

Превенар 20 (PF-06482077)

Додаток 29 — Україна

Додаток 29 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилася або планується	Вакцина
2) Проведені дослідження	Так
2. Фармакологія	
1) Первинна фармакодинаміка	Ідентифікація та оцінювання полісахаридної структури переглянутого серотипу 12F Було підтверджено структуру кожного полісахариду, очищеного зі штамів-продуцентів для додаткових 7 серотипів у вакцині 20vPnC. Для 6 із 7 додаткових серотипів (8, 10A, 11A, 15B, 22F, 33F) структура капсульного полісахариду відповідала загальноприйнятій затвердженій структурі, тоді як капсульний полісахарид 12F мав заміну основи 4KQ приблизно у 25 % одиниць повторів. Такі заміни також були виявлені в інших серотипах, у тому числі в серотипах 6, 7 та 11, під час повторного оцінювання полісахаридної структури за допомогою методів із більш високою роздільною здатністю. Тобто ймовірно, що заміна 4KQ в полісахариді серотипу 12F завжди була наявна, але не виявлялася через меншу чутливість тестів, які застосовувалися в минулому. Установлено, що заміна 4KQ наявна в полісахаридах усіх досліджених ізолятів 12F, у тому числі в 17 нещодавно виділених клінічних ізолятів і штамі-продуценті Pnu-Imune. Частка (%) заміщення 4KQ була постійною у 18 серіях ферментації об'ємом від 0,25 до 2000 л. Кон'югати, виготовлені з полісахариду 12F, заміщеного 4KQ, ефективно знищували ізоляти 12F з діапазоном % заміщення 4KQ в їхніх капсульних полісахаридах. Переглянуту структуру полісахариду серотипу 12F буде опубліковано. Оскільки 4KQ-заміщений полісахарид 12F застосовувався в клінічних умовах без помітних відхилень, а кон'югати, створені з 4KQ-вмісним полісахаридом 12F, індують утворення антитіл, що знищують усі протестовані ізоляти 12F, 4KQ-заміщений полісахарид був визнаний придатним для використання у виробництві 20vPnC. Розроблення й оцінювання кон'югатів для семи додаткових серотипів Серотип-специфічні пневмококові полісахариди кон'югують із білковим носієм для покращення імуногенності та індукування відповіді Т-клітин пам'яті. Білковим носієм, обраним для всіх 20 полісахаридних антигенів, що входять до складу вакцини 20vPnC, був нетоксичний варіант дифтерійного токсину CRM197 — протеїн, який також входив до складу попередніх пневмококових вакцин — 13vPnC і 7vPnC. Доклінічне

Превенар 20 (PF-06482077)

