлітків повідомлялося принаймні про одне спонтанне НЯ протягом 21 дня після вакцинації. У групі ТПВ у 7 (12,5 %) дорослих і 16 (29,1 %) дітей/підлітків повідомлялося принаймні про одне спонтанне НЯ протягом 21 дня після вакцинації. У групах ЧПВ і ТПВ більшість спонтанних НЯ тривали 3 дні або менше і були 1-го або 2-го ступеня тяжкості.

Протягом 7 днів після вакцинації

У групах ЧПВ і ТПВ у 189 (11,5 %) і 6 (10,7 %) дорослих відповідно та 41 (12,5 %) і 10 (18,2 %) дітей/підлітків відповідно повідомлялося про спонтанне НЯ протягом 7 днів після вакцинації. З них інфекція верхніх дихальних шляхів (1,5 %), біль у ротоглотці (0,9 %), свербіж у місці ін'єкції (0,8 %), кашель (0,7 %) та біль у спині (0,4 %) були найчастішими НЯ, про які повідомлялося протягом 7 днів у групі дорослих, які отримували ЧПВ. У групі дорослих, які отримували ТПВ, про хворобу руху, біль у місці ін'єкції, інфекцію дихальних шляхів, інфекцію дихальних шляхів (вірусну), кашель, закладеність носа та біль у ротоглотці повідомлялося у 1 (1,8%) досліджуваного на кожне явище. У дітей/підлітків біль у ротоглотці (1,5 %) був найчастішим НЯ протягом 7 днів у групі ЧПВ, а потім діарея, сезонна алергія, назофарингіт, біль у кінцівках та кашель, про всі з яких повідомлялося у 0,6 % досліджуваних. У групі ТПВ про діарею, астеною, дискомфорт у місці ін'єкції, свербіж у місці ін'єкції, біль у місці проколу судини, бронхіт, укус тварини, біль у шії, відчуття тяжкості та запаморочення повідомлялося у 1 (1,8 %) досліджуваного на кожне явище.

Протягом 21 днів після вакцинації

Дорослі (від 18 до 60 років)

У групі дорослих, які отримували ЧПВ, спонтанні НЯ протягом 21 дня після вакцинації найчастіше належали до класу систем органів (СОК) «Інфекції та інвазії» (у 6,9 % досліджуваних). У межах цього СОК інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт та інфекції сечовивідних шляхів були найчастішими НЯ, про які повідомлялося у 3,4 %, 0,5 % та 0,4 % досліджуваних відповідно у групі ЧПВ. Крім того, біль у ротоглотці (СОК «Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади») та головний біль (СОК «Розлади з боку нервової системи») були зареєстровані у 1,1 % та 1,0 % досліджуваних відповідно. У групі ТПВ про спонтанні НЯ протягом 21 дня після вакцинації найчастіше повідомлялося у СОК «Інфекції та інвазії» та «Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади» (по 3,6 % досліджуваних у кожному). У цих 2 СОК про інфекцію дихальних шляхів, вірусну інфекцію дихальних шляхів, кашель, закладеність носа та біль у ротоглотці повідомлялося у 1 (1,8 %) досліджуваного для кожного явища. Крім того, про хворобу руху (СОК «Розлади з боку органів слуху та рівноваги»), біль у місці ін'єкції (СОК «Системні розлади та ускладнення у місці введення») та головний біль («СОК «Розлади з боку нервової системи») повідомлялося у 1 (1,8 %) досліджуваного для кожного явища.

Діти/підлітки (від 9 до 17 років)

У групі досліджуваних, які отримували ЧПВ, спонтанні НЯ протягом 21 дня після вакцинації найчастіше належали до класу систем органів (СОК) «Інфекції та інвазії» (у 8,5 % досліджуваних). У межах цього СОК інфекції верхніх дихальних

шляхів, назофарингіт та вірусні інфекції були найчастішими НЯ, про які повідомлялося у 4,9 %, 1,2 % та 0,9 % досліджуваних відповідно у групі ЧПВ. Крім того, по 1,5 % досліджуваних у групі ЧПВ мали кашель і головний біль. У групі досліджуваних, які отримували ТПВ, спонтанні НЯ протягом 21 дня після вакцинації найчастіше належали до класу систем органів (СОК) «Інфекції та інвазії» (у 12,7 % досліджуваних). У межах цього СОК інфекції верхніх дихальних шляхів були найчастішими НЯ (3,6 % досліджуваних) у групі ЧПВ.

Спонтанні НР

Усі спонтанні НР були несерйозними, і більшість з них були 1-го або 2-го ступеню тяжкості. Про більшість спонтанних НР повідомлялося протягом 7 днів після вакцинації.

Дорослі (від 18 до 60 років)

Протягом 21 дня після вакцинації ЧПВ і ТПВ у 59 (3,6 %) і 3 (5,4 %) досліджуваних відповідно повідомлялося принаймні про одне спонтанне НЯ, яке було розцінено дослідником як пов'язане з вакцинацією (спонтанна НР). У групі ЧПВ спонтанні НР найчастіше належали до СОК «Системні розлади та ускладнення у місці введення» (про свербіж у місці ін'єкції повідомлялося у 0,8 % досліджуваних) та «Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади» (про біль у ротоглотці повідомлялося у 0,3 % досліджуваних). У групі ТПВ повідомлялося про наступні спонтанні НР: біль у місці ін'єкції, кашель, закладеність носа та біль у ротоглотці (кожна реакція повідомлялася у 1 досліджуваного (1,8 %)).

Діти/підлітки (від 9 до 17 років)

Протягом 21 дня після вакцинації ЧПВ і ТПВ у 6 (1,8 %) та 5 (9,1 %) досліджуваних відповідно повідомлялося про принаймні один спонтанну НР. У групі ЧПВ про спонтанні НР найчастіше повідомлялося у СОК «Системні розлади та ускладнення у місці введення» (біль у місці ін'єкції та свербіж у місці ін'єкції, про кожну реакцію повідомлялося у 0,3 % досліджуваних) та «Інфекції та інвазії» (інфекції верхніх дихальних шляхів у 0,6 % досліджуваних). У групі ТПВ повідомлялося про наступні спонтанні НР: гастрит, астения, дискомфорт у місці ін'єкції, свербіж у місці ін'єкції, відчуття тяжкості та запаморочення (про кожну реакцію повідомлялося у 1 (1,8 %) досліджуваного).

Критерії ЕМА

Дорослі (від 18 до 60 років)

Протягом 3 днів після вакцинації ЧПВ частота очікуваних реакцій, визначених ЕМА, становила 21,4 %. У групі ЧПВ найчастішими реакціями, переліченими в керівництві ЕМА, були нездужання та поява синців у місці ін'єкції, про які повідомлялося у 17,9 % та 4,1 % досліджуваних відповідно, і у жодного досліджуваного не повідомлялося про будь-яке ущільнення у

	місці ін'єкції ≥ 50 мм щонайменше 4 дні поспіль після ін'єкції. Частота ознобу і пірексії дорівнювала 3,0 % і 0,8 % відповідно. У групі ТПВ частота НР, визначених ЕМА, становила 14,3 % протягом 3 днів після вакцинації. Найчастішою НР із перелічених в керівництві ЕМА було нездужання, про яке повідомлялося у 10,7 % досліджуваних. По одному досліджуваному (1,8 %) мали синці у місці ін'єкції, пірексію та озноб. У жодного досліджуваного не повідомлялося про будь-яке ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм щонайменше 4 дні поспіль після ін'єкції. <i>Діти/підлітки (від 9 до 17 років)</i> Протягом 3 днів після вакцинації ЧПВ частота очікуваних реакцій, визначених ЕМА, становила 23,1 %. У групі ЧПВ найчастішими реакціями, переліченими в керівництві ЕМА, були нездужання та озноб, про які повідомлялося у 19,5 % та 3,6 % досліджуваних відповідно, і у 1 (0,3 %) досліджуваного повідомлялося про ущільнення у місці ін'єкції ≥ 50 мм щонайменше 4 дні поспіль після ін'єкції. Частота синців у місці ін'єкції та пірексії становила 2,7 % та 1,8 % відповідно. У групі ТПВ частота НР, визначених ЕМА, становила 20,0 % протягом 3 днів після вакцинації. Найчастішими НР, переліченими в керівництві ЕМА, були, нездужання та пірексія, про які повідомлялися у 14,5 % та 3,6 % досліджуваних відповідно. У жодного досліджуваного не повідомлялося про ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм щонайменше 4 дні поспіль після ін'єкції. Частота синців у місці ін'єкції становила 1,8 %, і у жодного досліджуваного не було ознобу. Вагітність Усього було зареєстровано 8 вагітностей. На момент підготовки цього звіту не було зареєстровано жодного НЯ щодо цих випадків вагітності, за винятком однієї несерйозної інфекції верхніх дихальних шляхів (не пов'язаної з вакцинацією).
22. Висновок (заключення)	Загальний висновок ЧПВ добре переноситься дорослими та дітьми/підлітками та індукує сильну імунну відповідь в обох вікових групах. Крім того, було продемонстровано стабільну відповідність щодо імуногенності трьох партій ЧПВ. Висновки щодо імуногенності Метод НAI • 3 різні промислові партії ЧПВ (S4361, S4362 та S4363) індукували еквівалентну імунну відповідь через 21 день після вакцинації. • Три заздалегідь визначені критерії ЕМА щодо імуногенності були виконані для 4 штамів після вакцинації ЧПВ у дорослих осіб, включаючи 95 % ДІ, з високими оцінками в обох вікових групах. • Гуморальна відповідь за методом НAI після вакцинації ЧПВ була порівнянна з гуморальною відповідю на ТПВ для кожного з 3 штамів, що містяться в обох вакцинах.

- Загалом, імунна відповідь, індукована ЧПВ, у дітей/підлітків є вищою, ніж у дорослих, для всіх штамів.

Метод SN

- Гуморальна відповідь у дітей/підлітків за методом SN відповідала тим же тенденціям, що і при використанні методу НАІ для ЧПВ.

Висновки з безпеки

- Результати з безпеки для всіх партій ЧПВ були порівнянні
- Було зареєстровано тринадцять випадків СНЯ (12 дорослих та 1 підліток); усі вони були оцінені як не пов'язані з вакциною як Спонсором, так і дослідником. Повідомлень про НЯОІ не було.
- Було продемонстровано, що ЧПВ добре переноситься з точки зору очікуваних реакцій в місці ін'єкції та системних реакцій, причому подібні результати спостерігалися у групі ТПВ. Найчастішою очікуваною реакцією в місці ін'єкції був біль, а найчастішою очікуваною системною реакцією був головний біль.
- Як очікувані реакції в місці ін'єкції, так і очікувані системні реакції загалом виникали протягом 3 днів і загалом були 1-го ступеня тяжкості, що не потребувало жодних заходів
- Повідомлення про спонтанні НЯ та НР були подібними в групах обох вакцин у дорослих. У дітей/підлітків про спонтанні небажані явища та реакції частіше повідомлялося у групі ТПВ, ніж у групі ЧПВ
- Відповідно до критеріїв безпеки, перелічених у Примітках до керівництва ЕМА, ЧПВ має прийнятний профіль безпеки
- Загалом, профіль безпеки у дорослих та дітей /підлітків, яким вводили ЧПВ, був порівнянним для всіх партій, а також порівнянним з ТПВ.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

С. Л. Ніколаєва
(підпис)
КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 6

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьом (автономне досьом)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження ефективності та імуногенності чотиривалентної протигрипозної вакцини, що вводиться внутрішньом'язово здоровим дітям віком від 6 до 35 місяців. Кодовий номер випробування: GQM05
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 12 березня 2014 року до 27 липня 2016 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія, Франція, Греція, Італія, Румунія, Домініканська Республіка, Гондурас, Південна Африка та Філіппіни
9. Кількість досліджуваних	Запланована: загалом приблизно 9000 досліджуваних (згідно з протоколом версії 6.0 від 14 вересня 2015 року). Фактична: загалом 5806 досліджуваних (2721 досліджуваний були рандомізовані до групи ЧПВ, 2715 – до групи плацебо, 183 – до групи ТПВ1 і 186 – до групи ТПВ2).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Продемонструвати клінічну ефективність 2 доз ЧПВ у раніше не вакцинованих досліджуваних віком від 6 до 35 місяців для профілактики принаймні одного з наступного: • Лабораторно підтверджене захворювання на грип, спричинене будь-яким типом грипу А або В • Лабораторно підтверджене захворювання на грип, спричинене штамми вірусу, аналогічними штамам, що входять до складу вакцини. Вторинна ціль Цілі щодо ефективності 1) Оцінити клінічну ефективність 2 доз чотиривалентної протигрипозної вакцини (ЧПВ) у раніше не вакцинованих досліджуваних віком від 6 до 35 місяців для профілактики наступного:

- ПЛР-підтверджене захворювання на грип, спричинене штамами вірусу, аналогічними штамам, що входять до складу вакцини
- Підтверджене культуральним методом захворювання на грип, спричинене штамами вірусу, аналогічними штамам, що входять до складу вакцини
- ПЛР-підтверджене захворювання на грип, спричинене будь-яким типом грипу А або В
- Підтверджене культуральним методом захворювання на грип, спричинене будь-яким типом грипу А або В
- Лабораторно підтверджене захворювання на грип, пов'язане з госпіталізацією та спричинене будь-яким типом грипу А або В
- Лабораторно підтверджене захворювання на грип, пов'язане з госпіталізацією та спричинене штамами вірусу, аналогічними штамам, що входять до складу вакцини

Цілі щодо імуногенності

- 2) Продемонструвати не меншу гуморальну відповідь, індуковану ЧПВ, порівняно з ТПВ, що містить штам лінії В/Victoria (ТПВ1), і ТПВ, що містить штам лінії В/Yamagata (ТПВ2), після 2 доз.
- 3) Продемонструвати перевагу гуморальної відповіді на штам лінії В/Yamagata в групі ЧПВ порівняно з гуморальною відповіддю на штам лінії В/Yamagata в групі ТПВ1 після 2 доз.
- 4) Продемонструвати перевагу гуморальної відповіді на штам лінії В/Victoria в групі ЧПВ порівняно з гуморальною відповіддю на штам лінії В/Victoria в групі ТПВ2 після 2 доз.
- 5) Описати імунну відповідь, індуковану 2 дозами ЧПВ.
- 6) Описати імунну відповідь, індуковану однією дозою ЧПВ, введеною через рік після 2 доз ЧПВ.

Цілі щодо безпеки

- 7) Описати профіль безпеки (реакції в місці ін'єкції та системні явища) кожної вакцини протягом 28 днів після кожної вакцинації.
- 8) Описати всі СНЯ (включаючи небажані явища, що представляють особливий інтерес (НЯОІ)) принаймні протягом 180 днів після останньої вакцинації у всіх досліджуваних.

Спостережувальні цілі:

Ефективність

- 1) Оцінити клінічну ефективність 2 доз ЧПВ у раніше не вакцинованих досліджуваних віком від 6 до 35 місяців для профілактики лабораторно підтверджених захворювань грипом, що спричиняються кожним циркулюючим вірусом грипу підтипу А і лінії В.
- 2) Оцінити клінічну ефективність 2 доз ЧПВ у раніше не вакцинованих досліджуваних віком від 6 до 35 місяців для профілактики лабораторно підтверджених захворювань грипом, спричинених штамами, аналогічними штамам, що входять до складу вакцини.

Імуногенність

Ціль щодо корелятивів імунного захисту

	3) Оцінити титри НАІ як корелят імунного захисту від підтвердженого ПЛР- та/або культуральним методом грипу, спричиненого штамами, аналогічними штамам, що входять до складу вакцини, SN та анти-нейрамінідазу (NA) імуногенність. 4) Описати імунну відповідь через 28 днів після 2 вакцинацій з використанням вірусного SN-методу в рандомізованій підгрупі досліджуваних 5) Описати імунну відповідь через 28 днів після 2 вакцинацій з використанням анти-NA методу в рандомізованій підгрупі досліджуваних, персистенція антитіл 6) Описати персистенцію антитіл (метод НАІ) приблизно через рік після введення 2 доз ЧПВ Інші Явища, пов'язані з грипом 7) Описати в кожній вакцинальній групі випадки виникнення гострого середнього отиту (ГСО) і гострої інфекції нижніх дихальних шляхів (ГІНДШ) протягом 15 днів після початку ГПЗ у досліджуваних з лабораторно підтвердженим грипом. 8) Описати в кожній вакцинальній групі випадки виникнення, тривалість та інтенсивність небажаних явищ, що виникають протягом 15 днів після початку ГПЗ у досліджуваних з лабораторно підтвердженим грипом, використання ресурсів охорони здоров'я 9) Описати використання ресурсів охорони здоров'я, пов'язаних з випадками лабораторно підтвердженого грипу в кожній вакцинальній групі, протягом 15 днів після початку ГПЗ 10) Описати використання ресурсів охорони здоров'я, пов'язаних з усіма випадками ГПЗ в кожній вакцинальній групі, протягом 15 днів після початку ГПЗ												
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване сліпе для спостерігача (за винятком груп ТПВ, які були відкритими) плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження фази III, в якому брали участь здорові діти віком від 6 до 35 місяців, які ніколи раніше не були вакциновані проти грипу («не вакциновані раніше»). Дослідження мало охопити кілька сезонів грипу в різних регіонах і країнах (9 країн Європи, Азії, Латинської Америки та Африки), і набір у дослідження мав охоплювати різні незалежні когорти, визначені відповідно до переслідуваних цілей: <table><tr><td></td><td colspan="4">Основні цілі</td></tr><tr><td>Когорта 1 (Азія та Африка)</td><td rowspan="2">Ефективність*</td><td rowspan="2">СНЯ</td><td rowspan="2">Очікувані та спонтанні ІМ</td><td>Імуногенність†</td></tr><tr><td>Когорта 2 (Європа та Латинська Америка)</td><td>Імуногенність Не менша ефективність/перевага порівняно з ТПВ</td></tr></table>		Основні цілі				Когорта 1 (Азія та Африка)	Ефективність*	СНЯ	Очікувані та спонтанні ІМ	Імуногенність†	Когорта 2 (Європа та Латинська Америка)	Імуногенність Не менша ефективність/перевага порівняно з ТПВ
	Основні цілі												
Когорта 1 (Азія та Африка)	Ефективність*	СНЯ	Очікувані та спонтанні ІМ	Імуногенність†									
Когорта 2 (Європа та Латинська Америка)				Імуногенність Не менша ефективність/перевага порівняно з ТПВ									

	Когорта 4 (Латинська Америка, Азія та Європа) Відповідно до протоколу, когорта 3 в Європі була запланована для включення досліджуваних для оцінки ефективності, як тільки буде досягнуто цільового розміру вибірки у когорті 2. Однак ця когорта не була реалізована в дослідженні через питання, пов'язані із включенням до дослідження. * За винятком ТПВ1 і ТПВ2, а також когорти 2 рік 2 † Імуногенність ЧПВ буде оцінена у підгрупі досліджуваних
12. Основні критерії включення	1) Вік від 6 до 35 місяців (мається на увазі з дня, коли дитині виповниться рівно 6 місяців (плюс 6 місяців від дати народження) до дня, що передує третьому дню народження) в день першого візиту дослідження 2) Форма інформованої згоди була підписана та датована батьком (батьками) або іншим законним представником (і незалежним свідком, якщо цього вимагають місцеві нормативи) 3) Досліджуваний та один з батьків/законний представник можуть відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження 4) Покривається медичним страхуванням, якщо цього вимагають місцеві нормативи <i>Для досліджуваних молодше 24 місяців</i> 5) Народжені при повному терміні вагітності (≥ 37 тижнів) та/або з масою тіла при народженні $\geq 2,5$ кг
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний засіб: чотиривалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (ЧПВ) <u>Склад:</u> одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з наступних штамів: • Штам А/ H1N1 • Штам А/ H3N2 • Штам лінії В/Victoria • Штам лінії В/Yamagata відповідно до рекомендацій ВООЗ та Європейського союзу (ЄС) щодо даного сезону грипу у даній півкулі. • Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овалбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу <u>Спосіб введення:</u> внутрішньом'язово (в/м) або глибоко підшкірно (п/ш) в дельтоподібний м'яз або стегно.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний засіб 1: фізіологічний розчин (плацебо) <u>Склад:</u> один шприц містить 0,5 мл NaCl 0,9 % <u>Спосіб введення:</u> внутрішньом'язово (в/м) або глибоко підшкірно (п/ш) в дельтоподібний м'яз або стегно.

	Контрольний засіб 2 тривалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (ТПВ1) Два штами А, які містяться у вакцині, рекомендовані ВООЗ та ЄС для сезону 2014–2015 років у північній півкулі (NH). Штам В належить до альтернативної лінії Victoria і відрізняється від штаму в ліцензованій формулі ТПВ. <u>Склад:</u> одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з наступних штамів: • Штам А/Н1N1 • Штам А/Н3N2 • Штам лінії В/Victoria Штам В відрізнявся від штаму в ліцензованій формулі ТПВ. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Спосіб введення:</u> внутрішньом'язово (в/м) або глибоко підшкірно (п/ш) в дельтоподібний м'яз або стегно. Контрольний засіб 3: тривалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (ТПВ2) (ТПВ, ліцензована Санофі Пастер для сезону NH 2014–2015). <u>Склад:</u> одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з наступних штамів: • Штам А/Н1N1 • Штам А/Н3N2 • Штам лінії В/Yamagata відповідно до рекомендацій ВООЗ та ЄС для сезону NH 2014–2015). Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Спосіб введення:</u> внутрішньом'язово (в/м) або глибоко підшкірно (п/ш) в дельтоподібний м'яз або стегно.
15. Супутня терапія	Супутні лікарські засоби та інші види терапії в період вакцинації <i>Тільки для досліджуваних, які мали перебувати під наглядом щодо безпеки (когорта 1 і когорта 2 рік 1)</i> Лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати, були розподілені на дві категорії. Це такі категорії: • Категорія 1: жарознижуючі засоби, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди та інші імуномодулятори. <i>Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не реєструвалися.</i> • Категорія 2: будь-які вакцини, крім досліджуваної вакцини; імуноглобуліни, кров або препарати, отримані з крові; імуносупресивна терапія; антикоагулянти.

	Супутні лікарські засоби та інші методи лікування, що впливають на захворювання грипом або на пов'язані з ним явища <i>Тільки для досліджуваних, які мали перебувати під наглядом щодо ефективності (когорта 1, когорта 2 рік 1 і когорта 4).</i> Протягом усього дослідження в індивідуальній реєстраційній карті (ІРК) необхідно було вказувати наступні лікарські засоби, що підлягають звітності: засоби імуносупресивної терапії, пневмококова вакцина, вакцина проти <i>Haemophilus influenzae</i> типу В, вакцини проти грипу, відмінні від досліджуваної вакцини. Супутні лікарські засоби та інші види терапії, що призначаються при ГПЗ, тільки для досліджуваних, які мали перебувати під наглядом щодо ефективності (когорта 1, когорта 2 рік 1 і когорта 4). Наступні лікарські засоби, що підлягають звітності, (застосовані після початку ГПЗ) мали вказуватися в ІРК протягом 15 днів після початку кожного епізоду ГПЗ: жарознижуючі/знеболювальні/НПЗП (розглядаються як одна категорія), протівірусні препарати, антибіотики, муколітичні засоби, відхаркувальні засоби, протикашльові засоби, бронходилататори.
16. Критерії ефективності оцінки	Ефективність Ефективність оцінювалася за наступними кінцевими точками: Первинна: виникнення ГПЗ, що почалося через ≥ 14 днів після останньої вакцинації і лабораторно підтверджене як позитивне щодо грипу типу А або В і щодо вірусних штамів, аналогічних тим, які містяться у вакцині. Вторинна: виникнення ГПЗ, що почалося через ≥ 14 днів після останньої вакцинації, підтверджене за допомогою ПЛР і культурального методу як позитивне щодо штамів вірусу, аналогічних тим, які містяться у вакцині; підтверджене за допомогою ПЛР і культурального методу як позитивне щодо будь-яких типів грипу А або В; виникнення ГПЗ, що почалося через ≥ 14 днів після останньої вакцинації, пов'язане з госпіталізацією і лабораторно підтверджене як позитивне щодо будь-яких типів грипу А або В, а також щодо штамів вірусу, аналогічних тим, які містяться у вакцині. Імуногенність Імуногенність оцінювали за допомогою методу НАІ у когортах 1, 2 та 4. Для кожного вакцинного штаму титри антитіл до гемаглютиніну (НА) виражали у вигляді титрів НАІ. Для досліджуваних з когорти 2 рік 1 в групах ЧПВ, ТПВ1 і ТПВ2 титри антитіл до НА для чотирьох штамів, починаючи з дня 56, були використані в якості кінцевих точок для оцінювання не меншої ефективності та переваги. Крім того, в когортах 1, 2 і 4, в групах ЧПВ і, у відповідних випадках, в групах ТПВ1 і ТПВ2 були описані наступні кінцеві точки імуногенності: індивідуальний титр анти-НА на Д0 і Д56; придатний

для визначення титр НАІ, тобто титр ≥ 10 (1/розв.) на Д0 і Д56; індивідуальне співвідношення титрів: Д56/Д0; статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розв.) на Д0 і Д56; сероконверсія у досліджуваних з титром до вакцинації < 10 (1/розв.): титр після ін'єкції ≥ 40 (1/розв.) на Д56 або значне збільшення у досліджуваних з титром до вакцинації ≥ 10 (1/розв.): збільшення титру на Д56 після ін'єкції у 4 рази чи більше порівняно з титром до ін'єкції.

Для підгрупи з когорти 2, яка спостерігалася протягом року 2, були визначені ті ж самі кінцеві точки до і через 28 днів після першої ін'єкції ЧПВ у рік 2 для оцінки імунної відповіді.

Спостережувальні кінцеві точки:

Ефективність

Ефективність оцінювалася за наступними кінцевими точками:

- Виникнення ГПЗ, що почалося через ≥ 14 днів після останньої вакцинації, лабораторно підтверджене як позитивне щодо циркулюючого підтипу грипу А і лінії В: А/Н1N1, А/Н3N2, В/Victoria і В/Yamagata.

- Виникнення ГПЗ, що почалося через ≥ 14 днів після останньої вакцинації, лабораторно підтверджене як позитивне щодо штамів, аналогічних кожному штаму, що міститься у вакцині.

Імуногенність

Кореляти імунного захисту

Титр НАІ через 28 днів після вакцинації (Д56) в когорті 2 рік 1, а також наявність ГПЗ, що почалося через ≥ 14 днів після останньої вакцинації, із застосуванням методом ПЛР та/або культурального аналізу визначеного як позитивне щодо штамів, аналогічних кожному штаму, що міститься у вакцині.

Імуногенність SN

Для підгрупи досліджуваних у кожній групі вакцинації у когорті 2 рік 1 (групи ЧПВ, ТПВ1 і ТПВ2) імуногенність оцінювали методом SN, і кінцеві точки включали: індивідуальний титр SN на Д0 і Д56; придатний для визначення титр SN, тобто титр ≥ 10 (1/розв.) на Д0 і Д56; індивідуальне співвідношення титрів (Д56/Д0); дво- і чотирикратне збільшення титрів SN від Д0 до Д56; титр SN ≥ 40 , 80 і 160 (1/розв.) на Д56.

Анти-нейрамінідазна імуногенність

Для підгрупи досліджуваних у когорті 2 рік 1, у групах ЧПВ, ТПВ1 і ТПВ2, імуногенність оцінювали на основі їх індивідуального титру анти-NA на Д0 та Д56.