Додаток 29 — Україна

	оцінювання кон'югатів-кандидатів на мишах підтвердило, що всі кон'югати є імуногенними; кон'югати RAC були відібрані для 6 із 7 серотипів (8, 10A, 11A, 12F (TEMPO-RAC), 15B, 22F), а кон'югат eTEC було відібрано для серотипу 33F. Доклінічні дослідження імуногенності Доклінічні дослідження були проведені на мишах, щурах і кролях для доведення імуногенності моновалентних кон'югатів (серотипів 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F та 33F), 7 нових кон'югатів у комбінації та вакцини 20vPnC відповідно. Моновалентні кон'югати індукували в мишей стійку опсонофагоцитарну активність (ОФА), яка посилювалася зі збільшенням дози кон'югату. Сім (7) нових кон'югатів у комбінації також індукували стійку відповідь у формі ОФА та вироблення IgG у щурів. Вакцина 20vPnC, уведена кролям у клінічній дозі, що відповідає людській, індукувала стійку гуморальну відповідь, яка була специфічною для кожного пневмококового полісахариду та пов'язана з функціональним знищенням бактерій в ОФА. Оцінювання міжфункціональних реакцій між серотипами 15A, 15B та 15C <i>S. pneumoniae</i> Щоб визначити, чи здатна вакцина 20vPnC, яка містить серотип 15B, потенційно забезпечити захист від близькоспоріднених серотипів 15C і 15A, було проведено оцінювання міжфункціональних реакцій. Серотип 15B дуже схожий на серотип 15C, відмінність полягає лише в наявності або відсутності О-ацетилювання на полісахариді. Натомість серотип 15A має набагато коротший бічний ланцюг і довший повторюваний ланцюг основи. Оцінювання ОФА в залишкових сироватках, отриманих у дослідженні B7471001 застосування вакцини 20vPnC у дорослих віком 18–49 років, продемонструвало міжфункціональні відповіді на серотип 15C, але незначні міжфункціональні відповіді — на серотип 15A. Міжфункціональні відповіді на серотип 15C були підтверджені в осіб віком 60–64 років (B7471002). Так, відповіді, отримані на серотип 15C у результаті імунізації вакциною 20vPnC, можуть потенційно забезпечувати клінічну користь щодо близькоспорідненого серотипу 15B, але не щодо 15A
2) Вторинна фармакодинаміка	Вторинні фармакологічні дослідження не проводилися, оскільки вони зазвичай не вважаються необхідними для обґрунтування розробки та ліцензування вакцинних препаратів проти інфекційних захворювань
3) Фармакологічні дослідження безпечності	Фармакологічні дослідження безпечності не проводилися через те, що вони здебільшого не вважаються необхідними для обґрунтування розроблення та ліцензування вакцинних препаратів проти інфекційних захворювань (ВООЗ, 2005; ВООЗ, 2014). Кінцеві точки оцінювання функції серцево-судинної системи не були включені в опорне дослідження токсичності в кролів.

Превенар 20 (PF-06482077)

Додаток 29 — Україна

	У кролів не було клінічних ознак, які вказували б на вплив на дихальну або нервову систему під час опорного дослідження токсичності багаторазових доз. Жодних сигналів небезпеки щодо серцевих ускладнень або підвищення рівня cTnI не спостерігалось у клінічних дослідженнях на людях із застосуванням 20vPnC (під час тестування)
4) Фармакодинамічні взаємодії	Доклінічні дослідження з оцінювання фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів не проводилися, оскільки вони зазвичай не вважаються необхідними для підтримування розроблення та ліцензування вакцинних препаратів від інфекційних захворювань (ВООЗ, 2005; ВООЗ, 2014)
3. Фармакокінетика: дослідження фармакокінетики вакцини 20vPnC не проводилися, оскільки такі випробування переважно не вважаються необхідними для підтримування розроблення та ліцензування вакцинних препаратів від інфекційних захворювань (ВООЗ, 2005; ВООЗ, 2014)	
1) Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Немає
2) Всмокування	Немає
3) Розподіл	Немає
4) Метаболізм	Немає
5) Виведення	Немає
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Немає
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Немає
4. Токсикологія	
1) Токсичність за одноразового введення	Окремого дослідження токсичності вакцини 20vPnC за одноразового введення не проводилося, однак токсичність за одноразового введення оцінювали після в/м уведення першої з 5 доз вакцин 16vPnC і 20vPnC самцям і самицям кролів лінії NZW у 59-денному (1 доза/2 тижні) дослідженні токсичності багаторазових доз. Не було виявлено жодних побічних реакцій, пов'язаних із досліджуваними препаратами, після введення одноразової дози
2) Токсичність за повторних уведень	В опорному дослідженні токсичності повторних доз у кролів не спостерігалось жодних клінічних ознак токсичності, пов'язаних із 20vPnC, під час дозування або фази відновлення. Пов'язані з 20vPnC зміни гострофазних білків і мікроскопічні зміни в місці ін'єкції, а також у дренажних лімфатичних вузлах і селезінці відповідали тим, що спостерігалися в разі введення алюмінієвмісних вакцин. Однак у невеликої кількості кролів, яким вводили 20vPnC, спостерігалось мікроскопічне запалення з дегенерацією чи некрозом кардіоміоцитів або фіброзом міокарда. Подальші дослідження підтверджують, що ці зміни з боку серцево-судинної системи, імовірно, були пов'язані з процедурами дослідження токсичності та поведінням із тваринами, не пов'язаними безпосередньо з 20vPnC, і навряд чи мають якесь значення для екстраполяції в людини
3) Генотоксичність: in vitro	Дослідження генотоксичності не проводилися. Ці дослідження, як правило, не вважаються необхідними для підтримання розроблення та ліцензування вакцин