Персистенція антитіл

Для підгрупи з когорти 2, які брали участь у повторній вакцинації ЧПВ наступного року, титри НАІ-антитіл щодо 4 штамів вакцини, що використовувались у перший рік, вимірювали на Д365 перед першою ін'єкцією ЧПВ у рік 2 для оцінки персистенції антитіл. Визначалися наступні кінцеві точки: індивідуальний титр НАІ; придатний для визначення титр НАІ, тобто титр ≥ 10 (1/розв.); статус

	серопротекції(титр ≥ 40 (1/розв.)); співвідношення індивідуальних титрів (місяць (М)12/Д56). Інші <u>Явища, пов'язані з грипом</u> 1) Виникнення наступних явищ протягом 15 днів після початку ГПЗ, пов'язаних з випадками лабораторно підтвердженого грипу, спричиненого будь-яким типом грипу А або В: ГСО; ГІНДІШ; пневмонія, бронхіоліт, бронхіт і круп (ларинготрахеобронхіт). 2) Виникнення, тривалість і інтенсивність небажаних явищ, що розвиваються протягом 15 днів після початку ГПЗ і пов'язані з випадками лабораторно підтвердженого грипу, спричиненого будь-яким типом грипу А або В: • Для всіх досліджуваних: симптоми ГПЗ (лихоманка, кашель, закладеність носа, ринорея, фарингіт, отит, блювання, діарея) • Для досліджуваних віком < 24 місяців: посилений плач, сонливість, втрата апетиту, дратівливість. • Для досліджуваних віком ≥ 24 місяців: головний біль, нездужання, міалгія, озноб. <u>Використання ресурсів охорони здоров'я</u> У кожній вакцинальній групі були описані такі ресурси охорони здоров'я, які пов'язані з випадками лабораторно підтвердженого грипу або з усіма випадками ГПЗ та мали місце протягом 15 днів після початку ГПЗ: стаціонарна госпіталізація; амбулаторна госпіталізація; амбулаторне відвідування; лікарські препарати; лікарняні листи у батьків/законних представників через хворобу дитини.
17. Критерії оцінки безпеки	<u>Когорта 1 і когорта 2 рік 1</u> • Виникнення спонтанних (повідомлення, що надходять без запиту) небажаних явищ (НЯ), про які повідомлялося протягом 30 хвилин після кожної/будь-якої ін'єкції • Виникнення очікуваних (попередньо занесених в щоденник досліджуваного і електронну індивідуальну реєстраційну картку (ІРК)) реакцій в місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після кожної/будь-якої ін'єкції • Виникнення спонтанних НЯ протягом 28 дня після кожної/будь-якої ін'єкції • Особливу увагу звертали на реєстрацію наступних реакцій (термін переважного використання з медичного словника з нормативної діяльності (MedDRA) вказаний у дужках) протягом 3 днів після кожної/будь-якої ін'єкції (відповідно до визначення для дорослих у Примітках до керівництва Європейського агентства з лікарських засобів CPMP/BWP/214): - Ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм щонайменше 4 дні поспіль після кожної/будь-якої ін'єкції - Синець у місці ін'єкції (крововилив у місце ін'єкції) протягом 3 днів після кожної/будь-якої ін'єкції

	- Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ (пірексія) протягом 24 годин або більше протягом 3 днів після кожної/будь-якої ін'єкції - Нездужання* протягом 3 днів після кожної/будь-якої ін'єкції - Озноб* протягом 3 днів після кожної/будь-якої ін'єкції * Нездужання та озноб оцінювали у досліджуваних віком від 24 місяців. <u>Усі когорти</u> • Виникнення всіх випадків СНЯ (включаючи небажані явища, що представляють особливий інтерес (НЯОІ)) принаймні протягом 180 днів після останньої вакцинації. Інші зареєстровані або розраховані кінцеві точки були описані в плані статистичного аналізу (ПАС). Залежно від різновиду, до них відносилися: характер (термін переважного використання MedDRA), час до виникнення, тривалість, кількість днів проявів, ступінь тяжкості, зв'язок з вакциною, вжиті заходи, чи призвело НЯ до дострокового припинення участі у дослідженні, серйозність або наслідки. Примітка: наступні НЯОІ, які розглядалися як важливі медичні явища, повинні були розглядатися як СНЯ та повідомлятися Спонсору: анафілаксія, синдром Гійєна-Барре, енцефаліт/мієліт, неврит, фебрильні та нефебрильні судоми, тромбоцитопенія та васкуліт.
18. Статистичні методи	<u>Ефективність</u> Статистична методологія базувалася на використанні двостороннього довірчого інтервалу (ДІ) ефективності вакцини (ЕВ) для кожної первинної кінцевої точки. Значення ДІ для ЕВ були розраховані точним методом, що передбачає біноміальний розподіл кількості випадків у групі вакцинації залежно від загальної кількості випадків: Ефективність вакцини для однієї первинної кінцевої точки вважалася доведеною, якщо нижня межа ДІ для відповідної ЕВ становила $> 20\%$. Основна мета щодо ефективності вважалася доведеною, якщо ефективність була продемонстрована принаймні для однієї з двох основних кінцевих точок. Для основної мети були розраховані 97% ДІ ЕВ. Були перевірені наступні гіпотези: $H_0: \text{ЕВ} \leq 20\%$ $H_1: \text{ЕВ} > 20\%$ Оцінка ефективності для вторинних цілей проводилася так, як описано вище для основної мети, з використанням кількості випадків, що відповідають кожному з визначень спостережуваної кінцевої точки; для кожної оцінки ефективності точним методом розраховувався 95% ДІ залежно від загального числа випадків в обох групах. <u>Імуногенність: аналіз щодо не меншої ефективності</u> Імуногенність ЧПВ порівнювали з імуногенністю ТПВ для року 1 в когорті 2. Для кожного штаму В проводилося порівняння з ТПВ, що

містить відповідний штам В. Для кожного штаму А проводилося порівняння з об'єднаними групами ТПВ. Для кожного штаму був використаний аналіз щодо не меншої ефективності для порівняння середніх геометричних титрів (СГТ) після вакцинації між групами з використанням наступних індивідуальних гіпотез:

$$H_0^w : \text{СГТ}^w_{\text{ТПВ}} / \text{СГТ}^w_{\text{ЧПВ}} \geq \delta \Leftrightarrow \text{СГТ}^w_{\text{ЧПВ}} / \text{СГТ}^w_{\text{ТПВ}} \leq 1/\delta$$

$$H_1^w : \text{СГТ}^w_{\text{ТПВ}} / \text{СГТ}^w_{\text{ЧПВ}} < \delta \Leftrightarrow \text{СГТ}^w_{\text{ЧПВ}} / \text{СГТ}^w_{\text{ТПВ}} > 1/\delta$$

Де:

- δ : межа не меншої ефективності, що дорівнює 1,5, для кожного штаму w

- w , штам {A/H1N1, A/H3N2, лінія B/Victoria та лінія B/Yamagata}

- ТПВ відповідає групі ТПВ1, якщо w = лінія B/Victoria

- ТПВ відповідає групі ТПВ2, якщо w = лінія B/Yamagata

- ТПВ відповідає об'єднаним групам ТПВ1 і ТПВ2, якщо w {A/H1N1, A/H3N2}

Для кожної з цих 4 гіпотез (4 штами) статистична методологія базувалася на використанні двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для співвідношення поствакцинальних показників СГТ між групами ЧПВ та ТПВ. ДІ розраховували за допомогою звичайної апроксимації логарифмічно перетворених титрів.

Не менша ефективність була продемонстрована, якщо всі 4 окремі нульові гіпотези були відкинуті, тобто якщо не менша ефективність була продемонстрована для кожного штаму (двосторонні 95 % ДІ мають бути вище 1/1,5). Для основного аналізу була використана популяція для аналізу імуногенності за протоколом (РРІ).

Імуногенність: аналіз переваги

Імуногенність ЧПВ року 1 в когорті 2 порівнювалася з імуногенністю ТПВ наступним чином: для кожного штаму В проводилося порівняння з ТПВ, що не містила відповідного штаму В.

Для кожного штаму В був використаний аналіз щодо переваги для порівняння середніх геометричних титрів (СГТ) після вакцинації між групами з використанням наступних індивідуальних гіпотез:

$$H_0^w : \text{СГТ}^w_{\text{ЧПВ}} / \text{СГТ}^w_{\text{ТПВ}} \leq 1$$

$$H_1^w : \text{СГТ}^w_{\text{ЧПВ}} / \text{СГТ}^w_{\text{ТПВ}} > 1$$

Де:

- w , штам {лінія B/Victoria та лінія B/Yamagata}

- ТПВ відповідає групі ТПВ1, якщо w = лінія B/Yamagata

- ТПВ відповідає групі ТПВ2, якщо w = лінія B/Victoria

Для кожної з цих двох гіпотез (по одній для кожного штаму В) статистична методологія базувалася на використанні двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для співвідношення поствакцинальних показників СГТ між групами ЧПВ та ТПВ. ДІ розраховували за допомогою звичайної апроксимації логарифмічно перетворених титрів.

Вторинна ціль щодо переваги була продемонстрована, якщо всі окремі нульові гіпотези були відкинуті, тобто якщо перевага була

	продемонстрована для кожного штаму В (обидва двосторонні 95 % ДІ повинні бути вище 1). Для основного аналізу була використана популяція для повного аналізу імуногенності (FASI). <u>Імуногенність: описовий аналіз</u> Результати імуногенності були описані відповідно до кожної вакцинальної групи. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. <u>Безпека</u> Результати безпеки були описані для кожної вакцинальної групи. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. <u>Аналіз спостережувальних цілей</u> Жодні гіпотези не перевірялися. Оцінка ефективності для спостережувальних цілей проводилася так, як описано вище для основної мети, з використанням кількості випадків, що відповідають кожному з визначень спостережуваної кінцевої точки; для кожної оцінки ефективності точним методом розраховувався 95 % ДІ залежно від загального числа випадків в обох групах. Було представлено кілька аналізів щодо таких факторів, як регіон/когорти, вік у класі або стать. Для визначення корелятив імуноного захисту, якщо спостережувана ефективність щодо аналогічних вакцинальних штамів становила > 20 %, за допомогою методу Чанга-Кохбергера було досліджено порогове значення NAI, яке дозволяє прогнозувати спостережувану ефективність. Проте, неможливо було визначити кореляти імуноного захисту, якщо число аналогічних вакцинальних випадків щодо одного певного штаму, було занадто низьким. Результати SN та анти-NA імуногенності були описані для кожної вакцинальної групи. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. Для оцінки персистенції антитіл у досліджуваних когорти 2, за якими спостерігали протягом року 2, були описані основні параметри з 95 % ДІ. Явища, пов'язані з грипом, у випадках лабораторно підтвердженого грипу або в усіх випадках ГПЗ, були узагальнені для кожної вакцинальної групи. Дані про використання ресурсів охорони здоров'я у випадках лабораторно підтвердженого грипу або в усіх випадках ГПЗ були представлені для кожної вакцинальної групи. Крім того, були також розраховані деякі відносні ризики (ВР) за основними параметрами, такими як ГІНДШ, ГСО, тяжке лабораторно підтверджене захворювання на грип та пневмонія. 95 % ДІ для ВР розраховували точним методом, виходячи із загальної кількості випадків в обох групах (використовуючи той самий метод, що і для ЕВ).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У групі ЧПВ (популяція для аналізу ефективності за протоколом (PPE)) приблизно половина досліджуваних були жіночої статі. Середній вік становив 19,9 місяця, коливаючись від 6 до 35 місяців. Досліджувані походили з Азії (58,4 %), Європи (19,4 %), Латинської Америки (14,1 %) та Африки (8,1 %). Їх расове походження було

	переважно монголоїдним (58,6 %) та європеїдним (18,6 %). Загалом 1,1 % досліджуваних були віднесені до групи ризику розвитку ускладнень, пов'язаних з грипом, на підставі їх анамнезу. Усі демографічні та вихідні характеристики були подібними у групах ЧПВ та плацебо у групі РРЕ для загальної популяції. Залежно від сезону змінювалися деякі демографічні характеристики, наприклад, регіон і расова приналежність. Демографічні та вихідні характеристики були подібними у популяції для повного аналізу ефективності (FASE), популяції для аналізу безпеки (SafAS) та у досліджуваних із наявністю даних в ІРК. У популяції РРІ та популяції для повного аналізу імуногенності (FASI) демографічні та вихідні характеристики були подібними до описаних вище, за винятком расового походження, оскільки до цих популяцій були включені лише досліджувані з когорти 2, які походили з Європи та Латинської Америки. У популяціях для аналізу, що включають групи ТПВ1 та ТПВ2, вихідні характеристики були подібними у цих групах, а також у групах ЧПВ та плацебо.																								
20. Результати ефективності	Основна мета – ефективність вакцини щодо лабораторно підтвердженого захворювання на грип (РРЕ). <table><tr><td></td><td colspan="3">Усього</td></tr><tr><td></td><td>ЧПВ (N = 2489)</td><td>Плацебо (N = 2491)</td><td>Ефективність</td></tr><tr><td></td><td>n (%)</td><td>n (%)</td><td>% (двосторонній 97 % ДІ)</td></tr><tr><td colspan="4">Лабораторно підтверджене захворювання на грип, викликане:</td></tr><tr><td>Будь-яким штамом вірусу грипу А або В</td><td>120 (4,82)</td><td>245 (9,84)</td><td>50,98 (37,36; 61,86)</td></tr><tr><td>Вірусними штамми, подібними до тих, які містяться у вакцині</td><td>24 (0,96)</td><td>76 (3,05)</td><td>68,40 (47,07; 81,92)</td></tr></table> Клінічна ефективність вакцини (2 доз ЧПВ) у раніше не вакцинованих досліджуваних віком від 6 до 35 місяців для профілактики лабораторно підтверджених захворювань на грип була продемонстрована для обох первинних кінцевих точок, оскільки нижня межа ДІ для відповідних значень ЕВ становила > 20 %. У популяції FASE результати були подібними. Вторинні цілі Ефективність ЧПВ щодо профілактики грипу у популяції РРЕ була подібною незалежно від використовуваного методу лабораторного підтвердження: 50,98 % (95 % ДІ: 38,77; 60,93) для підтвердження методом ПЛР та/або культуральним методом, 51,40 % (95 % ДІ: 39,20; 61,33) для підтвердження методом ПЛР та 57,44 % (95 % ДІ: 45,36; 67,07) для підтвердження культуральним методом. Така сама стабільність результатів для різних методів спостерігалася у		Усього				ЧПВ (N = 2489)	Плацебо (N = 2491)	Ефективність		n (%)	n (%)	% (двосторонній 97 % ДІ)	Лабораторно підтверджене захворювання на грип, викликане:				Будь-яким штамом вірусу грипу А або В	120 (4,82)	245 (9,84)	50,98 (37,36; 61,86)	Вірусними штамми, подібними до тих, які містяться у вакцині	24 (0,96)	76 (3,05)	68,40 (47,07; 81,92)
	Усього																								
	ЧПВ (N = 2489)	Плацебо (N = 2491)	Ефективність																						
	n (%)	n (%)	% (двосторонній 97 % ДІ)																						
Лабораторно підтверджене захворювання на грип, викликане:																									
Будь-яким штамом вірусу грипу А або В	120 (4,82)	245 (9,84)	50,98 (37,36; 61,86)																						
Вірусними штамми, подібними до тих, які містяться у вакцині	24 (0,96)	76 (3,05)	68,40 (47,07; 81,92)																						

випадках, спричинених штамами, подібними до тих, що містяться у вакцині.

Ефективність щодо лабораторно підтвердженого захворювання на грип, пов'язаного з госпіталізацією, оцінити не вдалося, оскільки було всього 6 досліджуваних: 3 в групі ЧПВ і 3 в групі плацебо. У жодного досліджуваного не було захворювання на грип, пов'язаного з госпіталізацією та спричиненого штамом, подібним до тих, що містяться у вакцині. Крім того, тяжке лабораторно підтверджене захворювання на грип, спричинене будь-якими штамми грипу, розвинулося у 42 досліджуваних (1,6 %) в групі ЧПВ і у 97 досліджуваних (3,7 %) в групі плацебо в популяції FASE, при цьому відносний ризик склав 43,42 %, що свідчить про ефективність на рівні 56,58 % (95 % ДІ: 37,03; 70.52).

Спостережувальні цілі

Ефективність ЧПВ щодо лабораторно підтвердженого захворювання на грип у популяції PPE для 4 типів штамів, включених у вакцину, була наступною:

- 55,75 % (95 % ДІ: 40,35; 67,47) ефективність для штамів типу А: 74,98 % (95 % ДІ: 50,77; 88,35) для штаму А/Н1N1 і 48,50 % (95 % ДІ: 27,59; 63,75) для штаму А/Н3N2.

- 45,24 % (95 % ДІ: 23,88; 60,94) ефективність для штамів типу В: 39,95 % для штаму В/Victoria (95 % ДІ: -28,98; 73,24) і 58,70 % (95 % ДІ: 33,81; 74,90) для штаму В/Yamagata.

Штами вірусу будь-якого типу А або В, аналогічні тим, що містяться у вакцині, були ідентифіковані у 100 досліджуваних з лабораторно підтвердженим грипом, у 24 досліджуваних в групі ЧПВ і у 76 досліджуваних в групі плацебо. Ефективність щодо профілактики грипу, що спричиняється штамми вірусу, подібними до тих, що містяться у вакцині, дорівнювала 68,40 %, а ефективність щодо штамів, відмінних від тих, що містяться у вакцині, дорівнювала 48,72 %.

- Для штамів грипу типу А ефективність дорівнювала 79,64 % щодо подібних штамів і 39,30 % щодо відмінних штамів.

- Штам А/Н1N1: усі 11 досліджуваних у групі ЧПВ та 44 досліджувані у групі плацебо перехворіли на грип, спричинений подібними штамми, і ефективність щодо них становила 74,98 %.

- Штам А/Н3N2: у більшості досліджуваних у групі ЧПВ та у групі плацебо був грип, спричинений відмінними штамми, при цьому 37 досліджуваних захворіли на грип, спричинений відмінними штамми, проти 1 досліджуваного з подібним штамом у групі ЧПВ, та 61 досліджуваний захворіли на грип, спричинений відмінними штамми, і 15 досліджуваних з подібними штамами в групі плацебо. Ефективність щодо подібних штамів дорівнювала 93,33 %, а щодо відмінних штамів – 39,30 %.

- Для штамів грипу типу В ефективність дорівнювала 39,95 % щодо подібних штамів і 58,70 % щодо відмінних штамів.

• Штам В/Victoria: усі 12 досліджуваних у групі ЧПВ та 20 досліджуваних у групі плацебо перехворіли на грип, спричинений подібними штамми, і ефективність щодо них становила 39,95 %.

• Штам В/Yamagata: усі 26 досліджуваних у групі ЧПВ та 63 досліджувані у групі плацебо перехворіли на грип, спричинений відмінними штамми, і ефективність щодо них становила 58,70 %.

Імуногенність

Вторинні цілі

У когорті 2 з досліджуваними з Європи та Латинської Америки, які отримували ЧПВ, ТПВ1 або ТПВ2 за формулою NH 2014–2015 рр., оцінювали не меншу ефективність та перевагу гуморальної відповіді. Вихідні показники СГТ для кожного з 4 штамів були подібними у всіх вакцинальних групах у когорті 2 як в популяції РРІ, так і в популяції FASІ.

Не менша ефективність щодо імунної відповіді була продемонстрована в популяції РРІ для 3 вакцинальних штамів, оскільки нижня межа 2-стороннього 95 % ДІ співвідношення СГТ між групами (ЧПВ/ТПВ) становила $> 0,667$ для кожного з 3 штамів.

Незважаючи на те, що для штаму В/Brisbane/60/2008 (лінія В/Victoria) не була досягнута ціль не меншої ефективності, показники СГТ після вакцинації були помітно вище вихідного рівня як в групі ЧПВ (593 після вакцинації проти 6,11 на вихідному рівні), так і в групі ТПВ (806 після вакцинації і 7,10 на вихідному рівні). Крім того, після вакцинації ЧПВ спостерігався значний рівень ССГТ (97,1) і сероконверсії (99,08 %), а у 91,5% досліджуваних титри були ≥ 160 після вакцинації. Крім того, ретроспективний аналіз продемонстрував, що показники сероконверсії для ЧПВ є не меншими, ніж для ТПВ, використовуючи 10 % межу не меншої ефективності, оскільки нижня межа 95 % ДІ різниці між ЧПВ і ТПВ $(-0,34 \% (95 \% \text{ ДІ: } -2,32; 2,70))$ була $> -10 \%$.

ЧПВ продемонструвала кращу імуногенність порівняно з ТПВ для додаткових штамів В. Було продемонстровано перевагу імунної відповіді на ЧПВ порівняно з ТПВ без тестування лінії В, оскільки нижня межа двостороннього 95 % ДІ СГТЧПВ/СГТТПВ становила > 1 .

Описовий аналіз імунної відповіді

Результати в когорті 2

У когорті 2 (в ОІ для HAI) вихідні показники СГТ становили 17,5 для штаму А/H1N1, 25,2 для штаму А/H3N2, 6,20 для штаму В/Victoria та 10,8 для штаму В/Yamagata. Показники СГТ помітно зросли після 2 ін'єкцій ЧПВ і досягли 641 для штаму А/H1N1, 1071 для штаму А/H3N2, 623 для штаму В/Victoria та 1010 для штаму В/Yamagata. Лише кілька досліджуваних залишалися серонегативними (3 досліджувані для штаму А/H1N1 і 1 досліджуваний для штаму В). Показники ССГТ були високими і дорівнювали 36,6 для штаму А/H1N1, 42,6 для штаму H3N2, 100 для штаму В/Victoria і 93,9 для штаму В/Yamagata. Показники

сероконверсії/значного збільшення для всіх штамів становили не менше 90%. Крім того, поствакцинальні результати були загалом подібними в групах ЧПВ і ТПВ.

Результати за регіонами (когорти 1, 2 та 4)

Якщо враховувати результати в групі ЧПВ за різними формулами та регіонами (когорти 1, 2 та 4), то на вихідному рівні більшість досліджуваних у групі ЧПВ мали титри < 10 проти всіх 4 штамів, за винятком штаму A/H3N2 в Азії, SH 2014 (49,6 % досліджуваних мали титри < 10, СГТ на вихідному рівні 50,9) та аналогічного штаму в Латинській Америці, NH 2014–2015 (55,0 % досліджуваних мали титри < 10, СГТ на вихідному рівні 42,2). З такими винятками, щонайменше у 73,2 % досліджуваних були титри < 10 для штаму A/H1N1, щонайменше у 62,3 % для штаму A/H3N2, щонайменше у 75,2 % для штаму B/Victoria і щонайменше у 65,9 % для штаму B/Yamagata.

Показники СГТ помітно зросли через 28 днів після двох ін'єкцій ЧПВ і були в діапазоні від 445 до 819 для штаму A/H1N1, від 517 до 1901 для штаму A/H3N2, від 416 до 1183 для штаму B/Victoria та від 783 до 1610 для штаму B/Yamagata залежно від сезону та формули.

Лише кілька досліджуваних залишалися серонегативними після двох ін'єкцій (до штамів A/H1N1, B/Victoria та B/Yamagata). Показники ССГТ були високими і варіювали від 34,9 до 61,3 для штаму A/H1N1, від 32,7 до 63,4 для штаму H3N2, від 70,4 до 122 для штаму B/Victoria і від 68,2 до 275 для штаму B/Yamagata. Показники сероконверсії/значного збільшення становили щонайменше 87,0 % для штаму A/H1N1, щонайменше 88,7 % для штаму A/H3N2, щонайменше 97,2 % для штаму B/Victoria та щонайменше 95,7 % для штаму B/Yamagata.

У групі, яка отримувала плацебо, вихідний імунний статус був таким самим, як і в групі, яка отримувала ЧПВ, але після вакцинації не спостерігалось помітного посилення імунної відповіді, а поствакцинальні показники СГТ були дуже близькі до вихідного рівня.

Імунна відповідь, викликана 1 ін'єкцією ЧПВ, проведеною через 1 рік після вакцинації ЧПВ

Рандомізована підгрупа з 209 досліджуваних у групі ЧПВ та 40 досліджуваних у групах плацебо були рандомізовані для оцінки імунної відповіді на 1 ін'єкцію ЧПВ, проведеною через 1 рік (на Д365) після 2 ін'єкцій, проведених на Д0 та Д56. Через двадцять вісім днів після ін'єкції ЧПВ, на Д393, рівень СГТ в групі ЧПВ значно підвищився порівняно з Д365 для всіх 4 штамів, про що свідчать ССГТ (щонайменше 11,6) і показники сероконверсії/значного збільшення (щонайменше 78,8 %). Показники СГТ були високими для всіх 4 штамів: 762 для штаму A/H1N1, 1484 для штаму A/H3N2, 708 для штаму B/Victoria та 867 для штаму B/Yamagata. Для 3 штамів (штамів A і B/Victoria) показники СГТ на Д393 були навіть вищими, ніж на Д56. У групі плацебо 1 ін'єкція ЧПВ на Д365 призвела до СГТ

	150 для штаму A/H1N1, 243 для штаму A/H3N2, 80,7 для штаму B/Victoria та 204 для штаму B/Yamagata, принаймні 70 % досліджуваних мали титри ≥ 40 для штаму A/H1N1 і B, а також 55,0 % для штаму A/H3N2. Імунна відповідь, викликана ін'єкцією ЧПВ, була вищою у дітей, які спочатку отримували 2 ін'єкції ЧПВ, ніж у дітей, які раніше ніколи не отримували вакцину проти грипу. Персистенція антитіл Персистенцію антитіл через рік після 2 ін'єкцій ЧПВ або плацебо оцінювали в когорті 2 (ОІ для року 2) у 209 досліджуваних у групі ЧПВ та у 40 досліджуваних у групі плацебо. Через рік після першої ін'єкції ЧПВ показники СГТ помітно знизилися порівняно з 28 днями після другої ін'єкції (Д56), але все ще були вище вихідних значень для всіх 4 штамів. Для штаму A/H1N1 СГТ були 16,9 на вихідному рівні, 613 на Д56 і 65,7 на Д365, для штаму A/H3N2 СГТ були 25,4 на вихідному рівні, 1025 на Д56 і 112 на Д365, для штаму B/Victoria СГТ були 6,56 на вихідному рівні, 592 на Д56, і 47,9 на Д365, а для штаму B/Yamagata СГТ були 10,4 на вихідному рівні, 943 на Д56 і 90,6 на Д365. У групі плацебо показники СГТ залишалися на тому самому рівні, що і на вихідному рівні, у часові проміжки для всіх 4 штамів до Д365.
21. Результати з безпеки	У групі ЧПВ лише у одного досліджуваного повідомлялося про спонтанні НЯ негайного типу через 28 днів після ін'єкції ЧПВ. Про очікувані (повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних) реакції повідомлялося у 63,9 % досліджуваних, у тому числі у 39,9 % досліджуваних про очікувані реакції у місці ін'єкції та у 48,5 % досліджуваних про очікувані системні реакції. Спонтанні несерйозні НР мали місце у 5,6 % досліджуваних і носили переважно системний характер. Результати були подібними у групі плацебо, і єдиною спостережуваною відмінністю була дещо вища частота очікуваних реакцій у місці ін'єкції у групі ЧПВ (39,9 %), ніж у групі плацебо (31,9 %). Результати також були подібними у групах ТПВ. Профіль безпеки ЧПВ був подібним після ін'єкції 1 та ін'єкції 2, з тенденцією до зниження частоти очікуваних і спонтанних реакцій після ін'єкції 2 порівняно з ін'єкцією 1. Безпека 1 ін'єкції ЧПВ, проведеної через 1 рік після 2 ін'єкцій, реєструвалася зі збором даних про СНЯ. Лише у 1 досліджуваного (0,5 %) у групі ЧПВ повідомлялося про СНЯ протягом 28 днів після ін'єкції через 1 рік, а у жодного досліджуваного у групі плацебо про це не повідомлялося. Очікувані реакції Найчастішою реакцією у місці ін'єкції протягом 7 днів після будь-якої ін'єкції був біль/болючість у місці ін'єкції у всіх групах: 26,8 % у групі ЧПВ, 21,6 % у групі плацебо та 29,4 % у групі ТПВ. Частота болю в місці ін'єкції була однаковою у групах ЧПВ та ТПВ, тоді як у групі плацебо вона була дещо нижчою.

Більшість очікуваних реакцій у місці ін'єкції виникали від Д0 до Д3, тривали від 1 до 3 днів і були 1-го або 2-го ступеня тяжкості. Від 0,0 % до 0,5 % досліджуваних мали реакції 3-го ступеня тяжкості.

Найчастішими системними реакціями, про які повідомлялося протягом 7 днів після будь-якої ін'єкції ЧПВ, були дратівливість (32,3 %), втрата апетиту (28,9 %), посилений плач (27,1 %), нездужання (26,8 %) та лихоманка (20,4 %). Рідше спостерігалися головний біль, міалгія, озноб, блювання і сонливість. Результати були подібними у групах плацебо та ТПВ.

Більшість очікуваних системних реакцій виникали від Д0 до Д3, тривали від 1 до 3 днів і були 1-го або 2-го ступеня тяжкості. Від 0,0 % до 1,9 % досліджуваних мали реакції 3-го ступеня тяжкості.

Несерйозні спонтанні НЯ та НР

У групі ЧПВ несерйозні спонтанні НЯ найчастіше належали до СОК «Інфекції та інвазії» та «Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади». Більшість несерйозних спонтанних НЯ були 1-го ступеня тяжкості, виникали від Д0 до Д14 і тривали від 4 до 14 днів. Тенденції були подібними у групах плацебо та ТПВ.

У групі ТПВ несерйозні спонтанні НР найчастіше належали до СОК «Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади» (2,4 % досліджуваних), а також «Інфекції та інвазії» (2,3 % досліджуваних). Найчастішими термінами переважного використання були кашель (32 досліджувані, 2,0 %), назофарингіт (14 досліджуваних, 0,9 %), інфекції верхніх дихальних шляхів (14 досліджуваних, 0,9 %) та діарея (8 досліджуваних, 0,5 %).

Більшість несерйозних спонтанних НР були 1-го або 2-го ступеня тяжкості. Тенденції були подібними у групах плацебо та ТПВ.

Припинення участі у дослідженні через розвиток НЯ або СНЯ

Що стосується припинення участі у дослідженні у всіх когортах протягом дослідження, 3 досліджувані припинили участь через НЯ та 6 досліджуваних через СНЯ у групі ЧПВ. Два з цих НЯ вважалися пов'язаними з вакцинацією (2 випадки гіперчутливості), тоді як жодне зі СНЯ не було пов'язане з вакцинацією. Один досліджуваний, який отримував плацебо, припинив участь у дослідженні через СНЯ (раптовий летальний випадок). Жоден досліджуваний у групі ТПВ не припинив участь у дослідженні через НЯ або СНЯ.

СНЯ

У п'яти досліджуваних (0,2 %) з групи ЧПВ зареєстровані летальні випадки внаслідок септичного шоку, менінгіту, гострого гастроентериту, отруєння карбаматами та аспіраційної пневмонії. Жоден з летальних випадків не вважався пов'язаним з вакцинацією. У групі плацебо у 1 досліджуваного (< 0,1 %) зареєстрований раптовий летальний випадок.

У групі ЧПВ у 4,4 % досліджуваних спостерігалися СНЯ протягом 180 днів після будь-якої ін'єкції. Найчастіше повідомлення належали до СОК «Інфекції та інвазії» (2,5 %) та «Розлади з боку нервової системи» (1,0 %). Найчастішими термінами переважного

	використання були фебрильні судоми (25 досліджуваних, 0,9 %), пневмонія (18 досліджуваних, 0,7 %) та гастроентерит (10 досліджуваних, 0,4 %). Інші СНЯ були зареєстровані у 0,3 % досліджуваних або менше. Тенденції були подібними у групах плацебо та ТПВ. Серед СНЯ, про які повідомлялося протягом 180 днів (включаючи СНЯ, про які повідомлялося протягом 28 днів) після будь-якої вакцинації, невелика кількість вважалася пов'язаними з вакцинацією. Серед 4 досліджуваних із пов'язаними СНЯ у 1 досліджуваного (< 0,1 %) у групі ЧПВ спостерігалися фебрильні судоми, а у 3 досліджуваних (0,1 %) у групі плацебо спостерігалися бронхіоліт, часткова пневмонія та фебрильні судоми. Про СНЯ протягом 180 днів на 2-й рік повідомлялося у 2,4 % досліджуваних у групі ЧПВ та 2,4 % у групі плацебо. Як і в 1-му році, найчастіше повідомлення належали до СОК «Інфекції та інвазії» у 3 досліджуваних (1,4 %). Жодне СНЯ, про які повідомлялося протягом 2-го року, не вважалось пов'язаним з вакцинацією. <u>НЯОІ</u> Небажані явища, що представляють особливий інтерес (НЯОІ), у межах 180 днів після будь-якої ін'єкції протягом 1-го року були зареєстровані у 1,1 % досліджуваних з групи ЧПВ. В основному це були фебрильні судоми (у 25 досліджуваних) і судомний напад (у 2 досліджуваних). Також повідомлялося про один випадок паралічу сьомого нерва та один випадок хвороби Кавасакі. Тільки 1 НЯОІ в групі ЧПВ було розцінене як пов'язане з вакцинацією; випадок фебрильних судом, згаданий вище. Частота та характер НЯОІ були подібними у групах плацебо та ТПВ. Протягом 2-го року у 1 досліджуваного з 212 (0,5 %) у групі ЧПВ спостерігалось НЯОІ у вигляді фебрильних судом. У жодного досліджуваного в групі плацебо (N=41) протягом 2-го року НЯОІ не спостерігалось.
22. Висновок (заклучення)	• Дослідження наочно демонструє, що схема з 2 повними дозами ЧПВ по 0,5 мл є ефективною, імуногенною і безпечною у дітей віком від 6 до 35 місяців. • ЧПВ запобігає лабораторно підтвердженому захворюванню на грип, спричиненому штамами, подібними до штамів вакцини, а також будь-якими циркулюючими штамами. • Ефективність ЧПВ для профілактики грипу становить 68,40 % при грипі, спричиненому штамами, подібними до штамів вакцини, і 50,98 % при грипі, спричиненому будь-якими циркулюючими штамами. • ЧПВ спричиняє задовільну поствакцинальну імунну відповідь з точки зору СГТ, ССГТ і показників сероконверсії протягом усіх сезонів та для всіх формул. • Для 3 з 4 штамів вакцини було продемонстровано не меншу імунну відповідь. Незважаючи на те, що для штаму B/Brisbane/60/2008 (лінія B/Victoria) не вдалося довести не меншу

ефективність ЧПВ порівняно з ТПВ, ЧПВ спричиняє високі показники СГТ, ССГТ та сероконверсії щодо штаму B/Brisbane/60/2008, а також щодо 3 інших штамів.

- ЧПВ продемонструвала кращу імуногенність порівняно з ТПВ для додаткових штамів В.

- ЧПВ індукувала більшу імунну відповідь у дітей, які раніше отримали 2 ін'єкції ЧПВ, ніж у раніше не вакцинованих дітей.

- Імунна відповідь, індукована ЧПВ, залишалася вище вихідного рівня (до вакцинації) протягом року після вакцинації для всіх 4 штамів.

- ЧПВ має задовільний профіль безпеки.

- Профіль безпеки ЧПВ подібний до профілю безпеки ТПВ та плацебо.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРИК Б. ЛІТАН
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Імуногенність і безпека чотиривалентної протигрипозної вакцини, що вводилася внутрішньом'язово досліджуваним віком від 18 до 60 років в Республіці Корея Кодований номер випробування: GQM07
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 11 вересня 2015 року до 26 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Республіка Корея
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 300 досліджуваних. Фактична: 300 досліджуваних (200 у групі ЧПВ, 100 у групі ТПВ)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Імуногенність Оцінити імуногенність сезонних формул вакцин ЧПВ та ТПВ (інактивовані спліт-вакцини) для північної півкулі (NH) 2015–2016 рр. Була проведена оцінка відповідності формули ЧПВ NH 2015–2016 вимогам Приміток до керівництва (NfG) Комітету з лікарських засобів для клінічного використання (CHMP) CPMP/BWP/214/96 щодо імуногенності. Безпека Оцінити профіль безпеки сезонних формул вакцин ЧПВ та ТПВ (інактивовані спліт-вакцини) для північної півкулі (NH) 2015–2016 рр.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження з маскуванням даних для спостерігача.
12. Основні критерії включення	1) Вік від 18 до 60 років на день включення. 2) Досліджувані віком 18 років: форма згоди підписана та датована досліджуваним або незалежним свідком, а форма інформованої згоди підписана та датована принаймні одним із

	батьків або іншим законним представником чи незалежним свідком. Досліджувані віком від 19 до 60 років: форма інформованої згоди підписана та датована досліджуваним або незалежним свідком. 3) Досліджуваний та один з батьків/законний представник (у відповідних випадках) можуть відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний засіб: чотиривалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (ЧПВ), формула NH 2015–2016 Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з наступних штамів: • A/California/07/2009 (H1N1)-подібний вірус • A/South Australia/55/2014 (H3N2)-подібний вірус • B/Phuket/3073/2013-подібний вірус (лінія Yamagata) • B/Brisbane/60/2008-подібний вірус (лінія Victoria) відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського союзу (ЄС) на сезон грипу 2015–2016 рр. для NH (північної півкулі). • Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксину-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Спосіб введення: внутрішньом'язово, в дельтоподібний м'яз
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний засіб: ТПВ (інактивована спліт-вакцина) Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з наступних штамів: • A/California/07/2009 (H1N1)-подібний вірус • A/South Australia/55/2014 (H3N2)-подібний вірус • B/Phuket/3073/2013-подібний вірус (лінія Yamagata) відповідно до рекомендацій ВООЗ та ЄС щодо сезону грипу у північній півкулі (NH) 2015–2016 рр. • Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксину-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Спосіб введення: внутрішньом'язово, в дельтоподібний м'яз.
15. Супутня терапія	Лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати, були розподілені на дві категорії. Це такі категорії: • Категорія 1: жарознижуючі засоби, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди та інші імуномодулятори. <i>Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не реєструвалися.</i> • Категорія 2: будь-які вакцини, крім досліджуваних вакцин; імуноглобуліни, кров або препарати, отримані з крові; імуносупресивна терапія; антикоагулянти.

16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність оцінювали у всіх досліджуваних до і через 21 день після введення вакцини (ЧПВ або ТПВ) за допомогою методу інгібування гемаглютинації (НАІ). Для кожного вакцинного штаму титри антитіл до гемаглютиніну (НА) виражали у вигляді титрів НАІ, отриманих двічі у кожен момент часу, Д0 та Д21. Вторинними похідними кінцевими точками були наступні: • Індивідуальні титри на Д0 і Д21 • Індивідуальне співвідношення титрів Д21/Д0 • Титр, що піддається визначенню: титр ≥ 10 (1/розведення (1/розв.)) на Д0 і Д21 • Статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розв.) на Д0 і Д21 • Сероконверсія або значне збільшення - Сероконверсія: титр < 10 (1/розв.) на Д0 і титр після ін'єкції ≥ 40 (1/розв.) на Д21, або - Значне збільшення: титр ≥ 10 (1/розв.) на Д0 і ≥ 4-кратне збільшення титрів після ін'єкції на Д21 Ці кінцеві точки включають ті параметри, які були визначені в попередньому документі СНМР NfG CPMP/BWP/214/96.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали у всіх досліджуваних протягом 21 дня після введення сезонної формули вакцини (ЧПВ або ТПВ) (інактивована спліт-вакцина) NH 2015–2016. • Реєстрували наступні реакції протягом перших 3 днів після вакцинації (згідно з визначенням попереднього документа СНМР NfG CPMP/BWP/214/96): - Ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм, що зберігається щонайменше 4 дні поспіль - Синці в місці ін'єкції - Температура > 38 °C протягом 24 годин або довше - Нездужання - Озноб • Виникнення спонтанних системних небажаних явищ (НЯ), про які повідомлялося протягом 30 хвилин після введення вакцини • Виникнення очікуваних (попередньо занесених в щоденник досліджуваного (DC) і електронну індивідуальну реєстраційну картку (eCRF)) реакцій в місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після введення вакцини • Виникнення несерйозних спонтанних НЯ з Д0 до Д21 • Виникнення серйозних небажаних явищ (СНЯ) та небажаних явищ, що представляють особливий інтерес (НЯОІ), протягом усього дослідження Залежно від різновиду, кінцеві точки, які реєструвалися або були похідними, могли включати: характер (термін переважного використання Медичного словника з нормативної діяльності (MedDRA)), час до виникнення, тривалість/кількість днів, інтенсивність, зв'язок з вакциною, чи призвело це НЯ до дострокового припинення участі у дослідженні, серйозність або наслідки.

	Примітка: наступні НЯОІ, які розглядалися як важливі медичні явища, повинні були розглядатися як СНЯ та повідомлятися Спонсору: анафілаксія, синдром Гійєна-Барре, енцефаліт/мієліт, неврит, фебрильні та нефебрильні судоми, тромбоцитопенія та васкуліт.								
18. Статистичні методи	У ході цього дослідження жодні гіпотези не перевірялися. Аналізи імуногенності та безпеки носили описовий характер. Основні параметри оцінювали з їх 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Розрахунок 95 % ДІ був проведений наступним чином: • звичайний метод приближеного розрахунку середніх геометричних значень (GM) титрів і відношень GM титрів • точний біноміальний розподіл для відсотків (метод Клоппера-Пірсона) Імуногенність Результати імуногенності оцінювалися за групою вакцини. Основні параметри оцінювали з їх 95 % ДІ. Відповідність попередньому документу CHNP NfG оцінювалася наступним чином: для кожного вакцинного штаму рекомендації щодо імуногенності повинні були відповідати принаймні одному з 3 критеріїв: Таблиця: Критерії імуногенності, визначені попереднім документом CHNP NfG (CPMP/BWP/214/96) <table border="1"> <tr> <td>Вік (роки)</td><td>від 18 до 60</td></tr> <tr> <td>Частота сероконверсії* або значне підвищення титру† через 21 день після вакцинації</td><td>> 40 %</td></tr> <tr> <td>Середнє геометричне збільшення‡ титрів після вакцинації порівняно з титрами до вакцинації</td><td>> 2,5</td></tr> <tr> <td>Відсоток досліджуваних із серопротекцією§ через 21 день після вакцинації</td><td>> 70 %</td></tr> </table> * Для досліджуваних з титром до вакцинації < 10 (1/ розв.), частка досліджуваних з титром після вакцинації ≥ 40 (1/ розв.) † Для досліджуваних з титром до вакцинації ≥ 10 (1/ розв.), частка досліджуваних зі збільшенням титру після вакцинації в 4 рази або більше ‡ Середнє геометричне значення індивідуальних співвідношень (титри після/до вакцинації) § Частка досліджуваних, у яких поствакцинальний титр становив ≥ 40 (1/ розв.) Безпека Результати безпеки оцінювалися за групою вакцини.	Вік (роки)	від 18 до 60	Частота сероконверсії* або значне підвищення титру† через 21 день після вакцинації	> 40 %	Середнє геометричне збільшення‡ титрів після вакцинації порівняно з титрами до вакцинації	> 2,5	Відсоток досліджуваних із серопротекцією§ через 21 день після вакцинації	> 70 %
Вік (роки)	від 18 до 60								
Частота сероконверсії* або значне підвищення титру† через 21 день після вакцинації	> 40 %								
Середнє геометричне збільшення‡ титрів після вакцинації порівняно з титрами до вакцинації	> 2,5								
Відсоток досліджуваних із серопротекцією§ через 21 день після вакцинації	> 70 %								
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Серед 200 досліджуваних, включених до SafAS у групі ЧПВ, більшість досліджуваних були жінками (75,0 % жінок та 25,0 % чоловіків). За критеріями включення та виключення всім досліджуваним було від 18 до 60 років, а середній вік								

	досліджуваних становив 35,9 року. Усі досліджувані були азійського походження. Аналогічні вихідні характеристики спостерігалися і в групі ТПВ.
20. Результати ефективності	Імуногенність Перед вакцинацією (Д0) Від 56,3 % до 91,5 % досліджуваних у групі ЧПВ та від 55,6 % до 87,9 % у групі ТПВ мали серопротекторні рівні антитіл перед вакцинацією: • Що стосується штаму A/California/7/2009 (H1N1), то 166 досліджуваних (83,4 %) у групі ЧПВ та 78 досліджуваних (78,8 %) у групі ТПВ мали серопротекторні рівні анти-НАІ антитіл (титр анти-НАІ ≥ 40 (1/розв.)). • Що стосується штаму A/South Australia/55/2014 (H3N2), то 112 досліджуваних (56,3 %) в групі ЧПВ і 55 досліджуваних (55,6 %) в групі ТПВ мали серопротекторні рівні антитіл. • Що стосується штаму B/Phuket/3073/2013, то 182 досліджувані (91,5 %) в групі ЧПВ і 87 досліджуваних (87,9%) в групі ТПВ мали серопротекторні рівні антитіл. • Що стосується штаму B/Brisbane/60/2008, то 178 досліджуваних (89,4 %) в групі ЧПВ і 85 досліджуваних (85,0 %) в групі ТПВ мали серопротекторні рівні антитіл. Після вакцинації (Д21) <u>У групі ЧПВ:</u> Для штамів A/H1N1, A/H3N2, В лінія Yamagata (штам B/Phuket) і В лінія Victoria (штам B/Brisbane) відповідно: • Показники сероконверсії або значного збільшення становили 39,7 %, 72,4 %, 48,7 % та 46,2 % • Середні геометричні титри (GMTR) становили 4,10, 11,6, 4,17 та 3,97 • Показники серопротекції становили 99,5 %, 98,0, 100,0 % і 100,0 % <u>У групі ТПВ:</u> Для штамів A/H1N1, A/H3N2, В лінія Yamagata (штам B/Phuket) і В лінія Victoria (штам B/Brisbane) відповідно: • Показники сероконверсії або значного збільшення становили 46,5 %, 84,8 %, 53,5 % та 23,0 % • Показники GMTR становили 5,64, 19,3, 5,04 і 2,08 • Показники серопротекції становили 100,0 %, 99,0 %; 100,0 % і 97,0 % У 2 групах були досягнуті критерії серопротекції та показників GMTR для штамів, що містяться у введеній вакцині. Що стосується сероконверсії, то в групі ЧПВ для штаму A/H1N1 не був досягнутий критерій CHMP (39,7 %). Загалом формули вакцин ЧПВ і ТПВ NH 2015–2016 відповідають критеріям попереднього документа CHMP NfG для протигрипозних вакцин.

21. Результати безпеки	За період дослідження не було зареєстровано жодного СНЯ. Після вакцинації не спостерігалось жодного спонтанного НЯ негайного типу. Жодне НЯ не призвело до припинення участі у дослідженні. Частота та характер реакцій, перелічених у попередньому документі СНМР NfG, були подібними у двох групах. Ущільнення в місці ін'єкції і підвищення температури $> 38^{\circ}\text{C}$ не спостерігалось. Загалом ці реакції були переважно 1-го ступеня і нетривалі (від 1 до 3 днів). Нездужання 3-го ступеня спостерігалось в обох групах, у 3 досліджуваних в групі ЧПВ і у 1 досліджуваного в групі ТПВ. Про інші реакції 3-го ступеня, перелічені в попередньому документі СНМР NfG, не повідомлялося. Частка досліджуваних, у яких протягом 7 днів після вакцинації спостерігалася хоча б одна очікувана небажана реакція, дорівнювала 78,0 % в групі ЧПВ і 74,0 % в групі ТПВ. В обох групах більшість реакцій починалися в межах Д0–Д3, були в основному 1-го або 2-го ступеня тяжкості і проходили протягом 7 днів. У деяких досліджуваних повідомлялося про очікувані небажані реакції 3-го ступеня, лише у 2 досліджуваних з групи ЧПВ спостерігався біль у місці ін'єкції 3-го ступеня, і у невеликої відсоткової частки досліджуваних (від 1,5 % до 0 %) у кожній групі повідомлялося про системні реакції 3-го ступеня (тобто головний біль, нездужання та міалгія). Усі реакції 3-го ступеня проходили протягом очікуваного періоду. Загалом у 6,0% досліджуваних у групі ЧПВ та 5,0 % досліджуваних у групі ТПВ повідомлялося принаймні про одне спонтанне несерйозне НЯ протягом 21 дня після вакцинації. У групах ЧПВ та ТПВ більшість спонтанних несерйозних НЯ виникали на Д4 або пізніше і були віднесені до 1-го або 2-го ступеня тяжкості, тоді як особливої тенденції щодо тривалості не спостерігалось. У 1 досліджуваного (0,5 %) з групи ЧПВ повідомлялося тільки про 2 спонтанні несерйозні НЯ 3-го ступеня тяжкості (кашель і продуктивний кашель). Повідомлялося про 2 спонтанні несерйозні НР у вигляді вагінальної кровотечі 2-го ступеня тяжкості на Д7 і Д11. Обидві НР пройшли після медикаментозного лікування і не призвели до припинення участі у дослідженні. Загалом в ході дослідження не було виявлено жодних проблем безпеки. Сезонні формули вакцин ЧПВ і ТПВ NH 2015–2016 переносилися добре. Профіль безпеки ЧПВ був подібний до профілю безпеки ТПВ.
22. Висновок (заключення)	Формули вакцин ЧПВ і ТПВ NH 2015–2016 є імуногенними і відповідають вимогам попереднього документа СНМР NfG (CPMP/BWP/214/96).

Обидві вакцини добре переносяться. Профіль безпеки ЧПВ подібний до профілю безпеки ТПВ.

Результати щодо імуногенності та безпеки, що спостерігалися у здорових корейців віком від 18 до 60 років, підтверджують доцільність використання ЧПВ у Республіці Корея.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження імуногенності та стабільної відповідності кожної партії чотиривалентної протигрипозної вакцини за участю дорослих осіб та осіб літнього віку. Кодований номер випробування: GQM11
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 17 вересня 2014 року до 23 жовтня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Франція, Німеччина, Польща.
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 2224 досліджуваних (1112 дорослих і 1112 літнього віку). Фактична: 2225 досліджуваних (1114 дорослих і 1111 літнього віку)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основні цілі Імуногенність: стабільна відповідність партій Продемонструвати еквівалентність антигемаглютинінової (анти-НА) відповіді, спричиненої 3 різними партіями чотиривалентної протигрипозної вакцини (ЧПВ), для кожного штаму через 21 день після вакцинації у всіх досліджуваних. Імуногенність: не менша ефективність Продемонструвати не меншу анти-НА відповідь, індуковану об'єднаними партіями ЧПВ, порівняно з ТПВ, що містить штам лінії Victoria (ТПВ1), і ТПВ, що містить штам лінії Yamagata (ТПВ2), для кожного штаму через 21 день після вакцинації у всіх досліджуваних. Вторинні цілі Імуногенність: 1) Підтвердити перевагу анти-НА відповіді на штам лінії B/Victoria в групі ЧПВ порівняно з гуморальною відповіддю на штам лінії B/Victoria в групі ТПВ1 через 21 день після вакцинації у дорослих осіб і осіб літнього віку.

	2) Підтвердити перевагу анти-НА відповіді на штамі лінії B/Yamagata в групі ЧПВ порівняно з гуморальною відповіддю на штамі лінії B/Yamagata в групі ТПВ2 через 21 день після вакцинації у дорослих осіб і осіб літнього віку. 3) Описати імуногенність ЧПВ відповідно до вимог Приміток до керівництва (NfG) Комітету з лікарських засобів для клінічного використання (CHMP) CPMP/BWP/214/96, через 21 день після вакцинації у дорослих осіб і осіб літнього віку. Безпека: Описати профіль безпеки (реакції на місці ін'єкції та системні явища) кожної вакцини протягом 21 дня після вакцинації; всі СНЯ, включаючи небажані явища, що представляють особливий інтерес (НЯОІ), протягом 6 місяців після вакцинації у всіх досліджуваних; а також пов'язані та летальні СНЯ через 6–12 місяців після вакцинації у спостережуваній підгрупі. Спостережувальні цілі: 1) Оцінити персистенцію антитіл (анти-НА) через 6 місяців та 12 місяців після вакцинації ЧПВ у рандомізованій підгрупі досліджуваних з вікових груп дорослих осіб і осіб літнього віку. 2) Описати імунну відповідь через 21 день після вакцинації вірусним SN-методом у рандомізованій підгрупі досліджуваних з вікових груп дорослих осіб і осіб літнього віку.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження для осіб у групах, які отримували чотиривалентну протигрипозну вакцину (ЧПВ) і тривалентну протигрипозну вакцину (ТПВ) 2, одиначне сліпе дослідження до дня 21 (Д1) для осіб у групі ТПВ1, багатоцентрове дослідження з активним контролем, проведене приблизно за участю 1112 дорослих осіб (віком від 18 до 60 років) і 1112 осіб літнього віку (старше 60 років) в Європі.
12. Основні критерії включення	1) Вік > 18 років на день включення 2) Форма інформованої згоди була підписана суб'єктом і датована ним 3) Досліджуваний мав можливість відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження. 4) Покривається медичним страхуванням, якщо цього вимагають місцеві нормативи
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний засіб: чотиривалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (ЧПВ) Склад: одна доза об'ємом 0,5 мл містить 15 мкг НА кожного з наступних штамів, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського союзу (ЕС) для сезону грипу 2014–2015 років у північній півкулі (NH): • A/California/07/2009 (H1N1)pdm09 - похідний штам (NYMC X-179A) • A/Texas/50/2012 (H3N2)-похідний штам (NYMC X223A) • B/Brisbane/60/2008 (лінія B/Victoria)

	•B/Massachusetts/02/2012 (лінія B/Yamagata) Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Спосіб застосування:</u> внутрішньом'язове (в/м) введення проводиться в дельтоподібний м'яз або глибоко підшкірно (п/ш)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний засіб 1: ТПВ1 (інактивована спліт-вакцина) <u>Склад:</u> одна доза об'ємом 0,5 мл містить 15 мкг НА кожного з наступних штамів, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського союзу (ЄС) для сезону грипу 2014–2015 років у північній півкулі (NH): • A/California/07/2009 (H1N1)pdm09 - похідний штам (NYMC X-179A) • A/Texas/50/2012 (H3N2)-похідний штам (NYMC X223A) • B/Brisbane/60/2008 (лінія B/Victoria) Штам В відрізнявся від штаму в поточній ліцензованій формулі ТПВ. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Спосіб застосування:</u> внутрішньом'язове введення проводиться в дельтоподібний м'яз або глибоко п/ш Контрольний засіб 2: ТПВ2 (ліцензована Санофі Пастер ТПВ для сезону грипу 2014–2015 років) <u>Склад:</u> одна доза об'ємом 0,5 мл містить 15 мкг НА кожного з наступних штамів, згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського союзу (ЄС) для сезону грипу 2014–2015 років у північній півкулі (NH): • A/California/07/2009 (H1N1)pdm09 - похідний штам (NYMC X-179A) • A/Texas/50/2012 (H3N2)-похідний штам (NYMC X223A) • B/Massachusetts/02/2012 (лінія B/Yamagata) Штам В не відрізнявся від штаму в поточній ліцензованій формулі ТПВ. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Спосіб застосування:</u> внутрішньом'язове введення проводиться в дельтоподібний м'яз або глибоко п/ш.
15. Супутня терапія	Лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати, були розподілені на дві категорії. Це такі категорії:

	• Категорія 1: жарознижуючі засоби, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди та інші імуномодулятори. <i>Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не реєструвалися.</i> • Категорія 2: інші лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати: будь-які вакцини, крім досліджуваної вакцини, імуноглобуліни, кров або препарати, отримані з крові, імуносупресивна терапія, антикоагулянти.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинною кінцевою точкою для оцінки імуногенності була наступна: • Титри НА-антитіл для штамів, що містяться у вакцині даної групи, через 21 день після вакцинації. В якості основного параметра використовувалися показники GMT. Вторинними кінцевими точками для оцінки імуногенності були наступні: Для кожного вакцинного штаму титри НА-антитіл виражали у вигляді титрів НАІ, отриманих двічі та підсумованих для досліджуваного за індивідуальним середнім геометричним значенням (GM) двох результатів. Для кожного вакцинного штаму похідні кінцеві точки були наступні: • Індивідуальний титр анти-НА на Д0 і Д21 • Придатний до визначення титр НАІ, тобто титр ≥ 10 (1/розв.) на Д0 і Д21 • Індивідуальні співвідношення титрів Д21/Д0 • Статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розв.) на Д0 і Д21 • Сероконверсія у досліджуваних з титром до вакцинації < 10 (1/розв.) на Д0: титр після ін'єкції ≥ 40 (1/розв.) на Д21; або значне підвищення титру НАІ у досліджуваних з титром до вакцинації ≥ 10 (1/розв.) на Д0: ≥ 4-кратне збільшення титру після ін'єкції на Д21 порівняно з титром до ін'єкції Для тестування переваги в якості основного параметра використовувався показник GMT. Спостережувальні кінцеві точки: Персистенція анти-НА Для кожного вакцинного штаму похідні кінцеві точки були наступні: • Індивідуальний титр анти-НА на Д180 і Д365 • Придатний до визначення титр НАІ, тобто титр ≥ 10 (1/розв.) на Д180 і Д365 • Індивідуальні співвідношення титрів: Д180/Д21 і Д365/Д21 • Статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розв.) на Д180 і Д365 Оцінка імуногенності SN-методом Для кожного вакцинного штаму кінцеві точки були наступні: • Індивідуальний титр нейтралізуючих антитіл на Д0 і Д21 • Індивідуальні співвідношення титрів Д21/Д0

17. Критерії оцінки безпеки	Безпека/реактогенність: • Виникнення спонтанних системних небажаних явищ (НЯ), про які повідомлялося протягом 30 хвилин після ін'єкції • Виникнення очікуваних (попередньо занесених в щоденник досліджуваного і електронну індивідуальну реєстраційну картку (eCRF)) реакцій в місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після ін'єкції • Виникнення спонтанних НЯ протягом 21 дня після ін'єкції • Особливу увагу звертали на реєстрацію наступних реакцій (термін переважного використання з медичного словника з нормативної діяльності (MedDRA) вказаний у дужках) протягом перших 3 днів після ін'єкції (згідно з вимогами EMA NfG CPMP/BWP/214/96): - Ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм щонайменше 4 дні поспіль після ін'єкції - Екхімоз у місці ін'єкції (крововилив у місце ін'єкції) протягом 3 днів після ін'єкції - Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ (пірексія) протягом 24 годин або більше протягом 3 днів після ін'єкції - Нездужання протягом 3 днів після ін'єкції - Озноб протягом 3 днів після ін'єкції • Виникнення СНЯ (включаючи НЯОІ) з Д0 до кінця 6-місячного періоду спостереження за безпекою у всіх досліджуваних. Виникнення пов'язаних і летальних СНЯ від 6 до 12 місяців періоду спостереження за безпекою в підгрупі досліджуваних, які перебувають під наглядом. Примітка: наступні НЯОІ, які розглядалися як важливі медичні явища, повинні були розглядатися як СНЯ та повідомлятися Спонсору: анафілаксія, синдром Гійєна-Барре, енцефаліт/мієліт, неврит, фебрильні та нефебрильні судоми, тромбоцитопенія та васкуліт.
18. Статистичні методи	Аналіз первинних цілей <i>Первинний аналіз стабільної відповідності партій</i> Для кожної пари партій і для кожного штаму для порівняння поствакцинальних показників GMT між партіями був використаний метод тестування еквівалентності. Статистична методологія базувалася на використанні двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) з розподілом за віком для співвідношення поствакцинальних показників GMT між партіями. Стратифікований за віком ДІ був розрахований з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) Log₁₀-перетворених титрів. Вікова група (дорослі особи та особи літнього віку) була використана як стратифікаційний фактор у цій моделі. Еквівалентність між трьома партіями була доведена, якщо еквівалентність була продемонстрована для кожної пари партій і для кожного штаму (12 статистичних тестів). Для кожної пари

партій і для кожного штаму двосторонній 95 % ДІ повинен становити від 1/1,5 (0,667) до 1,5. Для основного аналізу була використана популяція для аналізу за протоколом (PPAS).

Було проведено аналіз чутливості з коригуванням за титрами НАІ перед вакцинацією.

Первинний аналіз щодо не меншої ефективності

Якщо було продемонстровано стабільну відповідність між партіями, імуногенність об'єднаних партій ЧПВ порівнювалася з імуногенністю ТПВ наступним чином: для кожного штаму А проводилося порівняння з об'єднаними групами ТПВ; а для кожного штаму В проводилося порівняння з ТПВ, що містить відповідний штаму В.

Для порівняння поствакцинальних показників GMT між групами для кожного штаму був використаний підхід, заснований на тестуванні не меншої ефективності. Статистична методологія базувалася на використанні двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) з розподілом за віком для співвідношення поствакцинальних показників GMT між групами ЧПВ та ТПВ. Стратифікований за віком ДІ був розрахований з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) Log_{10} -перетворених титрів. Вікова група (дорослі особи та особи літнього віку) була використана як стратифікаційний фактор у цій моделі.

Не менша ефективність була продемонстрована, якщо така не менша ефективність була продемонстрована для кожного штаму (4 статистичні тести). Для кожного штаму двосторонній 95 % ДІ повинен бути вище 1/1,5 (0,667).

Для основного аналізу була використана популяція для аналізу за протоколом (PPAS).

Було проведено аналіз чутливості з коригуванням за титрами НАІ перед вакцинацією.

Аналіз вторинних цілей

Аналіз переваги

Якщо було продемонстровано стабільну відповідність між партіями, імуногенність об'єднаних партій ЧПВ щодо кожного штаму В порівнювалася з імуногенністю ТПВ наступним чином: для кожного штаму В проводилося порівняння з ТПВ, яка не містить відповідного штаму В.

Для кожного штаму В і в кожній віковій групі був використаний підхід тестування на перевагу для порівняння поствакцинальних показників GMT між групами. Статистична методологія базувалася на використанні двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для співвідношення поствакцинальних показників GMT між групами ЧПВ та ТПВ. ДІ розраховували за допомогою звичайної апроксимації логарифмічно перетворених титрів.

Перевага була продемонстрована в цілому, якщо вона була продемонстрована для кожного штаму В і в кожній віковій групі (4 статистичні тести). Для кожного штаму двосторонній 95 % ДІ

	повинен бути вище 1. Для основного аналізу була використана популяція для повного аналізу (FAS). <i>Описовий аналіз імунної відповіді</i> Результати імуногенності були описані для кожного віку і кожної вакцинальної групи, партії ЧПВ були об'єднані. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. Крім того, всі параметри імуногенності, що використовуються для первинного та вторинного аналізів, були повністю описані для кожного віку та вакцинальної групи як у PPAS, так і у FAS. Були використані дані об'єднаних партій ЧПВ і об'єднаних груп ТПВ. Аналіз спостережувальних цілей Аналізи носили описовий характер. Основні параметри були описані з 95 % ДІ. Безпека Аналіз безпеки носив описовий характер. Результати безпеки були описані для кожного віку і кожної вакцинальної групи, партії ЧПВ були об'єднані. Основні параметри були описані з 95 % ДІ.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Серед дорослих осіб в дослідження загалом було включено більше жінок, ніж чоловіків: 57,6 % жінок і 42,4 % чоловіків. Подібний розподіл спостерігався у кожній вакцинальній групі. Середній вік (стандартне відхилення) у різних групах становив 39,7 ($\pm 13,0$) року, при цьому середній вік у кожній вакцинальній групі був однаковим. Більшість досліджуваних були європеоїдами. Серед осіб літнього віку частка жінок і чоловіків, включених в дослідження, була загалом однаковою: 50,3 % жінок і 49,7 % чоловіків. Подібний розподіл спостерігався у кожній вакцинальній групі. Середній вік у різних групах становив 69,5 ($\pm 6,05$) року, при цьому середній вік у кожній вакцинальній групі був однаковим. Більшість досліджуваних були європеоїдами.
20. Результати ефективності	Основні цілі • Стабільна відповідність між партіями була продемонстрована для кожного з 4 штамів і для кожної пари партій: еквівалентність між 3 партіями була продемонстрована як для кожної пари партій, так і для кожного штаму, з діапазоном загального двостороннього 95 % ДІ з розподілом за віком для співвідношення показників GMT між партіями у межах від 1/1,5 (0,667) до 1,5. • Були об'єднані партії ЧПВ, і для кожного із 4 штамів було продемонстровано не меншу ефективність: нижня межа двостороннього 95 % ДІ співвідношення показників GMT між групами (ЧПВ/ТПВ) з розподілом за віком було вище 1/1,5 (0,667). Вторинні цілі • Перевага об'єднаних партій ЧПВ порівняно з ТПВ була продемонстрована для обох штамів В в обох вікових групах

(дорослі особи та особи літнього віку): нижня межа двостороннього 95 % ДІ співвідношення показників GMT між групами (ЧПВ/ТПВ) була вище 1 для кожного штаму В і в кожній віковій групі.

Описовий аналіз імунної відповіді

Через двадцять один день після вакцинації:

- Для штаму А/Н1N1 показники були в межах аналогічних діапазонів в об'єднаній групі ЧПВ і в об'єднаній групі ТПВ у дорослих осіб. В об'єднаній групі ЧПВ у переважній більшості дорослих осіб (90,6 %) поствакцинальний титр був ≥ 160 , і у більшості осіб (60,7 %) – ≥ 640 . В об'єднаній групі ТПВ у переважній більшості осіб (89,2 %) поствакцинальний титр був ≥ 160 , і у більшості осіб (62,9 %) – ≥ 640 .

У досліджуваних літнього віку показники GMT, середнє геометричне співвідношення індивідуальних титрів (GMTR), рівень серопротекції та показники сероконверсії або значного збільшення були дещо нижчими в об'єднаній групі ЧПВ порівняно з об'єднаною групою ТПВ. В об'єднаній групі ЧПВ у переважній більшості осіб (90,6 %) поствакцинальний титр був ≥ 40 , і у більшості осіб (66,0 %) – ≥ 160 . В об'єднаній групі ТПВ у переважній більшості осіб (94,5 %) поствакцинальний титр був ≥ 40 , і у більшості осіб (71,3 %) – ≥ 160 .

- Що стосується штаму А/Н3N2, то у дорослих досліджуваних показники GMT і GMTR були значно нижчими в об'єднаній групі ЧПВ порівняно з об'єднаною групою ТПВ, а показники сероконверсії або значного збільшення були дещо нижчими в об'єднаній групі ЧПВ порівняно з об'єднаною групою ТПВ. В об'єднаній групі ЧПВ у переважній більшості дорослих осіб (95,3 %) поствакцинальний титр був ≥ 80 , і у більшості осіб (73,1 %) – ≥ 320 . В об'єднаній групі ТПВ у переважній більшості осіб (95,3 %) поствакцинальний титр був ≥ 80 , і у більшості осіб (77,7 %) – ≥ 320 .

У досліджуваних літнього віку показники були в межах аналогічних діапазонів у об'єднаній групі ЧПВ та у об'єднаній групі ТПВ. В об'єднаній групі ЧПВ у переважній більшості осіб (90,9 %) поствакцинальний титр був ≥ 80 , і у більшості осіб (62,9 %) – ≥ 320 . В об'єднаній групі ТПВ у переважній більшості осіб (94,2 %) поствакцинальний титр був ≥ 80 , і у більшості осіб (61,5 %) – ≥ 320 .

- Що стосується штаму В/Brisbane (лінія В/Victoria), показники були в межах аналогічних діапазонів в об'єднаній групі ЧПВ та в ТПВ1 і були вищими, ніж у групі ТПВ2, в обох вікових групах. У переважній більшості дорослих осіб (95,6 %) поствакцинальний титр був ≥ 160 , і у більшості осіб (62,0 %) – ≥ 640 в об'єднаній групі ЧПВ. В об'єднаній групі ТПВ у переважній більшості осіб (93,9 %) поствакцинальний титр був ≥ 80 , і у більшості осіб (60,4 %) – ≥ 320 .

У переважної більшості осіб літнього віку (90,3 %) поствакцинальний титр був ≥ 80 , і у більшості осіб (52,6 %) – ≥ 320 в об'єднаній групі ЧПВ. В об'єднаній групі ТПВ у переважної більшості осіб (90,5 %) поствакцинальний титр був ≥ 40 , і у більшості осіб (64,7 %) – ≥ 160 .

- Що стосується штаму B/Massachusetts (лінія B/Yamagata), показники GMTR та сероконверсії або значного збільшення були в межах подібних діапазонів в об'єднаній групі ЧПВ та групі ТПВ2 і були вищими, ніж у групі ТПВ1 в обох вікових групах. У переважної більшості дорослих осіб (95,9 %) поствакцинальний титр був ≥ 320 , і у більшості осіб (71,4 %) – ≥ 1280 в об'єднаній групі ЧПВ. В об'єднаній групі ТПВ у переважної більшості осіб (86,7 %) поствакцинальний титр був ≥ 320 , і у більшості осіб (56,1 %) – ≥ 1280 .

У переважної більшості осіб літнього віку (93,7 %) поствакцинальний титр був ≥ 160 , і у більшості осіб (59,0 %) – ≥ 640 в об'єднаній групі ЧПВ. В об'єднаній групі ТПВ у переважної більшості осіб (90,5 %) поствакцинальний титр був ≥ 160 , і у більшості осіб (71,6 %) – ≥ 320 .

- Загалом, показники GMT та GMTR були значно нижчими у осіб літнього віку, ніж у дорослих осіб.

Спостережувальні цілі

Оцінка персистенції імуногенності:

- Підгрупа досліджуваних, яка використовувалася для оцінки персистенції, була репрезентативною для всієї популяції з точки зору імуногенності. Дійсно, показники GMT на вихідному рівні і через 21 день після вакцинації були однаковими у цій підгрупі досліджуваних і у популяції в цілому.

- Аналіз персистенції антитіл продемонстрував:

- У всіх досліджуваних і для всіх штамів через 6 і 12 місяців поствакцинальні показники GMT в різних групах знизилися аналогічним чином на 45–63 % і на 47–73 % відповідно в порівнянні з показниками, що спостерігалися через 21 день після вакцинації. Однак показники GMT через 6 і 12 місяців після вакцинації залишалися вище вихідного рівня

- Щонайменше у 92,6 % дорослих осіб в об'єднаній групі ЧПВ і 90,9 % в об'єднаній групі ТПВ, ТПВ1 і ТПВ2 зберігалася серопротекція через 6 місяців після вакцинації

- Щонайменше у 91,4 % дорослих осіб в об'єднаній групі ЧПВ і 89,7 % в об'єднаній групі ТПВ, ТПВ1 і ТПВ2 зберігалася серопротекція через 12 місяців після вакцинації

- Щонайменше у 76,2 % осіб літнього віку в об'єднаній групі ЧПВ і 85,3 % в об'єднаній групі ТПВ, ТПВ1 і ТПВ2 зберігалася серопротекція через 6 місяців після вакцинації

- Щонайменше у 75,0 % осіб літнього віку в об'єднаній групі ЧПВ і 88,3 % в об'єднаній групі ТПВ, ТПВ1 і ТПВ2 зберігалася серопротекція через 12 місяців після вакцинації

	<i>Імуногенність на 21-й день оцінювали SN-методом</i> • Для всіх штамів та обох вікових груп вакцинація ЧПВ призвела до значного збільшення SN-титрів проти 4 штамів після вакцинації порівняно з титрами до вакцинації. Були отримані загалом подібні результати в групах ЧПВ і ТПВ для однакових штамів, за винятком A/H3N2 штаму у дорослих, коли поствакцинальні показники були дещо нижчими в групах ЧПВ порівняно з групами ТПВ, і для штаму B/Massachusetts, коли показники GMTR були дещо вищими в групах ЧПВ групи порівняно з групами ТПВ • У кожній віковій групі спостерігалось більше підвищення SN-титрів у групі ЧПВ порівняно з групами ТПВ з різними штамми В Додаткові аналізи продемонстрували вплив деяких факторів на імунну відповідь на ЧПВ, без ознак відмінної тенденції для ТПВ : • Відсоток раніше вакцинованих осіб збільшувався з віком. Через двадцять один день після вакцинації рівень GMT знижувався з віком. У осіб віком старше 80 років (47 осіб в об'єднаній групі ЧПВ) показники серопротекції на вихідному рівні варіювали від 63,8 % (A/H1N1) до 100 % (B/Massachusetts). Через двадцять один день після вакцинації показники серопротекції у цій віковій групі становили щонайменше 91,5 %. Частота сероконверсії або значного збільшення коливалася від 21,3 % (B/Brisbane) до 40,4 % (A/H3N2). Показники GMTR варіювали від 2,06 (95 % ДІ: 1,64; 2,58) для штаму B/Brisbane до 3,69 (95 % ДІ: 2,64; 5,16) для штаму A/H3N2 • У досліджуваних із групи ризику показники GMT збільшилися в об'єднаній групі ЧПВ і в об'єднаній групі ТПВ, ТПВ1 і ТПВ2 в обох вікових групах через 21 день після вакцинації. Показники GMTR, серопротекції, сероконверсії або значного збільшення були в межах аналогічних діапазонів в об'єднаній групі ЧПВ і в об'єднаній групі ТПВ, ТПВ1 і ТПВ2 для однакових штамів в обох вікових групах. Однак для різних штамів В у досліджуваних з групи ризику спостерігалася тенденція до вищої реакції у групі ЧПВ порівняно з групою ТПВ. Аналогічні результати спостерігалися у досліджуваних, які не належали до групи ризику.
21. Результати безпеки	Партії ЧПВ і обох ТПВ добре переносилися дорослими особами та особами літнього віку. Жодних проблем безпеки не спостерігалось, короткий виклад даних з безпеки наводиться нижче. • Частка досліджуваних в обох вікових групах, у яких виникало спонтанне НЯ негайного типу (протягом 30 хвилин після вакцинації) в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ, була дуже низькою (від 0 % до 0,4 %): у досліджуваних повідомлялося про циркуляторний колапс, біль у верхній частині живота або гематому в місці проколу судини.

• Протягом 7 днів після вакцинації у 58,1 % та 57,6 % досліджуваних повідомлялося принаймні про одну очікувану реакцію в місці ін'єкції в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно, а у 42,5 % та 40,6 % досліджуваних повідомлялося принаймні про одну очікувану системну реакцію в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно у дорослих осіб.

У осіб літнього віку про очікувані реакції повідомлялося рідше: у 27,7 % та 25,0 % досліджуваних повідомлялося принаймні про одну очікувану реакцію в місці ін'єкції в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно, а у 24,4 % та 23,9 % досліджуваних повідомлялося принаймні про одну очікувану системну реакцію в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно у осіб літнього віку.

У дорослих осіб найчастішими реакціями в місці ін'єкції були біль (54,7 % і 55,0 % досліджуваних в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно), потім еритема, ущільнення, набряк і синці. У осіб літнього віку найчастішими реакціями у місці ін'єкції були біль (23,0 % та 19,9 % досліджуваних в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно), потім еритема, набряк, ущільнення та синці в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ. Більшість реакцій у місці ін'єкції були 1-го ступеня інтенсивності.

У дорослих осіб в об'єднаній групі ЧПВ найчастішими системними реакціями були головний біль і міалгія (26,7 % і 26,3 % досліджуваних відповідно), потім нездужання, озноб і лихоманка. У об'єднаній групі ТПВ головний біль був найчастішою очікуваною системною реакцією (27,0 % досліджуваних), потім нездужання, міалгія, озноб та лихоманка. У осіб літнього віку найчастішими системними реакціями були головний біль (у 15,2 % та 12,0 % досліджуваних в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно), потім міалгія, нездужання, озноб та лихоманка в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ.

Більшість системних реакцій були 1-го ступеня інтенсивності. У дорослих осіб не було зареєстровано лихоманки 3-го ступеня; у осіб літнього віку лихоманка 3-го ступеня була зареєстрована у 2 досліджуваних в об'єднаній групі ЧПВ.

• Протягом 21 дня після вакцинації у 22,3 % та 19,1 % досліджуваних в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ повідомлялося принаймні про 1 спонтанне несерйозне НЯ відповідно, а у 6,6 % та 4,0 % досліджуваних повідомлялося принаймні про 1 спонтанну несерйозну небажану реакцію (НР) в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно у дорослих осіб.

Спонтанні несерйозні НЯ дещо рідше спостерігалися у осіб літнього віку: у 13,2 % та 16,3 % досліджуваних в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ повідомлялося принаймні про 1 спонтанне несерйозне НЯ відповідно, а у 2,8 % та 3,3 % досліджуваних повідомлялося принаймні про 1 спонтанну несерйозну небажану реакцію (НР) в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ відповідно у осіб літнього віку.

	Більшість спонтанних НЯ були несерйозними. Більшість спонтанних несерйозних НЯ носили системний характер. В об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ найчастіше повідомлялося про спонтанні несерйозні НЯ, що відносилися до класу систем органів (СОК) «Інфекції та інвазії»; про них повідомлялося у 11,0 % та 10,4 % дорослих осіб відповідно, а також у 4,3 % та 6,2 % осіб літнього віку відповідно. Більшість спонтанних несерйозних НЯ були 1-го і 2-го ступеня тяжкості. Про спонтанні несерйозні НЯ 3-го ступеня повідомлялося менше ніж у 2 % досліджуваних. • Протягом 3 днів після вакцинації найчастішою очікуваною реакцією з переліку ЕМА NfG було нездужання в об'єднаних групах ЧПВ та ТПВ (повідомлялося у 15,7 % і 16,2 % дорослих осіб відповідно і 8,3% і 8,0% осіб літнього віку відповідно). • Під час цього дослідження було зареєстровано 3 летальні випадки; всі вони сталися протягом 6 місяців після вакцинації: по 1 для кожної партії в групі ЧПВ. Жоден з цих летальних випадків не вважався дослідником та спонсором пов'язаним з вакцинацією. • Було зареєстровано загалом 13 випадків СНЯ протягом періоду дослідження Д0–Д21. Однак у 7 з цих випадків СНЯ не було точної дати початку, і в статистичному аналізі було прийнято вважати, що вони почалися відразу після вакцинації, навіть якщо насправді вони могли початися пізніше. На основі інформації про окремі дати початку, протягом періоду дослідження Д0–Д21 було зареєстровано загалом 6 СНЯ (включаючи 1 НЯОІ (судоми) у групі ЧПВ S4457): про 1 СНЯ повідомлялося у 1 (0,1 %) дорослої особи в об'єднаній групі ЧПВ, 3 СНЯ повідомлялося у 3 (1,1 %) дорослих осіб у об'єднаній групі ТПВ, та 2 СНЯ повідомлялося у 2 (0,2 %) осіб літнього віку у об'єднаній групі ЧПВ. • У ході дослідження було зареєстровано загалом 71 СНЯ (включаючи 3 випадки СНЯ після закінчення 6-місячного періоду, які не призвели до летального результату): 55 випадків СНЯ у групах ЧПВ та 16 випадків СНЯ у групах ТПВ. Жодне з цих СНЯ не вважалось дослідником та спонсором пов'язаним з вакцинацією. • Жодного НЯ, що могло призвести до припинення участі у дослідженні, не було зареєстровано. • У період від 6 до 12 місяців після вакцинації у досліджуваних зі спостережуваної підгрупи не було зареєстровано пов'язаних або летальних випадків СНЯ.
22. Висновок (заклучення)	У дорослих осіб та осіб літнього віку було продемонстровано, що 3 партії ЧПВ мають таку ж імуногенність, як і ліцензована протигрипозна вакцина ТПВ, і мають профіль безпеки, подібний до ТПВ. Крім того, 3 партії ЧПВ мали високу імуногенність проти штамів грипу В обох лініях при одночасному порівнянні з ТПВ. ЧПВ також індукувала імунну відповідь, яка тривала протягом 12 місяців.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

С. Л.

(підпис)



(П. І. Б.)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

Звіт про клінічне випробування № 9

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Імуногенність та безпека чотиривалентної протигрипозної вакцини (Ваксігріп Тетра®) у вагітних жінок. Кодовий номер випробування: GQM14.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	3 15 вересня 2017 року до 14 червня 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Фінляндія
9. Кількість досліджуваних	Запланована (до внесення поправок до протоколу): 729 досліджуваних Фактична: 346 досліджуваних (група ЧПВ: 230, група ТПВ: 116)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основні цілі Після закінчення періоду включення в дослідження було вирішено внести поправки до протоколу (Поправка до протоколу 2) і замінити первинні (не менша ефективність) і вторинні (перевага) цілі щодо імуногенності описом імунної відповіді, оскільки запланована спочатку кількість учасників не була досягнута (приблизно 50 % від цільового показника), і тому істотно знизилася загальна запланована потужність (приблизно 80 %). Імуногенність Описати імунну відповідь на вакцину Ваксігріп Тетра та Ваксігріп у вагітних жінок через 21 день після вакцинації. Безпека Описати профіль безпеки однієї дози вакцини Ваксігріп Тетра або Ваксігріп у вагітних жінок через 21 день після вакцинації. Вторинні цілі Імуногенність:

	Оцінити трансплацентарний перенос антитіл з пуповинної крові матері до новонародженого після введення однієї дози вакцини Ваксігрип Тетра або однієї дози вакцини Ваксігрип. Безпека Описовий аналіз профілю безпеки вакцини Ваксігрип Тетра та Ваксігрип у вагітних жінок і з точки зору перебігу пологів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження фази IV з маскуванням даних для дослідника за участю вагітних жінок у Фінляндії.
12. Основні критерії включення	1) Вік щонайменше 18 років на день включення. 2) Форма інформованої згоди була підписана та датована. 3) Досліджувана мала можливість відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження. 4) Покривається медичним страхуванням. 5) Вагітні жінки з розрахованим терміном вагітності від 20 до 32 тижнів.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний засіб: ліцензована Санофі Пастер чотиривалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) (Ваксігрип Тетра) для сезону грипу 2017–2018 рр. у північній півкулі (NH). Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з наступних штамів: • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-подібний вірус • A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-подібний вірус • B/Brisbane/60/2008-подібний вірус (лінія B/Victoria) • B/Phuket/3073/2013-подібний вірус (лінія B/Yamagata) відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського союзу (ЄС) для сезону грипу 2017–2018 рр. у північній півкулі (NH). Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Може містити слідові кількості компонентів курячих яєць (таких як овальбумін, курячий білок), слідові кількості неоміцину, формальдегіду та октоксинолу-9, які використовуються під час процесу виробництва. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Спосіб застосування: внутрішньом'язове (в/м) введення проводиться в дельтоподібний м'яз або підшкірно (п/ш)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний засіб: ліцензована Санофі Пастер тривалентна протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) для сезону грипу 2017–2018 рр. у північній півкулі (NH). Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з наступних штамів: • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-подібний вірус • A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-подібний вірус • B/Brisbane/60/2008-подібний вірус (лінія B/Victoria)

	відповідно до рекомендацій ВООЗ та ЄС щодо сезону грипу у північній півкулі (NH) 2017–2018 рр. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Може містити слідові кількості компонентів курячих яєць, таких як овальбумін (не більше 0,05 мкг на дозу). Ця вакцина не містить тіомерсалу. <u>Спосіб застосування:</u> внутрішньом'язове (в/м) введення проводиться в дельтоподібний м'яз або підшкірно (п/ш).
15. Супутня терапія	Лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати, були розподілені на дві категорії. Це такі категорії: • Категорія 1: жарознижуючі засоби, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди та інші імуномодулятори. <i>Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не реєструвалися.</i> • Категорія 2: будь-які вакцини, крім досліджуваної вакцини, імуноглобуліни, кров або препарати, отримані з крові, імуносупресивна терапія, антикоагулянти.
16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність Первинні кінцеві точки для опису імунної відповіді для кожного штаму базувалися на даних Д0 і Д21 (перелічені нижче): • Індивідуальні титри на Д0 і Д21 • Індивідуальне співвідношення титрів Д21/Д0 • Титр, що піддається визначенню: ≥ 10 (1/розведення (1/розв.)) на Д0 і Д21 • Титр ≥ 40 (1/розв.) на Д0 і Д21 • Сероконверсія або значне підвищення: сероконверсія: титр < 10 (1/розв.) на Д0 і титр після ін'єкції ≥ 40 (1/розв.) на Д21, або значне підвищення: титр ≥ 10 (1/розв.) на Д0 і ≥ 4-кратне збільшення титру після ін'єкції на Д21. Вторинною кінцевою точкою імуногенності для трансплацентарного перенесення антитіл було співвідношення середніх геометричних титрів інгібіторів гемаглютинації у немовлят і матерів на момент пологів. Також було проведено опис титрів у зразках крові матері та у пуповині під час пологів. Результати мали бути проаналізовані для немовлят, народжених принаймні через 2 тижні після вакцинації.
17. Критерії оцінки безпеки	Первинні кінцеві точки: • Виникнення спонтанних системних небажаних явищ (НЯ), про які повідомлялося протягом 30 хвилин після введення вакцини. • Виникнення очікуваних (попередньо внесених в щоденник досліджуваного та індивідуальну електронну реєстраційну карту (eCRF)) реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій у період з Д0 до Д7 після вакцинації. • Виникнення спонтанних несерйозних НЯ в період з Д0 до Д21 після вакцинації.