Превенар 20 (PF-06482077)

Додаток 29 — Україна

	від інфекційних захворювань (ВООЗ, 2005; ВООЗ, 2014).
In vivo (включно з додатковим оцінюванням параметрів токсикокінетики)	Як і вище
4) Канцерогенність	Дослідження канцерогенності не проводилися. Ці дослідження, як правило, не вважаються необхідними для підтримання розроблення та ліцензування вакцин від інфекційних захворювань (ВООЗ, 2005; ВООЗ, 2014).
Довгострокові дослідження	Немає
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Немає
Додаткові дослідження	Немає
5) Репродуктивна токсичність і токсичний вплив на розвиток потомства	У дослідженні репродуктивної токсичності 20vPnC і токсичного впливу на розвиток потомства в кролів не було виявлено жодного пов'язаного з вакциною впливу на фертильність самиць або розвиток плодів
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Як і вище
Ембріотоксичність	Як і вище
Пренатальна й постнатальна токсичність	Як і вище
Дослідження, під час яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Як і вище
6) Місцева переносимість	Місцеву переносимість 20vPnC у разі внутрішньом'язової ін'єкції оцінювали в рамках опорного дослідження токсичності повторних доз 20vPnC. Місцеву переносимість 20vPnC у разі підшкірного введення також оцінювали на кролях за запитом одного з органів охорони здоров'я. Тварин акліматизували протягом щонайменше 14 днів, і всіх їх зарахували до однієї групи. Ці кролі, усі самиці, у 1-й день дослідження отримали одноразову ін'єкцію 20vPnC у лівий бік та одноразову ін'єкцію фізіологічного розчину в правий бік. Половину досліджуваних тварин гуманно евтаназували на 4-й день дослідження, а іншу половину — на 15-й день дослідження. Не виявлено ніякої смертності, пов'язаної з процедурою, або будь-якого впливу на масу тіла, споживання їжі чи результати розтину. Загалом в умовах цього дослідження вакцина добре переносилася, і єдиним пов'язаним із лікуванням результатом за підшкірного введення були мінімальна транзиторна еритема та набряк у місці ін'єкції, а також поодинокі випадки транзиторного новоутворення
7) Додаткові дослідження токсичності	
Антигенність (утворення антитіл)	Після 2 щеплень у кролів вакцина 20vPnC спричиняла значне підвищення рівнів IgG у сироватці крові, порівняно з вихідним рівнем для серотипів вакцини, і

Превенар 20 (PF-06482077)