	• Виникнення СНЯ (НЯОІ) щонайменше до пологів. Примітка: наступні НЯОІ, які розглядалися як важливі медичні явища, повинні були розглядатися як СНЯ та повідомлятися Спонсору: анафілаксія, синдром Гійєна-Барре, енцефаліт/мієліт, неврит, фебрильні та нефебрильні судоми, тромбоцитопенія та васкуліт.
18. Статистичні методи	Жодна гіпотеза не перевірялася. Аналізи імуногенності та безпеки носили описовий характер. Що стосується основних параметрів, 95 % ДІ точкових оцінок були розраховані з використанням нормального наближення для кількісних даних і точного біноміального розподілу (метод Клоппера-Пірсона) для пропорцій.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік (стандартне відхилення) у двох групах становив 31,9 ($\pm 4,53$) року. Вихідні демографічні показники та анамнез щодо вакцинації проти грипу були подібними у вибірці для повного аналізу (FAS), PPAS та у вибірці для аналізу безпеки (SafAS).
20. Результати ефективності	На вихідному рівні більше 65 % досліджуваних мали титри ≥ 40 (1/розв.) проти всіх штамів в обох групах, за винятком A/H3N2, для якого показники GMT становили 39,6 (95 % ДІ: 32,2; 48,6) та 40,0 (95 % ДІ: 29,4; 54,5) відповідно для груп ЧПВ та ТПВ. Показники GMT для A/H1N1 та B/Phuket були вищими, ніж для двох інших штамів в обох групах, тоді як показники GMT для B/Brisbane були вищими, ніж для A/H3N2 в обох групах. Через двадцять один день після вакцинації показники GMT збільшилися в обох групах, більш ніж у 94 % досліджуваних титри були ≥ 40 (1/розв.) і більш ніж у 77 % досліджуваних титри були ≥ 160 (1/розв.) для всіх штамів. В обох групах показники GMT для A/H3N2 були нижчими, ніж для інших трьох штамів. Для всіх штамів показники GMT варіювали в однакових діапазонах в обох групах, за винятком B/Phuket, який є штамом В, доданим до вакцини ЧПВ. При пологах трансплацентарний перенос мав високий рівень, показники GMT у зразках з пуповинної крові були майже удвічі вищими порівняно з показниками GMT у зразках з материнської крові в обох групах для штаму A/H1N1 і вищими в 1,5-1,7 рази для штамів A/H3N2, B/Brisbane і B/Phuket.
21. Результати безпеки	Протягом 7 днів після вакцинації Повідомлень про будь-які НЯ негайного типу не надходило. Загалом у 93 % досліджуваних у групі ЧПВ та 92,2 % у групі ТПВ повідомлялося принаймні про одну очікувану реакцію. В обох групах найчастіше повідомлялося про біль в місці ін'єкції і головний біль. Повідомлялося про велику кількість очікуваних реакцій у місці ін'єкції у групі ЧПВ порівняно з ТПВ (90 % порівняно з 80,9 %) відповідно.

	Більшість реакцій у місці ін'єкції та системних реакцій були 1-го ступеня. Протягом 21 днів після вакцинації Загалом у 55,2 % досліджуваних у групі ЧПВ та 52,6 % досліджуваних у групі ТПВ повідомлялося принаймні про одну спонтанну небажану реакцію (НР). Загалом у 12,6 % досліджуваних у групі ЧПВ (14,7 % досліджуваних у групі ТПВ) повідомлялося принаймні про одну пов'язану спонтанну небажану реакцію (НР). Два випадки СНЯ (0,9 %) були зареєстровані у 2 досліджуваних з групи ЧПВ і не розглядалися як пов'язані з вакциною. Повідомлень про будь-які НЯОІ, НЯ, що призводять до переривання і летального випадку, не надходило. Протягом усього дослідження У жінок: 49 випадків СНЯ, про 30 випадків СНЯ повідомлялося у 26 досліджуваних у групі ЧПВ, про 19 випадків СНЯ повідомлялося у 18 досліджуваних у групі ТПВ. Жоден з випадків не розглядався як пов'язаний з досліджуваними вакцинами. У немовлят: 39 випадків СНЯ, про 21 випадок СНЯ повідомлялося у 20 дітей у групі ЧПВ, тоді як про 18 випадків СНЯ повідомлялося у 16 дітей у групі ТПВ. Жоден з випадків не розглядався як пов'язаний з досліджуваними вакцинами. Середній вік і середній термін вагітності на вихідному рівні у досліджуваних обох груп були однаковими. Результати вагітності та пологів У всіх досліджуваних пологи відбулися принаймні через 2 тижні після вакцинації. Загалом народилося 350 немовлят (231 немовля в групі ЧПВ та 119 немовлят у групі ТПВ). У 342 досліджуваних народилася 1 дитина, в той час як у 4 досліджуваних народилися близнюки (1 досліджувана в групі ЧПВ і 3 досліджувані в групі ТПВ). Результати пологів (щодо статі, оцінки за шкалою Апгар, методу пологів, тижнів вагітності, ваги, зросту, вроджених аномалій) були збалансовані між двома групами. Більшість дітей народилися вагінальним шляхом порівняно з кесаревим розтином (83,4 % проти 16,6 %) в обох групах. В обох групах народилася дещо більша кількість немовлят чоловічої статі порівняно з немовлятами жіночої статі (52,6 % проти 47,4 %) відповідно. У групі ЧПВ народилося шість дітей з вродженими аномаліями, тоді як у групі ТПВ народилося 5 дітей з вродженими аномаліями.
22. Висновок (заключення)	Чотиривалентні та тривалентні протигрипозні вакцини, формули NH 2017–2018, індукують сильну імунну відповідь проти всіх штамів, що містяться у вакцинах, з точки зору показників GMT, співвідношення середніх геометричних титрів (GMTR), незважаючи на високий рівень антитіл перед вакцинацією. Обидві вакцини добре переносяться вагітними жінками, вакцинованими у другому або третьому триместрі вагітності.

Профіль безпеки ЧПВ подібний до профілю безпеки ТПВ і відповідає відомим профілям безпеки таких вакцин.

Як було відзначено в інших дослідженнях, спостерігався певний рівень перехресної реактивності між двома лініями В.

Рівень трансплацентарного переносу антитіл, за визначенням рівнів у материнських зразках та у зразках пуповинної крові, був майже удвічі вищим в обох групах для штаму A/H1N1 і вищим в 1,5-1,7 рази для штамів A/H3N2, B/Brisbane і B/Phuket, що свідчить про пасивну імунізацію немовлят у групах ЧПВ і ТПВ. Ці дані в обох групах підтверджують вже відомі дані про пасивну імунізацію після введенні вакцини ТПВ жінкам у другому та третьому триместрі вагітності в дослідженнях, проведених у Малі, Непалі та Південній Африці.

Отже, дані про безпеку та імуногенність, отримані в цьому описовому дослідженні, обґрунтовують екстраполяцію даних, отриманих при введенні ТПВ на ЧПВ.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

С. Л.
(підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ З
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 10

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Імуногенність та безпека інактивованої протигрипозної спліт-вакцини, що не містить тіомерсалу. Кодований номер випробування: GRT47.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	3 15 грудня 2000 року до 6 лютого 2001 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 242 досліджуваних (по 121 у групі кожної вакцини). Фактична: 242 досліджуваних (120 досліджуваних були вакциновані протигрипозною вакциною, що не містить тіомерсалу, 122 досліджуваних були вакциновані вакциною, що містить тіомерсал).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основні цілі Перевірити відповідність принаймні одному з трьох критеріїв європейських рекомендацій щодо імуногенності (рівень сероконверсії або значне збільшення > 30 %, або підвищення показників GMT > 2, або відсоткова частка серопротекції після вакцинації > 60 %) для трьох штамів протигрипозної вакцини, що не містить тіомерсалу, і вакцини, що містить тіомерсал, при застосуванні дорослим особам віком від 60 до 85 років включно. Вторинні цілі - Оцінити безпеку протигрипозної вакцини, що не містить тіомерсалу, та протигрипозної вакцини, що містить тіомерсал, через 18–21 день після ін'єкції при застосуванні дорослим особам віком від 60 до 85 років включно. - Порівняти імуногенність з точки зору поствакцинальних показників GMT (антитіл до гемаглютиніну) через 18–21 день після введення однієї дози протигрипозної вакцини, що не містить

	тіомерсалу, і однієї дози протигрипозної вакцини, що містить тіомерсал, дорослим особам віком від 60 до 85 років включно.
11. Дизайн клінічного випробування	Подвійне сліпе порівняльне контрольоване рандомізоване дослідження за участю 2 досліджуваних груп з рандомізованим призначенням та введенням вакцини: - Група А (експериментальна): досліджувані, вакциновані протигрипозною вакциною, що не містить тіомерсалу, - Група В (контрольна): досліджувані, вакциновані протигрипозною вакциною, що містить тіомерсал.
12. Основні критерії включення	1) Досліджуваний віком від 60 до 85 років включно. 2) Стан здоров'я, що дозволяє вакцинацію. 3) Досліджуваний погоджується з обмеженнями, пов'язаними з випробуванням (доступність протягом 21 дня). 4) Підписана форма інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний засіб: інактивована протигрипозна вакцина, що не містить тіомерсалу, з розщепленням октоксинолом-9: - A/Moscow/10/99 (H3N2)-аналогічний штам: A/Panama/2007/99, 15 мкг гемаглютиніну - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-аналогічний штам: A/New Caledonia/20/99 (IVR-116), 15 мкг гемаглютиніну - B/Beijing/184/93-аналогічний штам: B/Yamanashi/166/98, 15 мкг гемаглютиніну - Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди неоміцину. <u>Доза:</u> 0,5 мл/доза. <u>Спосіб введення:</u> внутрішньом'язово (в/м), в дельтоподібний м'яз
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний засіб: інактивована протигрипозна вакцина, що містить тіомерсал, з розщепленням октоксинолом-9: - A/Moscow/10/99 (H3N2)-аналогічний штам: A/Panama/2007/99, 15 мкг гемаглютиніну - A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-аналогічний штам: A/New Caledonia/20/99 (IVR-116), 15 мкг гемаглютиніну - B/Beijing/184/93-аналогічний штам: B/Yamanashi/166/98, 15 мкг гемаглютиніну - Тіомерсал 44 мкг - Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл <u>Доза:</u> 0,5 мл/доза <u>Спосіб застосування:</u> внутрішньом'язове (в/м) введення проводиться в дельтоподібний м'яз або підшкірно (п/ш).
15. Супутня терапія	Якщо при включенні досліджуваний приймав будь-які лікарські засоби зі знеболюючими, жарознижувальними, протизапальними властивостями, то дослідник вказував інформацію в індивідуальній реєстраційній карті (CRF). Дослідник реєстрував застосування методів лікування всіх інтеркурентних захворювань або небажаних явищ в період від

	В№1 до В№2 (з дня вакцинації до 18-21-го дня після вакцинації) в CRF. Кортикостероїди, що вводяться перорально або внутрішньовенно, імуноглобуліни, вакцини або імунодепресивні препарати були заборонені протягом усього періоду дослідження. Проте, якщо таке лікування було призначено в період від В№1 до В№2, воно мало бути зареєстровано в CRF. Будь-які місцеві методи лікування не реєструвалися.
16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність Основні критерії Гуморальну відповідь на 3 штами вакцини (антитіла до гемаглютиніну) оцінювали через 18-21 день після вакцинації обома вакцинами. Були розраховані наступні параметри та їх 95 % довірчі інтервали: 1. Середнє геометричне значення анти-НА титрів (GMT) до вакцинації (Д0) і після вакцинації (Д18–Д21). 2. Співвідношення середніх геометричних індивідуальних титрів (GMTR) після вакцинації (Д18–Д21) до титрів до вакцинації. 3. Частка досліджуваних із сероконверсією або зі значним підвищенням титрів. 4. Рівень сероконверсії (частка досліджуваних, у яких титри до вакцинації, які були <10 (1/розв.) (початково серонегативні досліджувані), підвищуються до > 40 (1/розв.) після вакцинації, титри виражаються як величина, зворотна розведенню). 5. Значне збільшення титрів (частка досліджуваних з титрами > 10 (1/розв.) до вакцинації (початково серопозитивні досліджувані) і принаймні 4-кратним збільшенням порівняно з титрами до вакцинації) після вакцинації. 6. Рівень серопротекції (частка досліджуваних з титром > 40 (1/розв.)) на Д0 та (Д18–Д21). Вторинні критерії Порівнювалися поствакцинальні показники GMT (антигемаглютинінові антитіла для трьох штамів) протигрипозної вакцини, що не містить тіомерсалу, і протигрипозної вакцини, що містить тіомерсал.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища були класифіковані відповідно до їх характеру, тяжкості, зв'язку з вакцинацією (для системних явищ), часу виникнення, тривалості та вжитих заходів. Були використані наступні критерії для аналізу безпеки: 1. Кількість і відсоткова частка досліджуваних, у яких протягом 30 хвилин після введення вакцини спостерігалася принаймні одна реакція негайного типу. 2. Кількість і відсоткова частка досліджуваних, у яких протягом 18–21 дня після введення вакцини спостерігалася принаймні одна місцева реакція.

	3. Кількість і відсоткова частка досліджуваних, у яких протягом 18–21 дня після введення вакцини спостерігалось принаймні одне системне явище. 4. Кількість і відсоткова частка досліджуваних, у яких протягом 18–21 дня після введення вакцини спостерігалось принаймні одне серйозне небажане явище.																
18. Статистичні методи	Основною метою був порівняльний опис імуногенності обох вакцин для кожного штаму з урахуванням критеріїв імуногенності, визначених європейськими рекомендаціями. Жодні гіпотези не перевірялися. Для кожного зразка визначали два незалежних значення титру. Було використано середнє геометричне значення цих двох величин. Що стосується вторинних критеріїв імуногенності, то для порівняння поствакцинальних показників GMT обох груп вакцин для кожного штаму (A/H3N2, A/H1N1 і B/Yamanashi) на (Д18–Д21) був використаний метод визначення не меншої ефективності. Статистична методологія базувалася на використанні 90 % двосторонніх довірчих інтервалів різниці показників GMT ($\text{Log}(\text{GMT}_{\text{ref}\{i\}}) - \text{Log}(\text{GMT}_{\text{test}\{i\}})$). Для кожного штаму, якщо весь довірчий інтервал не перевищував 0,301, то вакцина, що не містить тіомерсалу, вважалася клінічно не менш ефективною відносно вакцини, що містить тіомерсал. Глобальні гіпотези були сформульовані наступним чином: H_{0g}: принаймні один H_{0i} не був відбракований, тобто вакцина проти грипу, що не містить тіомерсалу, не виявилася не менш ефективною принаймні для одного штаму з точки зору показників GMT на (Д18–Д21). H_{1g}: для кожного з трьох штамів H_{0i} був відбракований, тобто вакцина проти грипу, що не містить тіомерсалу, виявилася не менш ефективною порівняно з вакциною проти грипу, що містить тіомерсал, для трьох штамів з точки зору показників GMT на (Д18–Д21). Що стосується цілі щодо безпеки, то жодна гіпотеза не перевірялася. Для підтвердження висновків щодо безпеки були розраховані описові статистичні дані.																
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Характеристики популяції, відібраної для участі у дослідженні та включеної до вибірки повного аналізу, узагальнені в таблиці 1 нижче. Таблиця 1. Демографічні характеристики досліджуваної популяції. <table><tr><td>Рандомізована група</td><td>Група А</td><td>Група В</td><td>Усього</td></tr><tr><td>Кількість досліджуваних у вибірці</td><td>120</td><td>122</td><td>242</td></tr><tr><td>Вік (роки)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення</td><td>70,4$\pm$6,6</td><td>68,8$\pm$6,1</td><td>69,6$\pm$6,4</td></tr></table>	Рандомізована група	Група А	Група В	Усього	Кількість досліджуваних у вибірці	120	122	242	Вік (роки)				Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення	70,4 $\pm$ 6,6	68,8 $\pm$ 6,1	69,6 $\pm$ 6,4
Рандомізована група	Група А	Група В	Усього														
Кількість досліджуваних у вибірці	120	122	242														
Вік (роки)																	
Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення	70,4 $\pm$ 6,6	68,8 $\pm$ 6,1	69,6 $\pm$ 6,4														

	<table><tr><td>(Мінімум; максимум)</td><td>(59–85)</td><td>(60–84)</td><td>(59–85)</td></tr><tr><td>Пол (n %)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Жіночий</td><td>69 (57,5%)</td><td>61 (50%)</td><td>130 (53,7%)</td></tr><tr><td>Чоловічий</td><td>51 (42,5%)</td><td>61 (50%)</td><td>112 (46,3%)</td></tr></table>	(Мінімум; максимум)	(59–85)	(60–84)	(59–85)	Пол (n %)				Жіночий	69 (57,5%)	61 (50%)	130 (53,7%)	Чоловічий	51 (42,5%)	61 (50%)	112 (46,3%)
(Мінімум; максимум)	(59–85)	(60–84)	(59–85)														
Пол (n %)																	
Жіночий	69 (57,5%)	61 (50%)	130 (53,7%)														
Чоловічий	51 (42,5%)	61 (50%)	112 (46,3%)														
20. Результати ефективності	Імуногенність: гуморальна реакція на три штами вакцини Усього 110 досліджуваних з групи А та 114 з групи В були включені в аналіз імуногенності штамів A/New Caledonia та B/Yamanashi відповідно до протоколу. Для штаму A/Panama аналіз відповідно до протоколу включав 109 досліджуваних з групи А та 114 з групи В. Для всіх трьох штамів і обох вакцин була підтверджена відповідність принаймні одній європейській рекомендації. Аналогічні результати були отримані для вибірки повного аналізу. Імуногенність: порівняння поствакцинальних показників GMT При аналізі відповідно до протоколу нульова гіпотеза була відкинута для кожного з трьох штамів з точки зору поствакцинальних показників GMT. Тому можна вважати, що протигрипозна вакцина, що не містить тіомерсалу, спричиняє не меншу гуморальну реакцію порівняно з вакциною, що містить тіомерсал, з похибкою типу 1 на рівні 5 %. З похибкою типу 1 на рівні 2,5% аналіз призводить до такого ж самого висновку, а загальна потужність, пов'язана з цим, становить 77 %. Аналогічні результати були отримані для вибірки повного аналізу.																
21. Результати безпеки	Серйозні небажані явища У трьох досліджуваних, 2 (1,7 %) з групи А і 1 (0,8 %) з групи В, протягом досліджуваного періоду спостереження повідомлялося про серйозні небажані явища. Один досліджуваний (група А) був госпіталізований з приводу кишкової непрохідності і повторно госпіталізований через 10 днів з приводу перитоніту і сепсису. Один досліджуваний (група А) був госпіталізований через захворювання очей. Один досліджуваний (група В) був госпіталізований для хірургічного втручання. Жодне з цих явищ не було оцінено дослідником як пов'язане з вакцинацією. Реакції негайного типу У двох досліджуваних з групи А (1,7 %) та у 5 з групи В (4,1 %) спостерігалася принаймні одна реакція негайного типу протягом 30 хвилин після вакцинації. У групі А реакції негайного типу включали синці діаметром 3,5 см (максимальна інтенсивність), що тривало 17 днів; ущільнення, набряк і синці (все у одного пацієнта) діаметром 2, 2 і 3 см відповідно (максимальна інтенсивність). Ці явища тривали 5, 3 і 12 днів відповідно. У групі В реакціями негайного типу були легкий біль у місці ін'єкції, який тривав 2 дні; почервоніння діаметром 5 см, 1,5 см та																

4,5 см (максимальна інтенсивність), яке тривало 7, 1 та 6 днів відповідно.

У одного досліджуваного з групи В під час першого взяття крові спостерігався вазовагальний епізод помірного ступеня. Дослідник оцінив цей епізод як не пов'язаний з вакцинацією.

Реакції відповідно до рекомендацій Європейської комісії

Реакції відповідно до рекомендацій Європейської комісії наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Кількість і процентна частка досліджуваних, у яких протягом 3 днів після вакцинації спостерігалася принаймні одна реакція відповідно до рекомендацій Європейської комісії

Група введення	Група А		Група В	
	п	%	п	%
Н вакцинованих	120	100,0	122	100,0
Місцеве ущільнення > 5 см протягом > 3 днів	0	0	2	1,6
Місцеві синці	4	3,3	7	5,7
Лихоманка (температура у порожнині рота > 38 °C) протягом > 24 годин	0	0	1	0,8
Нездужання	5	4,2	10	8,2
Озноб	2	1,7	2	1,6

Місцеві та системні реакції, що виникають між Д0 і Д3

Загалом у 46 досліджуваних (38,3 %) з групи А і у 58 (47,5 %) з групи В протягом трьох днів після вакцинації спостерігалася відповідно 88 і 125 місцевих реакцій (включаючи місцеві реакції негайного типу).

Загалом у 29 досліджуваних (24,2 %) з групи А і у 44 (36,1 %) з групи В спостерігалася 53 та 83 системних явища (включаючи системні явища негайного типу) відповідно протягом трьох днів після вакцинації. За оцінками дослідника, серед цих явищ, 49 явищ у групі А та 72 у групі В, що спостерігалися у 26 (21,7 %) та 37 (30,3 %) досліджуваних відповідно, були пов'язані з вакцинацією.

Найчастішими місцевими реакціями, про які повідомлялося протягом трьох днів після вакцинації, були почервоніння, біль і ущільнення (які спостерігалися відповідно у 26/46, 19/26 і 18/26 досліджуваних, які мали принаймні одну місцеву реакцію в групі А, і у 33/58, 28/58 і 26/58 досліджуваних в групі В).

Найчастішими системними реакціями, про які повідомлялося протягом трьох днів після вакцинації, були головний біль і астенія в групі А (відповідно у 14/26 і 9/26 досліджуваних, у яких спостерігалася принаймні одна системна реакція) і астенія, головний біль і міалгія в групі В (відповідно у 14/37, 12/37 і 11/37 досліджуваних, у яких спостерігалася принаймні одна системна реакція). Реакції були загалом легкої або помірної інтенсивності.

	з'являлися загалом протягом одного дня після вакцинації і зникали протягом трьох днів після вакцинації. Місцеві та системні явища, що виникали між Д4 та візитом №02 У п'яти досліджуваних (2 у групі А та 3 у групі В) спостерігалася локальна реакція між Д4 та Д21: - у групі А: ущільнення 0,5 см в діаметрі, почервоніння 5 см в діаметрі, - у групі В: легкий свербіж (у 2 досліджуваних) і легкий набряк. Усі ці явища з'явилися на Д4 і тривали 1 день, за винятком випадку свербіння, який тривав 2 дні. Двадцять дев'ять досліджуваних з групи А (24,2 %) та 34 (27,9 %) з групи В мали 43 та 58 системних явищ відповідно між Д4 та Д21. Серед цих досліджуваних сім (5,8 %) з групи А та 6 (4,9 %) з групи В мали 9 та 6 системних явищ відповідно, які, на думку дослідника, могли бути пов'язані з вакциною: - У групі А: кон'юнктивіт, астения, безсоння, головний біль, міалгія, болі в шиї і плечах, інфекція горла. Ці реакції з'явилися між днем 4 та днем 10 і тривали від 1 до 4 днів, за винятком епізоду кон'юнктивіту, який тривав 20 днів. - У групі В: міалгія, нездужання, головний біль, артралгія, запаморочення. Ці реакції з'явилися між днем 4 та днем 7 і тривали від 1 до 2 днів.
22. Висновок (заклучення)	Протигрипозна вакцина, що не містить тіомерсалу, і вакцина, що містить тіомерсал, відповідають рекомендаціям Європейської комісії. Протигрипозна вакцина, що не містить тіомерсалу, як визначено, має не меншу імуногенність, ніж ліцензована протигрипозна вакцина, що містить тіомерсал. Більше того, профіль безпеки обох вакцин, як визначено, є задовільним.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

(підпис)
(І.П.Б.)



Звіт про клінічне випробування № 11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека вакцини Ваксігріп у пацієнтів з atopічною бронхіальною астмою. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження. Кодовий номер випробування: GRT66.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	3 15 жовтня 2004 року до 12 січня 2005 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Польща
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 300 досліджуваних. Фактична: 291 досліджуваний (група А: 145, група В: 146)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Оцінити безпеку вакцини Ваксігріп® у пацієнтів з atopічною бронхіальною астмою щодо загострення бронхіальної астми. Вторинні цілі Оцінити безпеку вакцини Ваксігріп® у пацієнтів з atopічною бронхіальною астмою щодо місцевих та системних реакцій.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження за участю дорослих пацієнтів з atopічною бронхіальною астмою. Графік вакцинації: Група А (Ваксігріп®/плацебо): ін'єкція вакцини Ваксігріп® під час візиту 01 (В01) з подальшою ін'єкцією плацебо через 14 днів (В02) Група В (плацебо/Ваксігріп®): ін'єкція плацебо під час візиту В01 з подальшою ін'єкцією вакцини Ваксігріп® через 14 днів (В02)
12. Основні критерії включення	1) Пацієнт з atopічною бронхіальною астмою, старше 18 років і молодше 65 років:

	• Наявність постійних симптомів (bronхіальна обструкція, кашель, задишка) в анамнезі пацієнта та тривалість астми не менше 12 місяців. • Позитивний спірометричний тест на оборотність (зміна об'єму форсованого видиху за першу секунду на $\geq 12\%$ (ΔFEV_1) і ≥ 200 мл після інгаляції 200–400 мкг сальбутамолу) в анамнезі пацієнта з бронхіальною астмою або/та позитивний тест на провокацію метахоліном або гістаміном ($PC_{20} FEV_1 \leq 8$ мг/мл) в анамнезі пацієнта з бронхіальною астмою. • Зв'язок експозиції алергену із симптомами астми (наявність або загострення), а також позитивні результати прик-тестів принаймні на один з наступних алергенів: кліщі, пилок, коти, цвіль та/або специфічні імуноглобуліни E (IgE) до кліщів, пилку, котів, цвілі в сироватці крові. 2) Пацієнт був належним чином проінформований про дослідження та підписав форму інформованої згоди із зазначенням дати до початку першого втручання у дослідженні. 3) Пацієнт в змозі виконувати умови дослідження і здатний розуміти вимоги щодо щоденника та заповнювати його. 4) Пацієнт не планує покидати місце проведення дослідження до кінця періоду спостереження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний засіб: Ваксігріп®: інактивована протигрипозна спліт-вакцина, штами 2004/2005 pp.: A/New Caledonia/20/99 (IVR-116) (H1N1) – 15 мкг A/Wyoming/3/2003 (X-147) (H3N2) – 15 мкг B/Jiangsu/10/2003 – 15 мкг <u>Доза:</u> 0,5 мл на одну дозу. <u>Спосіб введення:</u> внутрішньом'язово (в/м), в дельтоподібний м'яз
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольний засіб: плацебо. <u>Доза:</u> 0,5 мл на одну дозу. <u>Спосіб введення:</u> внутрішньом'язово (в/м), в дельтоподібний м'яз
15. Супутня терапія	Терапевтичні заходи, що застосовувалися для лікування небажаних місцевих або системних реакцій, і будь-які зміни в терапії астми реєструвалися пацієнтами у щоденнику. У випадку СНЯ всі призначені лікарські засоби (включаючи місцеве лікування, лікування травами, гомеопатію та фізіотерапію) були внесені до форми звіту про СНЯ та до індивідуальної реєстраційної карти (CRF). Профілактичне застосування жарознижуючих і анальгетиків було заборонено протягом чотирьох годин до і семи днів після ін'єкції. Їх терапевтичне застосування було дозволено.
16. Критерії оцінки ефективності	У ході даного дослідження імуногенність і ефективність не оцінювалися.
17. Критерії оцінки безпеки	• Частота виникнення симптомів загострення бронхіальної астми протягом 14 днів після ін'єкції.

	• Частота місцевих та/або системних явищ протягом 30 хвилин після ін'єкції. • Частота очікуваних і спонтанних місцевих реакцій, що виникли протягом 8 днів після ін'єкції. • Частота очікуваних і спонтанних системних реакцій, що виникли протягом 8 днів після ін'єкції. • Частота спонтанних місцевих і системних явищ, що виникли в період між Д8 і наступним візитом. • Виникнення серйозних небажаних явищ (будь-коли в ході дослідження).
18. Статистичні методи	Використовували методи описової статистики. Для експериментального порівняння випадків загострення астми спочатку були валідовані перехресні гіпотези з використанням тесту на залишковий ефект. Потім була розрахована різниця у відсотках між обома групами з відповідним точним довірчим інтервалом (ДІ) 95 % для різниці парних даних.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнтами, включеними у дослідження, були переважно жінки ($n = 185$, 63,6 %) віком від 18 до 64 років (середнє значення $\pm$ СВ: $41,5 \pm 12,4$ року). Демографічні та вихідні характеристики включених в дослідження пацієнтів в обох досліджуваних групах були однорідними.
20. Результати ефективності	Не застосовується.
21. Результати безпеки	Основні критерії оцінки: загострення бронхіальної астми Протягом 14 днів після ін'єкції відсоток пацієнтів, у яких спостерігався принаймні один симптом загострення (28,3 % та 25,5 % у групах вакцини Ваксігріп® і плацебо відповідно), перевищив очікуваний відсоток (тобто 5 %) і був однаковим в обох групах. Більш того, відсоток пацієнтів принаймні з одним легким симптомом загострення був однаковим в обох групах. Відсоток пацієнтів, у яких спостерігався хоча б один тяжкий симптом загострення, мав тенденцію до більших значень у групі вакцини Ваксігріп®, ніж у групі плацебо. Між групами не спостерігалось явних відмінностей у характері, інтенсивності (з точки зору кількості симптомів на пацієнта та кількості епізодів на симптом) та тривалості симптомів загострення: (а) в обох групах тяжким симптомом загострення завжди було різке зниження максимальної швидкості видиху (PEF) ($PEF < 60\%$ від найкращого індивідуального показника PEF), а симптомами легкого загострення було в основному помірне зниження PEF ($PEF = 60-80\%$ від найкращого індивідуального показника PEF); (b) середня кількість симптомів загострення на одного пацієнта була подібною у групах плацебо ($1,4 \pm 0,7$) і вакцини Ваксігріп® ($1,3 \pm 0,7$); (c) максимальна

кількість епізодів на один симптом загострення була однаковою в обох групах, тобто три епізоди; (d) середня тривалість симптомів легкого загострення була однаковою у групах плацебо ($4,6 \pm 3,4$ дня) та вакцини Ваксігрип® ($4,2 \pm 3,7$ дня).

З іншого боку, спостерігалася тенденція до більшої кількості епізодів для кожного симптому важкого загострення у групі плацебо, ніж у групі вакцини Ваксігрип® ($2,3 \pm 1,0$ проти $1,7 \pm 0,7$), а тривалість симптомів важкого загострення була дещо більшою у групі плацебо, ніж у групі вакцини Ваксігрип® ($4,3 \pm 0,3$ проти $2,6 \pm 1,7$ дня).

Статистично значущої взаємодії між вакцинальною групою та періодом ($p = 0,3979$), а також статистично значущого вакцинального ефекту ($p = 0,3973$) не спостерігалось. Різниця між двома групами у відсотковому співвідношенні пацієнтів, у яких спостерігався принаймні один симптом загострення (Ваксігрип® мінус плацебо: 2,8 % (2,5; 3,1)), була нижче клінічної межі для відсутності переваги вакцини Ваксігрип®, тобто 5 %. Навпаки, спостерігався значний ефект періоду ($p = 0,0135$): у 90 (31,5 %) пацієнтів після 1-ї ін'єкції спостерігався принаймні один симптом загострення порівняно з 64 (22,4 %) після 2-ї ін'єкції, незалежно від порядку введення препаратів.

Вторинні критерії оцінки: місцеві та системні небажані явища (НЯ)

Небажані явища негайного типу

У 3 пацієнтів повідомлялося про три очікувані місцеві реакції негайного типу протягом 30 хвилин після ін'єкції плацебо (один випадок почервоніння в місці ін'єкції помірної інтенсивності та два випадки болю в місці ін'єкції легкої інтенсивності). Про інші місцеві або системні НЯ негайного типу не повідомлялося.

Очікувані місцеві небажані явища протягом 8 днів після ін'єкції

У наступній таблиці наведені дані про кількість і відсоткове співвідношення досліджуваних, у яких протягом 8 днів після ін'єкції спостерігалася принаймні одна очікувана місцева реакція, з розподілом по групах вакцин (вибірка для аналізу). Усі очікувані місцеві НЯ, що виникли протягом 8 днів після ін'єкції, вважалися пов'язаними з ін'єкцією, тобто місцевими реакціями.

	ГРУПА ВАКЦИНИ			
	Плацебо (N=286)		Ваксігрип (N=286)	
	n	%	n	%
БУДЬ-ЯКА ОЧІКУВАНА МІСЦЕВА РЕАКЦІЯ	55	19,2	193	67,5
Біль	33	11,5	149	52,1
Почервоніння	9	3,1	112	39,2
Ущільнення	7	2,4	93	32,5
Набряк	3	1,0	67	23,4
Синець	7	2,4	22	7,7

Свербіж	18	6,3	73	25,5
---------	----	-----	----	------

Відсоток пацієнтів, у яких спостерігалася принаймні одна очікувана місцева реакція, був вищим у групі вакцини Ваксігріп[®], ніж у групі плацебо. Однак в обох групах біль була найчастіше повідомлюваною очікуваною місцевою реакцією. В обох групах очікувані місцеві реакції зазвичай виникали протягом трьох днів після ін'єкції і зникали протягом 8 днів або швидше. У двох пацієнтів спостерігалася одна очікувана місцева реакція, яка тривала до наступного візиту: у одного пацієнта після ін'єкції вакцини Ваксігріп[®] спостерігалася почервоніння у місці ін'єкції легкої інтенсивності, а у іншого пацієнта після ін'єкції плацебо спостерігався свербіж у місці ін'єкції середньої інтенсивності. В обох групах очікувані місцеві реакції зазвичай були легкої або помірної інтенсивності. Однак у 36 (12,6 %) пацієнтів після ін'єкції вакцини Ваксігріп[®] спостерігалася принаймні одна тяжка очікувана місцева реакція, порівняно з 2 (0,7 %) пацієнтами після ін'єкції плацебо. Почервоніння, набряк або ущільнення були найчастіше повідомлюваними тяжкими очікуваними місцевими реакціями у групі вакцини Ваксігріп[®].

Очікувані системні небажані явища протягом 8 днів після ін'єкції

Загалом у 184 (64,3 %) і 154 (53,8 %) пацієнтів в групі вакцини Ваксігріп[®] і плацебо відповідно спостерігалася принаймні одне очікуване системне НЯ. В обох групах астенія, про яку принаймні один раз повідомлялося у 140 (49,0 %) та 111 (38,8 %) пацієнтів відповідно, була найчастіше повідомлюваним очікуваним системним НЯ. Очікувані системні НЯ зазвичай виникали протягом трьох днів після ін'єкції і тривали менше чотирьох днів. Більшість очікуваних системних НЯ, що виникали протягом 8 днів після ін'єкції, вважалися пов'язаними із введенням вакцини, тобто очікуваними системними реакціями.

У наступній таблиці наведені дані про кількість і відсоткове співвідношення досліджуваних, у яких протягом 8 днів після ін'єкції спостерігалася принаймні одна очікувана системна реакція, з розподілом по групах вакцин (вибірка для аналізу).

	ГРУПА ВАКЦИНИ			
	Плацебо (N=286)		Ваксігріп (N=286)	
	n	%	n	%
БУДЬ-ЯКА ОЧІКУВАНА МІСЦЕВА РЕАКЦІЯ	128	44,8	162	56,6
Лихоманка (пахвова температура > 37,1 °C)	13	4,5	17	5,9
Астенія	97	33,9	124	43,4
Головний біль	73	25,5	89	31,1
Артралгія	41	14,3	56	19,6
Міалгія	52	18,2	58	20,3
Озноб	26	9,1	31	10,8

Посилене потовиділення	49	17,1	61	21,3
Нездужання	78	27,3	102	35,7

Відсоток пацієнтів, у яких спостерігалася принаймні одна очікувана системна реакція, був дещо вищим у групі вакцини Ваксігріп[®], ніж у групі плацебо. Однак в обох групах астенія була найчастіше повідомлюваною очікуваною системною реакцією. Після ін'єкцій вакцини Ваксігріп[®] і плацебо у двох пацієнтів спостерігалися дві очікувані системні реакції (один випадок астенії і один випадок артралгії) і у одного пацієнта спостерігалася сім очікуваних системних реакцій (артралгія, астенія, головний біль, нездужання, міалгія, озноб і посилене потовиділення) відповідно, які тривали до наступного візиту. В обох групах очікувані місцеві реакції зазвичай були легкої або помірної інтенсивності. Однак у 9 (3,1 %) та 10 (3,5 %) пацієнтів у групі вакцини Ваксігріп[®] і плацебо відповідно спостерігалася принаймні одна тяжка очікувана системна реакція. Пацієнти з тяжкими очікуваними системними реакціями після ін'єкції вакцини Ваксігріп[®] зазвичай відчували тяжке нездужання (у 5 (1,7 %) пацієнтів), тоді як пацієнти з тяжкими очікуваними системними реакціями після ін'єкції плацебо зазвичай відчували сильний головний біль і нездужання (кожна реакція у 6 (2,1 %) пацієнтів).

Спонтанні небажані явища в період між ін'єкцією і наступним візитом

У 2 пацієнтів повідомлялося про одне спонтанне місцеве НЯ між ін'єкцією та наступним візитом (випадок почервоніння помірної інтенсивності після ін'єкції вакцини Ваксігріп[®] і випадок локалізованої шкірної реакції легкої інтенсивності після ін'єкції плацебо). Жодне з цих НЯ, на думку дослідника, не було пов'язане з ін'єкцією.

Між ін'єкцією і подальшим візитом у 37 (12,9 %) пацієнтів з групи вакцини Ваксігріп[®] і у 31 (10,8 %) пацієнта із групи плацебо спостерігалася принаймні одне спонтанне системне НЯ. Кількість та відсоток пацієнтів, у яких спостерігалася принаймні одна спонтанна системна реакція (пов'язане явище), були однаковими у групах вакцини Ваксігріп[®] плацебо, тобто 14 (4,9 %) пацієнтів. Спонтанними системними реакціями були зазвичай системні розлади та ускладнення у місці введення (повідомлювані у 5 (1,7 %) пацієнтів) або дихальні, торакальні та медіастинальні розлади (повідомлювані у 4 (1,4 %) пацієнтів) у групі вакцини Ваксігріп[®], а також інфекції та інвазії (повідомлювані у 8 (2,8 %) пацієнтів) або дихальні, торакальні та медіастинальні розлади (повідомлювані у 6 (2,1 %) пацієнтів) у групі плацебо. Підвищення температури тіла (повідомлюване у 3 (1,0 %) пацієнтів) було найчастішою спонтанною системною реакцією після ін'єкції вакцини Ваксігріп[®], тоді як кашель (повідомлюваний у 3 (1,0 %) пацієнтів) був найчастішою

	спонтанною системною реакцією після ін'єкції плацебо. У 1 пацієнта з групи вакцини Ваксігрип® повідомлялося про запаморочення легкої інтенсивності, а у 3 пацієнтів з групи плацебо відповідно повідомлялося про помірний кашель, легкий риніт і перитонзиллярний абсцес легкого ступеня, які тривали до наступного візиту. Спонтанні системні реакції завжди були легкої або помірної інтенсивності, за винятком двох пацієнтів, у яких відповідно повідомлялося про тяжку нудоту і блювання, а також про тяжку астено після ін'єкції вакцини Ваксігрип®. Серйозні небажані явища (СНЯ) Протягом усього періоду дослідження у двох пацієнтів спостерігалися СНЯ. У одного пацієнта на 3-й день після ін'єкції плацебо розвинулася бронхопневмонія (нездужання, кашель, гнійна мокрота, бронхопневмонія в лівій нижній частці), що потребувала госпіталізації. Це явище тривало 12 днів і, на думку дослідника, можливо, було пов'язане із введенням плацебо. Це не призвело до передчасного припинення участі у дослідженні. У іншого пацієнта спостерігався гострий поствакцинальний синдром (лихоманка, астено, головний біль, артралгія, міалгія, озноб, посилене потовиділення, нездужання, запаморочення, слабкість), що потребував відвідування лікаря і медикаментозного лікування. Це явище виникло в день введення плацебо (астено) і тривало 12 днів (астено). Дослідник вважав це безумовно пов'язаним з ін'єкцією плацебо, що призвело до передчасного припинення участі в дослідженні.
22. Висновок (заклучення)	- Введення формули 2004/2005 протигрипозної вакцини Санофі Пастер (Ваксігрип®) пацієнтам з atopічною бронхіальною астмою не викликало загострення бронхіальної астми. - Частота місцевих та системних реакцій після введення вакцини Ваксігрип® підтвердила переносимість досліджуваної вакцини у пацієнтів з atopічною бронхіальною астмою. Реакції, про які повідомлялося в ході дослідження, зазвичай були легкими або помірними транзиторними місцевими та системними реакціями.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

(підпис)



Звіт про клінічне випробування № 12

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Імуногенність та безпека чотиривалентної протигрипозної вакцини, що вводилася внутрішньом'язово дітям та підліткам на Тайвані Кодований номер випробування: GQM09
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого візиту першого досліджуваного: 18 жовтня 2013 р. Дата останнього візиту останнього досліджуваного: 10 грудня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Тайвань
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 100 Фактична: 100
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	- Описати імуногенність сезонної формули ЧПВ (інактивована спліт-вакцина) 2013–2014 рр. для північної півкулі. - Описати безпеку сезонної формули ЧПВ (інактивована спліт-вакцина) 2013–2014 рр. для північної півкулі.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове неконтрольоване дослідження. Усього в дослідженні взяли участь 100 осіб віком від 9 до 17 років. Усі досліджувані були вакциновані однією дозою чотиривалентної протигрипозної вакцини (ЧПВ) (інактивована спліт-вакцина), формула 2013–2014 рр. для північної півкулі, внутрішньом'язово (в/м) або глибоко підшкірно (п/ш). Імуногенність оцінювали на вихідному рівні (день 0 (Д0)) і через 21 день після ін'єкції (Д21). Пацієнти перебували під наглядом щодо безпеки протягом 21 дня ($\pm$ 3 дні) після ін'єкції.
12. Основні критерії включення	Досліджуваний повинен був відповідати усім наступним критеріям, щоб мати можливість бути включеним у дослідження: - Вік від 9 до 17 років на день включення - Форма згоди (ФЗ) та/або форма інформованої згоди (ФІЗ) були підписані та датовані досліджуваним відповідно до вимог

	кожного центру, а ФІЗ була підписана та датована батьками або іншими законними представниками та незалежним свідком у відповідних випадках 3) Досліджуваний та батьки/законні представники можуть відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Чотиривалентна протигрипозна вакцина (ЧПВ) (інактивована спліт-вакцина), формула NH (північна півкуля) 2013–2014. Форма випуску: суспензія для ін'єкцій Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з наступних штамів: • A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-подібний вірус • Вірус А (H3N2), антигенно подібний до вірусу-прототипу A/Texas/50/2012, що розмножується в клітинах • B/Massachusetts/2/2012-подібний вірус (лінія Yamagata) • B/Brisbane/60/2008-подібний вірус (лінія Victoria) відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Європейського союзу (ЄС) на сезон грипу 2013–2014 рр. для NH (північної півкулі). Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксину-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Спосіб застосування: внутрішньом'язове введення проводиться в дельтоподібний м'яз або глибоко п/ш Номер партії: S4443F02
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Жарознижуючі препарати, анальгетики, НПЗП, кортикостероїди та інші імуномодулятори
16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність оцінювали до і через 21 день після введення ЧПВ з використанням методу інгібування гемаглютинації (НАІ). Для кожного вакцинного штаму титри антитіл до гемаглютиніну (НА) виражали у вигляді титрів НАІ, отриманих двічі у кожен момент часу, D0 та D21. Вторинними похідними кінцевими точками були наступні: • Індивідуальне середнє геометричне (GM) значення отриманих титрів на D0 і D21 • Індивідуальне співвідношення титрів D21/D0 • Титр, що піддається визначенню: титр ≥ 10 (1/розведення (1/розв.)) на D0 і D21 • Статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розв.) на D0 і D21 • Сероконверсія або значне збільшення • Сероконверсія: титр < 10 (1/розв.) на D0 і титр після ін'єкції ≥ 40 (1/розв.) на D21, або

	Значне збільшення: титр ≥ 10 (1/розв.) на Д0 і ≥ 4-кратне збільшення титрів після ін'єкції на Д21 Ці кінцеві точки включали параметри, визначені в Примітках до керівництва (NfG) Комітету з лікарських засобів для клінічного використання (CHMP) CPMP/BWP/214/96.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку описували у всіх пацієнтів протягом 21 дня після ін'єкції сезонної формули ЧПВ (інактивована спліт-вакцина) 2013–2014 рр. для NH (північної півкулі). - Реєстрували наступні реакції протягом перших 3 днів після вакцинації (згідно з визначенням CHMP NfG CPMP/BWP/214/96): - Ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм, що зберігається щонайменше 4 дні поспіль - Синці в місці ін'єкції - Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ протягом 24 годин або довше - Нездужання - Озноб - Виникнення спонтанних системних небажаних явищ (НЯ), про які повідомлялося протягом 30 хвилин після введення вакцини - Виникнення очікуваних (попередньо занесених в щоденник досліджуваного і електронну індивідуальну реєстраційну картку (eCRF)) реакцій в місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після введення вакцини - Виникнення спонтанних НЯ з Д0 до Д21 - Виникнення серйозних небажаних явищ (СНЯ) і небажаних явищ, що представляють особливий інтерес (НЯОІ), в період від візиту 1 до візиту 2. Залежно від різновиду, кінцеві точки, які реєструвалися або були похідними, могли включати: характер (термін переважного використання Медичного словника з нормативної діяльності (MedDRA)), час до виникнення, тривалість/кількість днів, інтенсивність, зв'язок з вакциною, чи призвело це НЯ до дострокового припинення участі у дослідженні, серйозність або наслідки. Примітка: наступні НЯОІ, які розглядалися як важливі медичні явища, повинні були розглядатися як СНЯ та повідомлятися Спонсору: анафілаксія, синдром Гієна-Барре, енцефаліт/мієліт, неврит, фебрильні та нефебрильні судоми, тромбоцитопенія та васкуліт.
18. Статистичні методи	Жодні гіпотези не перевірялися. Аналізи імуногенності та безпеки носили описовий характер. Основні параметри були представлені з їх 95 % довірчими інтервалами (ДІ). Розрахунок 95 % ДІ був проведений наступним чином: звичайний метод приближеного розрахунку GM титрів (GMT) і відношень GM титрів

	• точний біноміальний розподіл для відсотків (метод Клоппера-Пірсона) Розрахунок розміру вибірки: Обсяг вибірки був встановлений як 100 досліджуваних. Було встановлено, що такий розмір вибірки забезпечує прийнятний рівень точності оцінок, відповідних кінцевим точкам. Цей розмір вибірки також відповідає вимозі до мінімальної кількості (50 досліджуваних), зазначеній у CHMP NfG (CPMP/BWP/214/96). Очікувалося, що кількість досліджуваних, які вийдуть з дослідження, складе 10 %; таким чином, передбачалося, що 90 досліджуваних будуть придатні до оцінювання. При такому розмірі вибірки оцінка імуногенності в процентному відношенні у досліджуваних мала діапазон 95 % ДІ менше 22%. Крім того, обсяг вибірки 100 вакцинованих досліджуваних дозволяв з імовірністю 0,95 виявити НЯ з частотою 3 %.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Серед 100 досліджуваних 54,0 % були чоловічої статі, а 46,0 % – жіночої статі. Середній вік досліджуваних становив 13,4 (СВ 2,9) року. Усі досліджувані були азійського походження.
20. Результати ефективності	Результати імуногенності: <u>Перед вакцинацією (Д0)</u> У всіх досліджуваних (100 %) на вихідному рівні були придані для визначення титри антитіл (≥ 10 (1/розв.)) до штаму A/California/7/2009 (H1N1). Для штамів A/Texas/50/2012 (H3N2), B/Massachusetts/2/2012 і B/Brisbane/60/2008, від 96,0 % до 98,0 % досліджуваних мали придані для визначення титри антитіл (≥ 10 (1/розв.)) на вихідному рівні. Показники GMT дорівнювали 257 (95 % ДІ: 204; 324) для штаму A/California/7/2009 (H1N1), 382 (95 % ДІ: 301; 484) для штаму A/Texas/50/2012 (H3N2), 497 (95 % ДІ: 366; 674) для штаму B/Massachusetts/2/2012 та 186 (95 % ДІ: 139; 250) для штаму B/Brisbane/60/2008. Показники серопротекції (порогове значення 1:40) дорівнювали 95,0 % (95 % ДІ: 88,7 %; 98,4 %) для штаму A/California/7/2009 (H1N1), 97,0 % (95 % ДІ: 91,5 %; 99,4 %) для штаму A/Texas/50/2012 (H3N2), 94,0 % (95 % ДІ: 87,4 %; 97,8 %) для штаму B/Massachusetts/2/2012 і 85,0 % (95 % ДІ: 76,5 %; 91,4 %) для штаму B/Brisbane/60/2008. <u>Після вакцинації (Д21)</u> Показники GMT дорівнювали 589 (95 % ДІ: 498; 697) для штаму A/California/7/2009 (H1N1), 782 (95 % ДІ: 649; 944) для штаму A/Texas/50/2012 (H3N2), 1654 (95 % ДІ: 1352; 2024) для штаму B/Massachusetts/2/2012 та 856 (95 % ДІ: 702; 1045) для штаму B/Brisbane/60/2008. Показники GMTR дорівнювали 2,29 (95 % ДІ: 1,93; 2,71) для штаму A/California/7/2009 (H1N1), 2,05 (95 % ДІ: 1,76; 2,39) для

штаму A/Texas/50/2012 (H3N2), 3,33 (95 % ДІ: 2,57; 4,31) для штаму B/Massachusetts/2/2012 та 4,59 (95 % ДІ: 3,63; 5,81) для штаму B/Brisbane/60/2008.

Частота сероконверсії або значного збільшення становила 24,0 % (95 % ДІ: 16,0 %; 33,6) для штаму A/California/7/2009 (H1N1), 20,0 % (95 % ДІ: 12,7 %; 29,2 %) для штаму A/Texas/50/2012 (H3N2), 39,0 % (95 % ДІ: 29,4 %; 49,3 %) для штаму B/Massachusetts/2/2012 та 48,0 % (95 % ДІ: 37,9 %; 58,2 %) для штаму B/Brisbane/60/2008.

Показники серопротекції (порогове значення 1:40) порівнювали 100 % (95 % ДІ: 96,4 %; 100,0 %) для штаму A/California/7/2009 (H1N1), 99,0 % (95 % ДІ: 94,6 %; 100,0 %) для штаму A/Texas/50/2012 (H3N2), 100 % (95 % ДІ: 96,4 %; 100,0 %) для штаму B/Massachusetts/2/2012 і 100 % (95 % ДІ: 96,4 %; 100,0 %) для штаму B/Brisbane/60/2008.

Додаткові аналізи

На вихідному рівні,

- Для штамів A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) і B/Brisbane/60/2008 показники GMT, як правило, були дещо нижчими у раніше не вакцинованих досліджуваних порівняно з раніше вакцинованими досліджуваними. Для штаму B/Massachusetts/2/2012 показники GMT були нижчими у раніше не вакцинованих досліджуваних порівняно з раніше вакцинованими досліджуваними. Найвищі показники GMT спостерігалися для двох нових штамів у формулі вакцини 2013–2014 (A/Texas/50/2012 (H3N2) і B/Massachusetts/2/2012) як у раніше не вакцинованих, так і у раніше вакцинованих досліджуваних.

- Високі показники серопротекції (порогове значення 1:40) спостерігалися для кожного штаму як у раніше не вакцинованих, так і у раніше вакцинованих досліджуваних.

- Для штамів A/California/7/2009 (H1N1) та B/Massachusetts/2/2012 показники GMT були вищими в центрі 002, ніж у центрі 001. Для штамів A/Texas/50/2012 (H3N2) та B/Brisbane/60/2008 показники GMT були нижчими в центрі 002, ніж у центрі 001.

- Високі показники серопротекції (порогове значення 1:40) спостерігалися для кожного штаму в обох центрах.

Після вакцинації,

- Для кожного з 4 штамів не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках GMT у раніше не вакцинованих досліджуваних порівняно з раніше вакцинованими досліджуваними, з тенденцією до підвищення показників GMT у раніше не вакцинованих досліджуваних, за винятком штаму B/Massachusetts/2/2012.