Додаток 29 — Україна

	специфічне вимірюване підвищення СГТ ОФА порівняно з вихідним рівнем
Імунотоксичність	Дослідження імунотоксичності вакцини 20vPnC не проводилися
Дослідження механізму дії	Дослідження механізму дії вакцини 20vPnC не проводилися
Медикаментозна залежність	Дослідження залежності від вакцини 20vPnC не проводилися. Зважаючи на доклінічний профіль, немає підстав очікувати, що вакцина 20vPnC спричинить зловживання або залежність
Токсичність метаболітів	Окремі дослідження із застосуванням метаболітів вакцини 20vPnC не проводилися
Токсичність домішок	Немає
Інше	Пошукові дослідження Було проведено ряд досліджень для оцінювання несподіваної знахідки в опорному дослідженні токсичності повторних доз. Очікувані результати, пов'язані з уведенням вакцини 20vPnC у початковому опорному дослідженні повторних доз, відповідали тим, що спостерігались у кролів, яким вводили вакцину, що містить алюміній, включно з реакціями в місці ін'єкції, підвищенням рівнів фібриногену та С-реактивного білка, розширенням гермінативних центрів у селезінці та клубових і пахових лімфатичних вузлах. Ці результати не вважалися побічними. Несподівана мікроскопічна знахідка в серці, що спостерігалась у невеликої кількості кролів, яким вводили 20vPnC у початковому опорному дослідженні токсичності повторних доз, ініціювала дослідження, орієнтовані на вивчення функції серця, і широкого оцінювання токсичності Зрештою було визначено, що знахідка в серці не пов'язана з вакциною або її компонентами. Цей висновок ґрунтувався на доказах того, що подібні ураження серця можуть виникати в кролів незалежно від досліджуваного матеріалу, ураження серця не були спричинені прямою або імуноопосередкованою кардіотоксичністю і що подібні ураження можуть бути спричинені в кролів через більш активні маніпуляції з ними та процедури дослідження, а це свідчить про потенційний вплив таких факторів, як стрес, на появу серцевих ускладнень. Крім того, існує великий досвід безпечного використання компонентів вакцини в складі наявних на ринку вакцин і біотерапевтичних препаратів, а в дослідженнях токсичності повторних доз, проведених із вакциною 13vPnC або 7 новими серотипами комплементарної c7vPnC, не було виявлено запалення міокарда в жодного виду тварин. Зрештою, у клінічних дослідженнях вакцини 20vPnC (на час проведення тестування) на людях не було виявлено жодних підозр щодо виникнення серцевих порушень або підвищення рівня cTnI. Сукупність доклінічних і клінічних даних підтверджує висновок, що серце не є органом-мішенню для вакцини 20vPnC
5. Висновки щодо результатів доклінічних досліджень	Доклінічні дані з безпечності, пов'язані з уведенням 20vPnC, відображають очікувану імунну реакцію на введення вакцини та є клінічно керованими або прийнятними ризиками в цільовій популяції

Превенар 20 (PF-06482077)
Додаток 29 — Україна

Signed by:

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

DocuSigned by:

(підпис) 1A2252AF904E4A4...

Ільченко Тетяна Юріївна
(П.І.Б.)



(Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019)

ЛІТЕРАТУРА

World Health Organization. Annex 1. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Technical Report Series No. 927, Geneva, Switzerland. World Health Organization 2005:31-63.

World Health Organization. Annex 2. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. In: WHO Technical Report Series No. 987, Geneva, Switzerland. Всесвітня організація охорони здоров'я 2014:59-100.

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Вакцина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	B7471004 Рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3 для оцінювання безпечності та імуногенності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (20vPnC) під час одночасного застосування із сезонною інактивованою вакциною від грипу (SIIV) у дорослих віком від 65 років
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 вересня 2020 р. по червень 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	1796 здорових дорослих віком 65 років і старше
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Первинна ціль оцінювання безпечності Описати профіль безпечності 20vPnC за одночасного застосування із SIIV або через 1 місяць після застосування SIIV. Оцінювання первинної імуногенності пневмококової вакцини: продемонструвати, що середнє геометричне титрів (СГТ) опсонофагоцитарної активності (ОФА), отримане в разі одночасного введення вакцини 20vPnC та SIIV (20vPnC+SIIV), не менш ефективні, ніж СГТ, отримані в разі введення 20vPnC через 1 місяць після SIIV.