- Усі досліджувані, крім одного, мали серопротекцію щодо вакцинальних штамів (один раніше не вакцинований

	досліджуваний не мав серопротекції щодо штаму A/Texas/50/2012 (H3N2)). • Як загальна тенденція, показники GMTR і сероконверсії або значного збільшення, як правило, були дещо вищими у раніше не вакцинованих досліджуваних для кожного штаму. • Для штамів A/California/7/2009 (H1N1) та B/Massachusetts/2/2012 показники GMT були вищими в центрі 002, ніж у центрі 001. Для штамів A/Texas/50/2012 (H3N2) та B/Brisbane/60/2008 показники GMT були нижчими в центрі 002, ніж у центрі 001. • Як загальна тенденція, показники GMTR та сероконверсії або значного збільшення, як правило, були дещо вищими в центрі 001, ніж у центрі 002 для кожного штаму.
21. Результати безпеки	ЧПВ добре переносилася: протягом 21 дня після ін'єкції вакцини у жодного з досліджуваних не спостерігалось жодного спонтанного НЯ негайного типу, жодної спонтанної НР, жодного НЯ, що призвело до припинення участі у дослідженні, жодного летального випадку або нелетального СНЯ. Протягом 3 днів після введення вакцини у 15,0 % досліджуваних спостерігалася принаймні одна реакція, зазначена в рекомендаціях CHMP NFG. У жодного з досліджуваних не спостерігалось ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм протягом принаймні 4 днів поспіль або підвищення температури $> 38^{\circ}\text{C}$ (пірексія) протягом принаймні однієї доби. Протягом 7 днів після ін'єкції вакцини про очікувані реакції в місці ін'єкції повідомлялося у 57,0 % досліджуваних. Найчастішою очікуваною реакцією в місці ін'єкції був біль (про нього повідомлялося у 56,0 % досліджуваних). Більшість реакцій на місці ін'єкції були 1-го ступеня; жодна з них не була 3-го ступеня. Протягом 7 днів після ін'єкції вакцини про очікувані системні реакції повідомлялося у 48,0 % досліджуваних. Найчастішою очікуваною системною реакцією була міалгія (про неї повідомлялося у 45,0 % досліджуваних). Лихоманки не було у жодного досліджуваного. Більшість системних реакцій були 1-го ступеня. У одного досліджуваного повідомлялося про міалгію 3-го ступеня і нездужання 3-го ступеня: обидва явища 3-го ступеня виникли через 5 днів після ін'єкції вакцини і тривали 1 добу. Медикаментозного лікування даного досліджуваного не проводилося. Протягом 21 дня після ін'єкції вакцини у 17,0 % досліджуваних повідомлялося про 20 спонтанних несерйозних НЯ. Не було зареєстровано жодного випадку НЯ 3-го ступеня. Найчастішими НЯ були назофарингіт (про який повідомлялося у 10,0 % досліджуваних; 1-го ступеня (6,0 %) та 2-го ступеня (4,0 %)), діарея (про яку повідомлялося у 2,0 % досліджуваних) та кашель (про який повідомлялося у 2,0 % досліджуваних). Під час

	дослідження не було зареєстровано жодної спонтанної несерйозної НР.
22. Висновок (заклучення)	Протигрипозна вакцина (ЧПВ), формула для північної півкулі (NH) 2013–2014 рр., добре переносилася дітьми та підлітками. Крім того, після однієї ін'єкції ЧПВ була індукована імунна відповідь, незважаючи на дуже високі рівні антитіл перед вакцинацією, що впливало на абсолютні параметри поствакцинальної реакції.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

С. Л.
(підпис)
КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 13

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Імуногенність та безпека інактивованої протигрипозної спліт-вакцини у дітей з групи високого ризику та здорових дітей віком від 3 до 8 років Кодований номер випробування: GRT52
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	5 вересня 2001 року – 12 грудня 2001 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція та Бельгія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 180 дітей: 60 в групі А (діти з групи високого ризику), 60 в групі В (діти з групи високого ризику), 60 в групі С (здорові діти). Фактична: 76 дітей; 28 у групі А, 21 у групі В, 27 у групі С. Подальше спостереження за станом однієї дитини у групі С було неможливим. Усі інші завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Оцінити імунну відповідь на інактивовану протигрипозну спліт-вакцину через 30 днів після останньої вакцинації у дітей з групи високого ризику та здорових дітей віком від 3 до 8 років. Вторинні цілі - Оцінювати безпеку протягом 30 днів після кожної ін'єкції інактивованої протигрипозної спліт-вакцини у дітей з групи високого ризику та здорових дітей віком від 3 до 8 років. - Оцінити відповідність протигрипозної вакцини принаймні одному з трьох критеріїв імуногенності, визначених Європейськими рекомендаціями для дорослих віком від 18 до 60 років (показники сероконверсії або значне збільшення > 40 %, або збільшення GMT > 2,5, або відсоток поствакцинальної серопротекції > 70 %) для трьох штамів, через 30 днів після останньої вакцинації у дітей з групи високого ризику та здорових дітей віком від 3 до 8 років.

	Жодні гіпотези не перевірялися.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите неконтрольоване непорівняльне багатоцентрове дослідження фази II з прямою індивідуальною користю та з трьома досліджуваними групами: Групи А і В склалися з дітей з групи високого ризику відповідно до попереднього статусу імунізації: група А: діти з групи високого ризику, раніше вакциновані проти грипу група В: діти з групи високого ризику, яким ніколи не проводилася вакцинація проти грипу Група С складалася зі здорових дітей, яким ніколи не проводилася вакцинація проти грипу Група А: схема одноразового введення: одна доза вакцини під час В№01 (Д0). Два зразки крові (під час В№01 і В№02 (через 30 днів після вакцинації)). Групи В і С: схема введення двох доз: одна доза вакцини вводиться під час В№01 (Д0) і ще одна – під час В№02 (Д30). Два зразки крові (під час В№01 і В№03 (через 30 днів після другої вакцинації)).
12. Основні критерії включення	1. Форма інформованої згоди, підписана батьками або законним представником дитини та дослідником до початку першого медичного втручання у дослідженні. 2. Діти обох статей віком від 3 до 8 років (напередодні дев'ятого дня народження). 3. Батьки мають змогу заповнювати щоденник. 4. Батьки приймають обмеження, пов'язані з дослідженням (мають бути доступними протягом 30 або 60 днів).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Інактивована протигрипозна спліт-вакцина (розщеплення октоксиналом-9), формула 2001–2002: - A/New Caledonia/20/99 (H1N1) - аналогічний штаб: A/New Caledonia/20/99, 15 нг гемаглютиніну - A/Moscow/10/99 (H3N2) - аналогічний штаб: A/Panama/2007/99, 15 нг гемаглютиніну - B/Sichuan/379/99 - аналогічний штаб: B/Johannesburg/5/99, 15 нг гемаглютиніну. - Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди неоміцину та формальдегіду. Форма випуску: рідкий розчин, попередньо наповнений шприц Доза: 0,5 мл/доза Спосіб введення: внутрішньом'язова ін'єкція в дельтоподібний м'яз Номер партії: U0672-1
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає

15. Супутня терапія	Імуноглобуліни або вакцини були заборонені протягом усього періоду дослідження. Дослідник реєстрував застосування незаборонених або заборонених методів лікування всіх інтеркурентних захворювань або небажаних явищ протягом усього періоду дослідження в індивідуальній реєстраційній карті (ІРК), включаючи анальгетики/жарознижуючі препарати, антибіотики, кортикостероїди тощо.
16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність Гуморальну відповідь на три вакцинних штами (антитіла до гемаглютиніну, НА) оцінювали під час В№01 та В№02 для групи А і під час В№01 та В№03 для груп В і С. Були розраховані наступні параметри та їх 95 % довірчі інтервали: 1. Середнє геометричне значення титрів анти-НА антитіл (GMT) до вакцинації (Д0) і через 30 днів після останньої вакцинації. 2. Співвідношення середніх геометричних титрів окремих антитіл (GMTR) після кожної вакцинації порівняно з титрами до вакцинації (Д30/Д0 для групи А і Д60/Д0 для груп В і С). 3. Показники серопротекції (частка досліджуваних з титром ≥ 40 (1/розв.)) на Д0 та через 30 днів після останньої вакцинації. 4. Показники сероконверсії (частка досліджуваних з підвищенням рівня антитіл з < 10 (1/розв.) до вакцинації (початково серонегативні досліджувані) до ≥ 40 (1/розв.) через 30 днів після останньої вакцинації). 5. Значне підвищення титрів (частка досліджуваних з титрами перед вакцинацією ≥ 10 (1/розв.) (початково серопозитивні досліджувані) та принаймні з 4-кратним підвищенням титрів порівняно з титрами перед вакцинацією) через 30 днів після останньої вакцинації. 6. Частка досліджуваних із сероконверсією або значним підвищенням титрів через 30 днів після останньої вакцинації. (з титрами, вираженими як величина, зворотна розведенню) Оцінювали відповідність протигрипозної вакцини принаймні одному з трьох критеріїв імуногенності, визначених Європейськими рекомендаціями для дорослих віком від 18 до 60 років (показники сероконверсії або значне збільшення > 40 %, або збільшення GMT $> 2,5$, або відсоток поствакцинальної серопротекції > 70 %) для трьох штамів, через 30 днів після останньої вакцинації.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища були класифіковані відповідно до їх характеру, тяжкості, зв'язку з вакцинацією (для системних явищ), часу виникнення, тривалості та вжитих заходів. Були використані наступні критерії для аналізу безпеки:

	1. Кількість і відсоткова частка досліджуваних, у яких протягом 30 хвилин після введення вакцини спостерігалася принаймні одне явище негайного типу. 2. Кількість і відсоткова частка досліджуваних, у яких протягом періоду спостереження виникла принаймні одна місцева реакція. 3. Кількість і відсоткова частка досліджуваних, у яких протягом періоду спостереження виникло принаймні одне системне явище. 4. Кількість і відсоткова частка досліджуваних, у яких протягом періоду спостереження виникло принаймні одне серйозне небажане явище.
18. Статистичні методи	Імуногенність: Усі змінні були описані за допомогою звичайного описового статистичного аналізу. 95 % довірчі інтервали розраховували наступним чином: - звичайний метод приближеного розрахунку середніх геометричних титрів (GMT та GMTR), - точний біноміальний розподіл (метод Клоппера-Пірсона). Безпека: Безпека була описана за допомогою звичайного описового статистичного аналізу. Розмір вибірки був визначений відповідно до європейських рекомендацій.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: чоловіча – 43 (56,6 %), жіноча – 33 (43,4 %) Вік (років, середнє значення +/- стандартне відхилення): 5,4 +/- 1,71
20. Результати ефективності	З 20 центрів, спочатку запланованих за протоколом (19 французьких центрів та 1 бельгійський центр), лише 13 змогли взяти участь у дослідженні через труднощі, що виникли при наборі дітей, особливо протягом дозволеного короткого періоду часу між включенням у дослідження та початком сезону грипу. Таким чином, запланований обсяг вибірки з 180 дітей з групи високого ризику (по 60 на групу) не був досягнутий: в результаті було включено в цілому 76 дітей віком від 3 до 8 років, 28 дітей з групи високого ризику, які раніше були вакциновані проти грипу, отримали одну ін'єкцію вакцини (група А), 21 дитина з групи високого ризику, які ніколи не були вакциновані проти грипу, отримали дві ін'єкції (група В), а також 27 здорових дітей, які ніколи не були вакциновані проти грипу, отримали дві ін'єкції (група С). Подальше спостереження за станом однієї дитини у групі С було неможливим. У шістнадцяти досліджуваних були відхилення від протоколу. Оскільки аналіз був описовим, усі вони були включені в аналіз імуногенності та безпеки. Загальна імунна відповідь, що спостерігалася для трьох вакцинних штамів, була задовільною. Однак, враховуючи невелику кількість включених досліджуваних (28 у групі А, 21 у

	групі В та 27 у групі С), не можна зробити висновків щодо критеріїв імуногенності ЕМЕА (встановлених для досліджуваних віком від 18 до 60 років), оскільки для можливості проведення аналізу результатів принаймні 50 досліджуваних мали бути включені до кожної групи. У дітей з групи високого ризику, які раніше були вакциновані проти грипу та отримали одну ін'єкцію вакцини (група А), у 21, 26 та 20 досліджуваних з 28 учасників дослідження спостерігалась серопротекція щодо штамів А/Н1N1, А/Н3N2 та В/через 30 днів після вакцинації відповідно. Що стосується рівня серопротекції, то число досліджуваних, у яких спостерігалась сероконверсія або значне підвищення титрів, дорівнювало 15, 4 і 18 осіб. У дітей з групи високого ризику, які раніше не були вакциновані проти грипу та отримали дві ін'єкції з інтервалом у 30 днів (група В), у 20, 20 та 14 досліджуваних з 21 учасника дослідження спостерігалась серопротекція щодо штамів А/Н1N1, А/Н3N2 та В/відповідно через 30 днів після другої вакцинації. Що стосується рівня серопротекції, то число досліджуваних, у яких спостерігалась сероконверсія або значне підвищення титрів, дорівнювало 20, 8, і 13 осіб. У здорових дітей, які раніше не були вакциновані проти грипу та отримали дві ін'єкції з інтервалом у 30 днів (група С), у 26, 26, та 22 досліджуваних з 26 проаналізованих учасників дослідження спостерігалась серопротекція щодо штамів А/Н1N1, А/Н3N2 та В/відповідно через 30 днів після другої вакцинації. Що стосується рівня серопротекції, то число досліджуваних, у яких спостерігалась сероконверсія або значне підвищення титрів, дорівнювало 26, 21, і 22 особи.
21. Результати безпеки	Що стосується оцінки безпеки, то після другої ін'єкції вакцини в групі А було зареєстровано одне серйозне небажане явище — черепно-мозкова травма в результаті падіння з втратою свідомості. Це явище була оцінена дослідником як не пов'язане з вакцинацією. Протягом 30 хвилин після введення вакцини в групах А і В були зареєстровані дві місцеві реакції негайного типу (біль і почервоніння). Також були зареєстровані реакції, перераховані в європейських рекомендаціях: 4 синця в місці ін'єкції легкого ступеня і 7 випадків підвищення ректальної температури $\geq 38^{\circ}\text{C}$ протягом ≥ 24 годин. Місцеві реакції сповільненого типу спостерігалися у 15 досліджуваних групи А протягом трьох днів після вакцинації, у 5 і 4 досліджуваних групи В протягом трьох днів після першого і другого введення відповідно, і у 12 і 13 досліджуваних групи С протягом трьох днів після першого і другого введення відповідно. Найчастішою реакцією був біль у місці ін'єкції. Системні реакції спостерігалися у 4 досліджуваних групи А протягом трьох днів після вакцинації, у 1 і 1 досліджуваного групи В протягом трьох

	днів після першого і другого введення відповідно, і у 11 і 4 досліджуваних групи С протягом трьох днів після першого і другого введення відповідно. Жодна системна реакція не була переважаючою. Місцеві і системні реакції були загалом легкі, з'являлися протягом двох днів після вакцинації і зникали загалом протягом трьох днів. Через 3 дні після вакцинації в групі А спостерігалася одна місцева реакція, а також кілька системних реакцій спостерігалось через 3 дні після будь-якого введення вакцини. Вони обмежувалися лихоманкою, бронхітом, цефалгією, неспокійним сном, середнім отитом і ринореєю. Жодна з цих реакцій не була тяжкою.
22. Висновок (заклучення)	Загалом у дослідження було включено 76 дітей віком від 3 до 8 років: 49 дітей з групи високого ризику, з них 28 дітей, які раніше були вакциновані проти грипу, отримали одну ін'єкцію вакцини (група А), 21 дитина, які раніше не були вакциновані проти грипу, отримали дві ін'єкції вакцини (група В), і 27 здорових дітей, які раніше не були вакциновані проти грипу та отримали дві ін'єкції вакцини (група С). Подальше спостереження за станом однієї дитини у групі С було неможливим. Загалом у шістнадцяти досліджуваних були відхилення від протоколу. Оскільки аналіз був описовим, усі досліджувані були включені в аналіз імуногенності та безпеки (за винятком досліджуваного, подальше спостереження за станом якого було неможливим). Загалом 75 досліджуваних (98,7 %) завершили дослідження. Формула 2001–2002 інактивованої протигрипозної спліт-вакцини без тіомерсалу продемонструвала хорошу імуногенність у цих групах досліджуваних, як у дітей з групи високого ризику, так і у здорових дітей (віком від 3 до 8 років). Її профіль безпеки є задовільним.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

КЕРІВНИК І. Б.)
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 14

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Імуногенність і безпека протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), формула для північної півкулі (NH) 2012–2013 рр. (внутрішньом'язове введення) Кодований номер випробування: GRT94
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого візиту першого досліджуваного: 5 червня 2012 р. Дата останнього візиту останнього досліджуваного: 25 червня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 130 Фактична: 130
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	- Оцінити відповідність з точки зору імуногенності формули протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини) NH 2012–2013 вимогам Приміток до керівництва (NfG) Комітету з лікарських засобів для клінічного використання (CHMP) CPMP/BWP/214/96 в обох вікових групах. - Описати безпеку протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), формула NH 2012–2013, в обох вікових групах.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове неконтрольоване дослідження. Усього 130 осіб у двох вікових групах (65 осіб від 18 до 60 років і 65 осіб від 61 року) підлягали вакцинації однією дозою протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), формула для північної півкулі (NH) 2012–2013 рр.
12. Основні критерії включення	Досліджуваний повинен був відповідати усім наступним критеріям, щоб мати можливість бути включеним у дослідження: - Вік 18 років або старше на день включення. - Форма інформованої згоди була підписана та датована. - Досліджуваний мав можливість відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження.

	4) Покривається медичним страхуванням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина), формула NH 2012–2013 • A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 - похідний штам (NYMC X-179A) • A/Victoria/361/2011 (H3N2) - похідний штам (IVR-165) • B/Wisconsin/1/2010-подібний штам (NYMC BX-39), похідний B/Hubei-Wujiagang/158/2009. Форма випуску: рідина (суспензія для ін'єкцій) в попередньо наповненому шприці Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з 3 штамів (А/Н1N1-подібний, А/Н3N2-подібний та В-подібний штами) відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для формули NH 2012–2013. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Також може містити залишкові сліди октоксинулу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Ця вакцина не містить тіомерсалу. Спосіб введення: внутрішньом'язово, в дельтоподібний м'яз Номер партії: S4377
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати, були розподілені на дві категорії. Це такі категорії: Категорія 1: • Жарознижуючі засоби, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди та інші імуномодулятори. Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не реєструвалися. Категорія 2 (інші лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати): • Будь-яка вакцина, відмінна від досліджуваної • Кров або препарати, отримані з крові
16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність Імуногенність оцінювали до і через 21 день після введення протигрипозної вакцини з використанням методу інгібування гемаглютинації (НАІ). Для кожного вакцинного штаму титри антитіл до гемаглютиніну (НА) виражали у вигляді титрів НАІ, отриманих двічі у кожен момент часу, день 0 (Д0) та Д21. Вторинними похідними кінцевими точками були наступні: • Індивідуальне середнє геометричне значення отриманих титрів на Д0 і Д21 • Індивідуальне співвідношення титрів Д21/Д0 • Статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розведення [1/розв.]) на Д0 і Д21

	• Сероконверсія або значне збільшення: • Сероконверсія: титр < 10 (1/розв.) на Д0 і титр після ін'єкції ≥ 40 (1/розв.) на Д21 • Значне збільшення: титр ≥ 10 (1/розв.) на Д0 і ≥ 4-кратне збільшення титрів після ін'єкції на Д21.						
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали протягом 21 дня після введення протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), формула NH 2012–2013, у досліджуваних віком від 18 до 60 років та у досліджуваних віком від 61 року. • Особливу увагу звертали на реєстрацію наступних реакцій протягом перших 3 днів після вакцинації (згідно з визначенням CHMP NfG CPMP/BWP/214/96): • Ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм, що зберігається більше 3 днів поспіль • Синці в місці ін'єкції • Температура > 38 °C протягом 24 годин або довше • Нездужання • Озноб • Виникнення спонтанних системних небажаних явищ (НЯ), про які повідомлялося протягом 30 хвилин після введення вакцини • Виникнення очікуваних (попередньо занесених в щоденник досліджуваного і електронну індивідуальну реєстраційну картку (eCRF)) реакцій в місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після введення вакцини • Виникнення спонтанних НЯ протягом 21 дня після введення вакцини • Виникнення серйозних небажаних явищ (СНЯ) протягом періоду від візиту 1 до закінчення дослідження (візит 2) Залежно від різновиду, кінцеві точки, які реєструвалися або були похідними, могли включати: характер (термін переважного використання Медичного словника з нормативної діяльності (MedDRA)), час до виникнення, тривалість/кількість днів, інтенсивність, зв'язок з вакциною, чи призвело це НЯ до дострокового припинення участі у дослідженні, серйозність або наслідки.						
18. Статистичні методи	Аналізи безпеки та імуногенності носили описовий характер. Жодні гіпотези не перевірялися. Для кожного вакцинального штаму та для кожної вікової групи рекомендації полягали в тому, щоб відповідати принаймні одному з трьох критеріїв CHMP: Критерії імуногенності, визначені в CHMP NfG (CPMP/BWP/214/96) <table><tr><td>Вік (роки)</td><td>від 18 до 60</td><td>більше 60</td></tr><tr><td>Показники сероконверсії або значного підвищення титру на Д21</td><td>> 40 %</td><td>> 30 %</td></tr></table>	Вік (роки)	від 18 до 60	більше 60	Показники сероконверсії або значного підвищення титру на Д21	> 40 %	> 30 %
Вік (роки)	від 18 до 60	більше 60					
Показники сероконверсії або значного підвищення титру на Д21	> 40 %	> 30 %					

	Збільшення середніх геометричних значень від Д0 до Д21	> 2,5	> 2
	Відсоток осіб із серопротекцією на Д21	> 70 %	> 60 %
	Наведені вище параметри були представлені з 95 % довірчими інтервалами (ДІ) для кожного штаму та вікової групи. Розрахунок 95 % ДІ був проведений наступним чином: - звичайний метод приближеного розрахунку середніх геометричних титрів (GMT) і відношень середніх геометричних титрів (GMTR) - точний біноміальний розподіл для відсотків (метод Клоппера-Пірсона) Розрахунок розміру вибірки: Розмір вибірки визначався відповідно до СНМР NfG (CPMP/BWP/214/96).		
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік становив 42 роки у групі від 18 до 60 років та 66,9 року у групі від 61 року. Співвідношення чоловіків і жінок становило 0,32 у групі від 18 до 60 років та 0,60 у групі від 61 року. У дві досліджувані групи було включено більше жінок (69,2 %), ніж чоловіків (30,8 %).		
20. Результати ефективності	Результати імуногенності, отримані методом HAI при тестуванні вірусних антигенів для оцінки реакції на два штами А і штам В, представлені нижче: Перед вакцинацією: Що стосується штаму А/Н1N1, то у 29 досліджуваних (43,9 %) у групі від 18 до 60 років і у 20 досліджуваних (31,3 %) у групі від 61 року був виявлений серопротекторний рівень анти-НAI антитіл (титр анти-НAI ≥ 40 (1/розв.)). Що стосується штаму А/Н3N2, то у 19 досліджуваних (28,8 %) у групі від 18 до 60 років і у 26 досліджуваних (40,6 %) у групі від 61 року був виявлений серопротекторний рівень антитіл. Що стосується штаму В, то у 32 досліджуваних (48,5 %) у групі від 18 до 60 років і у 27 досліджуваних (42,2 %) у групі від 61 року був виявлений серопротекторний рівень антитіл. Через двадцять один день після вакцинації: <u>У групі від 18 до 60 років:</u> Для штамів А/Н1N1, А/Н3N2 і В відповідно: - показники сероконверсії або значного збільшення становили 84,8 %, 83,3 % та 84,8 % - показники GMTR становили 24,1, 18,7 і 15,7 - показники серопротекції становили 98,5 %, 93,9 % і 100,0 % <u>У групі від 61 року:</u> Для штамів А/Н1N1, А/Н3N2 і В відповідно: - показники сероконверсії або значного збільшення становили 67,2 %, 62,5 % та 82,8 % - показники GMTR становили 12,4, 8,22 і 11,6 - показники серопротекції становили 89,1 %, 92,2 % і 100 %		

	В обох групах було дотримано три критерії імуногенності СНМР для кожного з трьох штамів, включаючи ДІ.
21. Результати безпеки	Під час дослідження не було зареєстровано ні випадків СНЯ, ні вагітності. Після вакцинації не спостерігалось жодного спонтанного небажаного явища. Реакції, наведені в СНМР NfG, спостерігалися на незначному рівні в обох групах. Більшість реакцій не були тяжкими (переважно 1-го ступеня тяжкості) і були короточасними (3 дні або менше). Більшість з цих реакцій проходили спонтанно. Частка досліджуваних, у яких протягом 3 днів після вакцинації спостерігалася щонайменше одна очікувана реакція, була вищою у групі від 18 до 60 років, ніж у групі від 61 року: 62,1 % і 39,1 % відповідно. Найчастішими очікуваними реакціями були біль, міалгія та головний біль. Більшість очікуваних реакцій, як правило, виникали протягом 3 днів, зберігалися протягом 3 днів або менше і проходили спонтанно. Під час дослідження лише у одного досліджуваного спостерігалися 3 реакції 3-го ступеня тяжкості (біль у місці ін'єкції, нездужання та міалгія). Усі вони виникли в день вакцинації у цього пацієнта віком 50 років і пройшли після медикаментозного лікування (біль) або спонтанно (нездужання і міалгія) протягом 3–6 днів. У дослідженні було зареєстровано кілька спонтанних несерйозних реакцій (2 епізоди нудоти, 1 епізод втомлюваності, 1 епізод свербіжу в місці ін'єкції та 1 епізод кістково-м'язового болю) у 2 пацієнтів у групі від 18 до 60 років та 2 пацієнтів у групі від 61 року. Усі ці реакції були 1-го ступеня тяжкості і спонтанно проходили протягом 1–9 днів. Профіль безпеки протигрипозної вакцини, формула NH 2012–2013 для внутрішньом'язового введення, був задовільним для двох вікових груп.
22. Висновок (заклучення)	Формула NH 2012–2013 інактивованої протигрипозної спліт-вакцини відповідає вимогам Європейських рекомендацій щодо імуногенності для кожної вікової групи та для всіх 3 штамів. Її профіль безпеки є задовільним.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 15

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	БАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Імуногенність і безпека тривалентної протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), формула для північної півкулі (NH) 2013–2014 рр. (внутрішньом'язове введення) Кодований номер випробування: GRT96
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	Дата першого візиту першого досліджуваного: 20 червня 2013 р. Дата останнього візиту останнього досліджуваного: 16 липня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 130 Фактична: 130
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	- Оцінити відповідність з точки зору імуногенності формули протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини) NH 2013–2014 вимогам Приміток до керівництва (NfG) Комітету з лікарських засобів для клінічного використання (CHMP) CPMP/BWP/214/96 в обох вікових групах. - Описати безпеку протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), формула NH 2013–2014, в обох вікових групах.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите багатоцентрове неконтрольоване дослідження. Усього планувалося набрати 130 осіб і розподілити їх за двома наступними віковими групами: Група 1: 65 осіб віком від 18 до 60 років Група 2: 65 осіб віком від 61 року Обидві групи були вакциновані однією дозою протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), формула для північної півкулі (NH) 2013–2014 рр., введеної внутрішньом'язово. Імуногенність вакцини оцінювали на вихідному рівні (день 0 (Д0)) і через 21 день (або -1 день, як дозволено протоколом) після

	ін'єкції (Д21). За досліджуваними спостерігали щодо безпеки протягом 21 (-1) дня після вакцинації.
12. Основні критерії включення	Досліджуваний повинен був відповідати усім наступним критеріям, щоб мати можливість бути включеним у дослідження: 1) Вік 18 років або старше на день включення. 2) Форма інформованої згоди була підписана та датована. 3) Досліджуваний мав можливість відвідувати всі заплановані візити та дотримуватися всіх процедур дослідження. 4) Покривається медичним страхуванням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина), формула NH 2013–2014. • A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 - похідний штам (NYMC X-179A) • A/Victoria/361/2011 (H3N2)-подібний штам (NYMC X-223A), похідний A/Texas/50/2012 • B/Massachusetts/02/2012 Форма випуску: суспензія для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці. Склад: одна доза (0,5 мл) містить 15 мкг НА для кожного з 3 штамів, A/H1N1, A/H3N2 та B, відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для формули NH 2013–2014. Буферний сольовий розчин q.s. 0,5 мл Ця вакцина також може містити залишкові сліди октоксинолу-9, неоміцину та формальдегіду. Містить не більше 0,05 мкг овальбуміну на дозу. Не містить тіомерсалу, консервантів та ад'ювантів. Спосіб введення: внутрішньом'язово, в область дельтоподібного м'яза Номер партії: S4413
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати, були розподілені на дві категорії. Це такі категорії: Категорія 1: • Жарознижуючі засоби, анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), кортикостероїди та інші імуномодулятори. Примітка: інгаляційні та місцеві стероїди не реєструвалися. Категорія 2 (інші лікарські засоби, застосування яких необхідно реєструвати): • Будь-яка вакцина, відмінна від досліджуваної • Кров або препарати, отримані з крові
16. Критерії оцінки ефективності	Імуногенність Імуногенність оцінювали до і через 21 день після введення протигрипозної вакцини з використанням методу інгібування

	гемаглютинації (HAI). Для кожного вакцинного штаму титри антитіл до гемаглютиніну (HA) виражали у вигляді титрів HAI, отриманих двічі у кожен момент часу, D0 та D21. Вторинними похідними кінцевими точками були наступні: • Індивідуальне середнє геометричне значення отриманих двічі титрів на D0 і D21 • Індивідуальне співвідношення титрів D21/D0 • Статус серопротекції: титр ≥ 40 (1/розведення (1/розв.)) на D0 і D21 • Сероконверсія або значне збільшення: • Сероконверсія: титр < 10 (1/розв.) на D0 і титр після ін'єкції ≥ 40 (1/розв.) на D21 • Значне збільшення: титр ≥ 10 (1/розв.) на D0 і ≥ 4-кратне збільшення титрів після ін'єкції на D21.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали протягом 21 дня після введення протигрипозної вакцини (інактивованої спліт-вакцини), формула NH 2013–2014, у досліджуваних віком від 18 до 60 років та у досліджуваних віком від 61 року. • Особливу увагу звертали на реєстрацію наступних реакцій протягом перших 3 днів після вакцинації (згідно з визначенням CHMP NfG CPMP/BWP/214/96): • Ущільнення в місці ін'єкції ≥ 50 мм, що зберігається більше 3 днів поспіль • Синці в місці ін'єкції • Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ протягом 24 годин або довше • Нездужання • Озноб • Виникнення спонтанних системних небажаних явищ (НЯ), про які повідомлялося протягом 30 хвилин після введення вакцини • Виникнення очікуваних (попередньо занесених в щоденник досліджуваного і електронну індивідуальну реєстраційну картку (eCRF)) реакцій в місці ін'єкції та системних реакцій протягом 7 днів після введення вакцини • Виникнення спонтанних НЯ протягом 21 дня після введення вакцини • Виникнення серйозних небажаних явищ (СНЯ) протягом 21 дня після введення вакцини Залежно від різновиду, кінцевими точками, які реєструвалися або були похідними, були наступні: характер (термін переважного використання Медичного словника з нормативної діяльності (MedDRA)), час до виникнення, тривалість/кількість днів, інтенсивність, зв'язок з вакциною, чи призвело це НЯ до дострокового припинення участі у дослідженні, серйозність або наслідки.
18. Статистичні методи	Аналізи безпеки та імуногенності носили описовий характер. Жодні гіпотези не перевірялися.

	Для кожного вакцинального штаму та для кожної вікової групи рекомендації полягали в тому, щоб відповідати принаймні одному з трьох критеріїв СНМР: Критерії імуногенності, визначені в СНМР NfG (CPMP/BWP/214/96) <table><tr><th>Вік (роки)</th><th>від 18 до 60</th><th>більше 60</th></tr><tr><td>Показники сероконверсії або значного підвищення титру на Д21</td><td>> 40 %</td><td>> 30 %</td></tr><tr><td>Збільшення середніх геометричних значень від Д0 до Д21</td><td>> 2,5</td><td>> 2</td></tr><tr><td>Відсоток осіб із серопротекцією на Д21</td><td>> 70 %</td><td>> 60 %</td></tr></table> Наведені вище параметри були представлені з 95 % довірчими інтервалами (ДІ) для кожного штаму та вікової групи. Розрахунок 95 % ДІ для кожної вікової групи проводився наступним чином: - звичайний метод приближеного розрахунку середніх геометричних титрів (GMT) і відношень середніх геометричних титрів (GMTR) - точний біноміальний розподіл для відсотків (метод Клоппера-Пірсона) Розрахунок розміру вибірки: Розмір вибірки визначався відповідно до СНМР NfG (CPMP/BWP/214/96).	Вік (роки)	від 18 до 60	більше 60	Показники сероконверсії або значного підвищення титру на Д21	> 40 %	> 30 %	Збільшення середніх геометричних значень від Д0 до Д21	> 2,5	> 2	Відсоток осіб із серопротекцією на Д21	> 70 %	> 60 %
Вік (роки)	від 18 до 60	більше 60											
Показники сероконверсії або значного підвищення титру на Д21	> 40 %	> 30 %											
Збільшення середніх геометричних значень від Д0 до Д21	> 2,5	> 2											
Відсоток осіб із серопротекцією на Д21	> 70 %	> 60 %											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо).	Середній вік становив 39,6 ($\pm 12,7$) року у групі від 18 до 60 років та 68,3 ($\pm 5,4$) року у групі від 61 року. Співвідношення чоловіків і жінок становило 0,43 у групі від 18 до 60 років та 0,52 у групі від 61 року. Загалом у дослідженні взяло участь більше жінок (67,7 %), ніж чоловіків (32,3 %).												
20. Результати ефективності	Результати імуногенності, отримані методом HAI при тестуванні вірусних антигенів для оцінки реакції на два штами А і штам В, є наступними: Перед вакцинацією: У 2 вікових групах більш ніж у половини досліджуваних (60,0 % і більше) до вакцинації був виявлений серопротекторний рівень антитіл: - Що стосується штаму А/Н1N1, то у 39 досліджуваних (60 %) у групі від 18 до 60 років і у 40 досліджуваних (62,5 %) у групі від 61 року був виявлений серопротекторний рівень анти-HAI антитіл (титр анти-HAI ≥ 40 (1/розв.)). - Що стосується штаму А/Н3N2, то у 39 досліджуваних (60 %) у групі від 18 до 60 років і у 45 досліджуваних (70,3 %) у групі від 61 року був виявлений серопротекторний рівень антитіл. - Що стосується штаму В, то у 61 досліджуваного (93,8 %) у групі від 18 до 60 років і у 59 досліджуваних (92,2 %) у групі від 61 року був виявлений серопротекторний рівень антитіл.												

	Через двадцять один день після вакцинації: <u>У групі від 18 до 60 років:</u> Для штамів A/H1N1, A/H3N2 і В відповідно: - показники сероконверсії або значного збільшення становили 67,7 %, 70,8 % та 56,9 % - показники GMTR становили 12,1, 12,3 і 7,96 - показники серопротекції становили 100,0 %, 98,5 % і 100,0 % <u>У групі від 61 року:</u> Для штамів A/H1N1, A/H3N2 і В відповідно: - показники сероконверсії або значного збільшення становили 53,1 %, 56,3 % та 43,8 % - показники GMTR становили 5,66, 6,07 та 4,00 - показники серопротекції становили 100,0 %, 98,4 % і 100,0 % У двох вікових групах було дотримано три критерії СНМР для трьох штамів, включаючи всі 95 % ДІ. Показники GMTR та сероконверсії після вакцинації демонструють потужну імунну відповідь на вакцинацію в обох вікових групах, незважаючи на значну кількість досліджуваних із серопротекторними рівнями антитіл перед вакцинацією.
21. Результати безпеки	Під час дослідження не було зареєстровано ні випадків СНЯ, ні вагітності. Після вакцинації не спостерігалось жодного спонтанного небажаного явища негайного типу. Жодне НЯ не призвело до припинення участі у дослідженні. Реакції, наведені в СНМР NfG, спостерігалися на незначному рівні в обох групах. Ці реакції не були тяжкими (переважно 1-го ступеня тяжкості) і були короткочасними (3 дні або менше). Більшість з цих реакцій проходили спонтанно. Частка досліджуваних, у яких протягом 3 днів після вакцинації спостерігалася щонайменше одна очікувана реакція, дорівнювала 69,7 % у групі від 18 до 60 років і 46,9 % у групі від 61 року. Більшість реакцій починалися на Д0 або Д1 і спонтанно проходили протягом 3–8 днів. Вони були переважно 1-го ступеня тяжкості. Протягом 3 днів після вакцинації в обох групах не було зареєстровано жодної реакції 3-го ступеня. Протягом 7 днів після вакцинації повідомлялося тільки про одну реакцію 3-го ступеня (озноб). Ця реакція виникла в групі від 60 років, почалася на Д5 після вакцинації, протягом одного дня оцінювалася як реакція 3-го ступеня (Д5) і спонтанно пройшла протягом 2 днів після виникнення. Протягом 21 дня після вакцинації було зареєстровано загалом 13 спонтанних несерйозних НЯ у групі від 18 до 60 років та 7 спонтанних несерйозних НЯ у групі від 61 року. Усі були загальними системними НЯ. 5 випадків таких НЯ у групі від 18 до 60 років та 1 випадок у групі від 61 року було зареєстровано протягом 3 днів після вакцинації.

	Тільки одне спонтанне несерйозне НЯ (астенія) на думку дослідника було пов'язане з досліджуваною вакциною. Ця спонтанна несерйозна реакція була зареєстрована в групі від 18 до 60 років, почалася на Д6, мала 2-й ступеня тяжкості і спонтанно пройшла протягом 3 днів після виникнення. У одного досліджуваного з групи від 18 до 60 років був грип (точніше грипоподібний синдром, за словами дослідника), лабораторно не підтверджений, який почався на Д7 і пройшов після медикаментозного лікування протягом 11 днів після виникнення. На думку дослідника, це явище не було пов'язане з досліджуваною вакциною. Під час дослідження жодного сигналу безпеки не було. Профіль безпеки протигрипозної вакцини, формула НН 2013–2014 для внутрішньом'язового введення, був задовільним для двох вікових груп.
22. Висновок (заклучення)	Формула НН 2013–2014 інактивованої протигрипозної спліт-вакцини відповідає вимогам Європейських рекомендацій щодо імуногенності для кожної вікової групи та для всіх 3 штамів. Її профіль безпеки є задовільним.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)

(П. І. Б.)
КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.



Звіт про клінічне випробування № 16

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ВАКСІГРИП® Вакцина для профілактики грипу тривалентна (інактивована, з розщепленого вірусу)
2. Заявник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція
3. Виробник	Санофі Вінтроп Індастрі, Франція Санофі-Авентіс Зрт., Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з вивчення імунної відповіді на протигрипозну вакцину у пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували лікування терифлуномідом, використовуючи популяцію пацієнтів з розсіяним склерозом як референтну Кодований номер випробування: PDY11684
6. Фаза клінічного випробування	2
7. Період проведення клінічного випробування	Дата включення першого пацієнта: 22 вересня 2011 року Дата завершення дослідження останнім пацієнтом: 23 січня 2012 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Канада, Німеччина, Російська Федерація та Україна
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 Фактична: 128
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Оцінити гуморальну імунну відповідь на протигрипозну вакцину у пацієнтів з рецидивуючими формами розсіяного склерозу (пацієнти з РРС), які отримували терифлуномід, і в референтній популяції пацієнтів з РРС Вторинні цілі: - Оцінити вплив терифлуноміду на рівень імуноглобулінів - Оцінити безпеку вакцинації проти грипу у пацієнтів з РРС, які отримували терифлуномід
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове багатонаціональне дослідження з однією послідовністю, в якому оцінювалися 3 паралельні групи: терифлуномід в дозі 7 мг, або терифлуномід в дозі 14 мг, або контрольна популяція пацієнтів з РРС. Перші 2 групи склалися з пацієнтів з РРС з досліджень LTS6048 (відкрите дослідження) і LTS6050 (сліпе дослідження), які отримували терифлуномід в дозі 7 мг або терифлуномід в дозі 14 мг протягом щонайменше 6 місяців на момент включення в поточне дослідження. Третя група

	складалася з пацієнтів з РРС, які отримували стабільну дозу ІФН- β -1 протягом щонайменше 6 місяців, і розглядалася як референтна популяція пацієнтів з РРС. Дослідження не включало рандомізацію на будь-яке лікування. Дослідження складалося з періоду скринінгу тривалістю до 21 дня, при якому скринінговий візит і візит на 1-й день могли бути об'єднані, з подальшою вакцинацією проти грипу на 1-й день і оцінкою антитіл через 28 ($\pm$ 2) днів після імунізації. Пацієнти були імунізовані (одне введення внутрішньом'язовим або внутрішньошкірним шляхом) проти A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) і B/Brisbane/60/2008.
12. Основні критерії включення	Пацієнти віком від 18 до 60 років з РРС, які отримували принаймні 6 місяців 7 мг або 14 мг терифлуноміду в одному з досліджень LTS6048 або LTS6050, або отримували стабільну дозу ІФН- β -1 протягом принаймні 6 місяців.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний(і) лікарський(і) засіб(засоби): терифлуномід Форма випуску: таблетки Спосіб введення: перорально Режим дозування: 7 мг або 14 мг один раз на день Номери партій: F1662, F1454, IP0001715 Лікарський(і) засіб(засоби), що не є досліджуваним(и): Протигрипозна вакцина Формула: протигрипозна вакцина (інактивована спліт-вакцина) 2011–2012 (штамами для сезону 2011–2012 рр. були A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) і B/Brisbane/60/2008). Спосіб (и) введення: внутрішньом'язово або внутрішньошкірно відповідно до специфікації засобу. Режим дозування: одне введення в 1-й день Номери партій: H-0237-1 (MUTAGRIP); H-0242-2, H-0231-1, H-0235-1 і H-7106-4 (VAXIGRIP) Інтерферон бета-1 (що був схвалений для застосування в країні, в якій пацієнт приймав участь у дослідженні) Комерційні препарати: Rebif (Ребіф) 22 мкг, або Avonex (Авонекс), або Rebif (Ребіф) 44 мкг, або Betaseron® (Бетасерон®) (або Betaferon® (Бетаферон®)), або Extavia (Екставіа), або Genfaxone (Генфаксон). Режим дозування та спосіб введення: Ребіф® – по 22 мкг тричі на тиждень підшкірно Авонекс® – 30 мкг один раз на тиждень внутрішньом'язово Ребіф® – по 44 мкг тричі на тиждень підшкірно Бетасерон® (або Бетаферон®) – по 0,25 мг через день підшкірно Екставіа® – по 0,25 мг через день підшкірно Генфаксон® – по 44 мкг тричі на тиждень внутрішньом'язово

	Номери партій: партії інтерферону бета-1а постачалися локально.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується
15. Супутня терапія	Наступні супутні препарати були заборонені через потенційний вплив на імунну систему протягом щонайменше 1 року до скринінгу: • Кладрибін або мітоксантрон • Азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, метотрексат або мікофенілат • Наталізумаб (Tysabri®) • Лефлуномід (ARAVA®) • Фінголімод • або інший імуномодулятор/імунодепресант, що знаходиться на стадії розробки Глатирамеру ацетат був заборонений під час даного дослідження і щонайменше протягом 1 року до початку дослідження. Попереднє або супутнє застосування внутрішньовенних імуноглобулінів не дозволялося протягом 3 місяців до проведення скринінгу дослідження. Пацієнтам, які отримували терифлуномід, під час дослідження не дозволялося приймати холестирамін або активоване вугілля, оскільки це призводить до прискореного виведення терифлуноміду. Заборонені види терапії, згадані вище, не є вичерпними. Якщо дослідник призначав або мав намір призначити аналогічні препарати, не зазначені вище, він зв'язувався з монітором місцевого центру. Крім того, передбачалося посилення небажаних ефектів у разі попереднього або одночасного застосування гепатотоксичних (включаючи алкоголь), гематотоксичних або імунодепресивних речовин у комбінації з терифлуномідом. Якщо в ході дослідження будь-якому пацієнту було потрібне додаткове лікування у зв'язку з рецидивами розсіяного склерозу, наприклад, кортикостероїдами, пацієнт отримував лікування, що було задокументовано в електронній індивідуальній реєстраційній картці (e-CRF) цього дослідження, а також у відповідних картках CRF досліджень LTS6048 або LTS6050. Загалом частка пацієнтів, які отримували супутні препарати, була порівнянна між групами лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинаміка: Первинна кінцева точка: Первинною фармакодинамічною кінцевою точкою була частка пацієнтів з титрами антитіл до грипу ≥ 40 для кожного штаму через 28 днів після вакцинації.

	Для виявлення антитіл проти грипу використовували аналіз інгібування гемаглютинації (НІА). Аналізи НІА були виконані у відповідності зі стандартними процедурами з використанням антигенів гемаглютиніну, що представляють штами вірусу, присутні у використовуваній вакцині проти грипу. Аналізи НІА проводили з використанням 2-кратного розведення сироватки, і результати були представлені у вигляді титрів, що означали найбільше розведення сироватки, при якому досягається повне інгібування гемаглютинації. Вторинні кінцеві точки: • Частка пацієнтів з РРС з ≥ 2-кратним збільшенням титрів антитіл проти грипу для кожного штаму через 28 днів після вакцинації порівняно з титрами до вакцинації; • Частка пацієнтів з РРС з ≥ 4-кратним збільшенням титрів антитіл проти грипу для кожного штаму через 28 днів після вакцинації порівняно з титрами до вакцинації; • Середньогометричні титри (GMT) і співвідношення GMT після/до вакцинації для кожного штаму та кожної групи лікування; • Титри імуноглобулінів (IgM, IgG і IgA) на 1-й і 28-й день і їх зміна порівняно з вихідним рівнем. Фармакокінетика: не застосовується.
17. Критерії оцінки безпеки	Дані про небажані явища були узагальнені за групами лікування. Аналіз гематологічних даних проводився на вихідному рівні і наприкінці дослідження. Аналіз інших клініко-лабораторних даних і життєво важливих показників був проведений на вихідному рівні.
18. Статистичні методи	Аналіз популяцій: Для аналізу всіх фармакодинамічних змінних була використана популяція пацієнтів, які виконали вимоги протоколу, та популяція m-ITT. Популяція пацієнтів, які виконали вимоги протоколу: Первинний аналіз щодо фармакодинамічних кінцевих точок проводився на популяції пацієнтів, які виконали вимоги протоколу, включаючи всіх пацієнтів, які підписали інформовану згоду і зареєстровані за допомогою системи IVRS або інтерактивної веб-системи (IWRS), які отримали вакцинацію проти грипу і у яких на 28-й день був виміряний титр антитіл, але виключалися ті пацієнти, у яких був рецидив розсіяного склерозу, які приймали заважаючі супутні препарати (кортикостероїди, наталізумаб, мітоксантрон, глатирамерацетат, азатіоприн, фінголімод, циклофосфамід або імуноглобуліни) або мали значний переривав лікування терифлуномідом чи інтерфероном під час дослідження. Популяція m-ITT (модифікована ITT-популяція):

Модифікована ITT-популяція включала всіх пацієнтів, які підписали інформовану згоду, були зареєстровані за допомогою систем IVRS/IWRS, отримали вакцинацію проти грипу і у яких на 28-й день був виміряний титр антитіл.

Популяція для оцінки безпеки:

Популяція для оцінки безпеки включала пацієнтів, які підписали інформовану згоду і були зареєстровані за допомогою систем IVRS/IWRS.

Фармакодинамічний аналіз:

Первинний аналіз

Для кожної групи лікування і штаму частка пацієнтів з титрами антитіл до грипу ≥ 40 через 28 днів після вакцинації була підсумована разом з 90 % довірчим інтервалом для відповідної частки з використанням нормального наближення.

Відмінності в частках між кожною групою лікування терифлуномідом, включаючи об'єднану групу лікування терифлуномідом, і групою ІФН- β -1 оцінювали разом з 90 % ДІ для кожного штаму.

Вторинні аналізи

Протигрипозна відповідь:

Частки і 90 % ДІ з використанням нормального наближення розраховували для кожного штаму і групи лікування для пацієнтів зі збільшенням титрів антитіл в 2 рази або більше і в 4 рази або більше порівняно з вихідним рівнем. Що стосується первинної кінцевої точки, було проведено об'єднання даних груп лікування терифлуномідом і визначення відмінностей між групами лікування.

Підсумовувалася початкове зміна титрів антитіл, розрахована як відношення між титром на 28-й день і титром на вихідному рівні. Крім того, середньгеометричні титри (GMT) на вихідному рівні і на 28-й день підсумовували для штамів і груп лікування, включаючи об'єднані дані груп терифлуноміду.

Імуноглобуліни:

Титри імуноглобіну (IgM, IgG, IgA) підсумовувалися залежно від візиту і лікування, а також зміни порівняно з вихідним рівнем залежно від групи лікування.

Аналіз безпеки:

Випадки небажаних явищ, що виникли на фоні лікування (НЯФЛ), серйозних небажаних явищ (СНЯ), що виникли під час лікування, небажаних явищ, що призводять до припинення лікування, і небажаних явищ, що представляють особливий інтерес (НЯОІ), були зведені в таблицю для кожної групи лікування.

Дані про небажані явища були узагальнені за групами лікування з використанням таблиць частоти. Аналіз лабораторних даних і

	життєво важливих показників був зосереджений на описовій статистиці. Періодом лікування для НЯ, що виникли протягом лікування, вважався час від моменту вакцинації до останнього візиту дослідження (28-й день). Частота для загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ (CTCAE) і потенційно клінічно значущих відхилень (PCSA) протягом періоду лікування була підсумована за групами лікування для показників еритроцитів і лейкоцитів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Досліджувана популяція складалася переважно з європеїдів (91,4 %) із середнім віком $45 \pm 9,2$ року. Більшість пацієнтів були жінками (69,5 %), а 57 % досліджуваних раніше отримували вакцинацію проти грипу. Вихідні демографічні характеристики популяції для оцінки безпеки або популяції m-ITT були порівнянні між групами лікування.
20. Результати ефективності	Фармакодинамічні результати: Частка пацієнтів з титром інгібування гемаглютинації ≥ 40 (серопротекція) становила понад 70 % для всіх штамів грипу та для всіх груп лікування, що відповідає критеріям оцінки, визначеним у європейських вимогах до вакцин проти грипу серед населення віком від 18 до 60 років. Була висока частка пацієнтів, у яких вже були такі титри для кожного штаму на вихідному рівні, ймовірно, через попередню вакцинацію (зокрема, у вакцині 2011–2012 років використовувалися ті ж штами, що і у вакцині 2010–2011 років, і від 44 % до 70 % пацієнтів у цьому дослідженні повідомили про попередню вакцинацію). У той час як сероконверсія (визначена як вихідний титр ≤ 10 і поствакцинальний титр ≥ 40) не могла бути продемонстрована у пацієнтів з високими титрами до вакцинації, загальне число пацієнтів з титрами до вакцинації ≤ 10 або < 40, титри яких змінилися і стали ≥ 40 (серопротекція), було однаковим у всіх групах лікування. Частка пацієнтів зі збільшенням титрів антитіл порівняно з вихідним рівнем у ≥ 2 або ≥ 4 рази була вищою у групі ІФН-β-1 порівняно з групами терифлуноміду у дозі 7 мг та терифлуноміду у дозі 14 мг, однак відсоток пацієнтів із серопротекцією після вакцинації був порівнянний у всіх групах лікування. Загалом, для всіх штамів грипу співвідношення GMT після/до вакцинації становило від 2,3 до 3,1 у групах терифлуноміду та від 3,4 до 4,7 у групі ІФН-β-1. Це співвідношення становило $> 2,5$ для всіх груп лікування та всіх штамів грипу, за винятком групи терифлуноміду в дозі 14 мг для штаму H1N1 (співвідношення GMT 2,3), що відповідає критеріям оцінки, визначеним у європейських вимогах до протигрипозних вакцин. Вимірювалися рівні загального імуноглобуліну, але вони не продемонстрували жодних змін порівняно з вихідним рівнем. Рівні IgG та IgA були дещо нижчими у 2 групах терифлуноміду

	на вихідному рівні та на 28-й день, але ці рівні залишалися в межах норми. Фармакокінетичні результати: Не застосовується.
21. Результати безпеки	У ході дослідження не було зареєстровано летальних випадків, СНЯ або НЯФЛ, що призводять до припинення лікування. Загальна частка пацієнтів з НЯФЛ становила 26,8 % у групі терифлуноміду у дозі 7 мг, 36,6 % у групі терифлуноміду у дозі 14 мг та 45,7 % у групі ІФН-β-1. При застосуванні терифлуноміду найчастіше повідомлялося про небажані явища в категорії СОК інфекції та інвазії (7,3 % для терифлуноміду в дозі 7 мг, 12,2 % для терифлуноміду в дозі 14 мг і 13 % для ІФН-β-1), і ці явища були представлені в основному назофарингітом. Що стосується НЯФЛ, що представляють особливий інтерес у зв'язку з інфекціями, повідомлялося про наступні явища: • Один випадок оперізувального герпесу області грудної клітки стався у 44-річної пацієнтки, яка отримувала терифлуномід в дозі 14 мг, через 9 днів після вакцинації. Явище тривало 14 днів, протікало в легкій формі і піддавалося противірусному лікуванню. • Один інфекційний холецистит спостерігався у пацієнта, який отримував терифлуномід в дозі 14 мг, зі збільшенням кількості лейкоцитів і висипанням на обличчі. Холецистит все ще тривав на момент закриття бази даних, але висипання і збільшення рівня лейкоцитів минули. Незначне підвищення температури (до 38,8 °C) спостерігалось у 2 пацієнтів (один пацієнт отримував ІФН-β-1, а інший терифлуномід у дозі 7 мг). Повідомлялося про зниження кількості нейтрофілів 3-го ступеня у одного пацієнта, який отримував терифлуномід в дозі 14 мг, що минуло протягом 2 тижнів, і у одного пацієнта, який отримував ІФН-β-1. У двох пацієнтів у групі терифлуноміду в дозі 14 мг кількість лейкоцитів у крові під час цього дослідження перевищувала 10 гіга/л: у одного пацієнта був холецистит, а в іншого пацієнта не було ознак інфекції. Загалом вакцинація протигрипозною вакциною переносилася добре з невеликою кількістю супутніх явищ.
22. Висновок (заклучення)	Фармакодинаміка: Пацієнти з РРС, які отримують 7 мг або 14 мг терифлуноміду, здатні на належну імунну відповідь на вакцину проти грипу. Частка пацієнтів з поствакцинальними титрами антитіл ≥ 40 для всіх штамів перевищувала 70 % в обох групах, які отримували терифлуномід (від 76,9 до 97,5 %). Як і очікувалося, належна

іmunна відповідь спостерігалася в контрольній популяції PPC, яка отримувала ІФН- β -1.

Дози терифлуноміду, використані в цьому дослідженні, зберігають серологічну відповідь на сенсibiliзуючий антиген, що дозволяє припустити, що інгібування дигідрооротатдегідрогенази (DHODH) істотно не впливає на Т-клітини і В-клітини пам'яті.

Безпека:

Вакцинація переносилася добре у всіх групах за відсутності або з невеликою кількістю пов'язаних НЯ. Дослідження не виявило жодних нових або неочікуваних сигналів безпеки в групах терифлуноміду.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

С. П. В. (підпис)

КЕРІВНИК ПІДРОЗДІЛУ
(П. П. В.)
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ
НІКОЛАЄВА С. Л.