	<u>Оцінювання первинної імуногенності вакцини SIIV:</u> продемонструвати, що СГТ реакції гальмування гемаглютинації (РГГА), отримані в разі одночасного введення SIIV та 20vPnC (20vPnC+SIIV), не нижчі за СГТ, отримані в разі введення тільки SIIV. <u>Оцінювання вторинної імуногенності пневмококової вакцини:</u> описати кратність посилення імунної відповіді на 20vPnC у разі одночасного введення з вакциною SIIV або через 1 місяць після неї. <u>Оцінювання вторинної імуногенності вакцини SIIV:</u> описати кратність посилення імунної відповіді на SIIV у разі введення одночасно з 20vPnC або окремо
11. Дизайн клінічного випробування	Це багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження 3 фази з паралельним дизайном у 2 групах проводилося в дослідницьких центрах у Сполучених Штатах. Загалом 1796 здорових дорослих віком ≥ 65 років були стратифіковані за попереднім статусом вакцинації від пневмококової інфекції (раніше вакцина не вводилася [невакциновані], отримання принаймні 1 дози лише 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини [PPSV23], отримання принаймні 1 дози лише 13- валентної пневмококової кон'югованої вакцини [13vPnC] або отримання принаймні 1 дози кожної з PPSV23 та 13vPnC) і рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 до 1 з 2 груп за допомогою централізованої рандомізації. Група сумісного введення ([SIIV+20vPnC]/фізіологічний розчин) отримала SIIV та 20vPnC під час одного візиту (візит 1), після чого через 1 місяць їм вводили фізіологічний розчин (візит 2). Група роздільного введення ([SIIV+фізіологічний розчин]/20vPnC) отримувала SIIV і фізіологічний розчин під час візиту 1, а через 1 місяць — 20vPnC під час візиту 2. Якщо учасники раніше вакцинувалися від пневмокока, остання доза мала бути введена щонайменше за 6 місяців до першої вакцинації в дослідженні. Інформація про будь-які попередні вакцинації від пневмококової інфекції збиралася під час реєстрації. Існувала неофіційна мета залучити близько 50 % учасників, які не мали попередньої вакцинації від пневмококової інфекції; однак не було встановленого цільового показника, і, з огляду на рівень вакцинації від пневмококової інфекції в США, це було нездійсненним. У день 1 (візит 1) учасників оцінювали на відповідність вимогам, у них брали кров для оцінювання імуногенності, їх рандомізували й вони отримали або SIIV і 20vPnC ([SIIV+20vPnC]/фізіологічний розчин), або SIIV і фізіологічний розчин ([SIIV+фізіологічний розчин]/20vPnC). Упродовж 30 хвилин після вакцинації за учасниками спостерігав персонал, якому були доступні засліплені дані та який реєстрував побічні реакції (ПР), що виникали протягом цього часу. Під час візиту учасники також отримували інструкції щодо подальшого спостереження та ведення електронного щоденника, а

	також вимірювальний пристрій (штангенциркуль). Повідомлювані за запитом місцеві реакції (почервоніння, припухлість і біль у місці ін'єкції), що виникали протягом 10 днів після вакцинації, і повідомлювані за запитом системні реакції (підвищення температури, головний біль, утома, біль у м'язах і суглобах), що виникали протягом 7 днів після вакцинації, щоденно реєструвалися в електронному щоденнику. Використання жарознижувальних або знеболювальних препаратів фіксувалося в електронному щоденнику щоденно протягом 7 днів після вакцинації. Учасники поверталися на візит 2 (через 28–42 дні після візиту 1) та оцінювалися щодо продовження участі в дослідженні; збиралася інформація про будь-які ПР, серйозні ПР (СПР), нещодавно діагностовані хронічні захворювання (NDCMC), супутні препарати, що застосовувалися для лікування будь-яких СПР або NDCMC, вакцини, які не є досліджуваними, і збиралися електронні щоденники спостережень. Для оцінювання імуногенності брали кров. Учасники отримували щеплення або фізіологічним розчином (група [SIIV+20vPnC]/фізіологічний розчин), або 20vPnC (група [SIIV+фізіологічний розчин]/20vPnC) і спостерігалися протягом 30 хвилин після щеплення персоналом, якому були доступні засліплені дані та який реєстрував будь-які реакції, що виникали протягом цього часу, такі як ПР. Учасники поверталися на візит 3 (через 28–42 дні після візиту 2), і їх оцінювали щодо продовження участі в програмі; від учасників збирали інформацію про ПР, СПР, NDCMC і спостерігали за веденням електронного щоденника (за потреби). Для оцінювання імуногенності проводився забір крові. Інформацію про ПР (несерйозні ПР, СПР і NDCMC) збирали в кожного учасника від моменту отримання інформованої згоди до візиту 3 включно. Для візиту 4 (приблизно через 6 місяців [168–196 днів] після візиту 2) центри проведення дослідження зв'язувалися з учасниками по телефону, щоб зареєструвати будь-які СПР або NDCMC, супутнє лікування, а також отримання щеплень, не пов'язаних із дослідженням, від моменту останнього візиту
12. Основні критерії включення	• Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком 65 років і старше на момент підписання інформованої згоди. • Дорослі, визначені за результатами клінічного оцінювання, включно з анамнезом і клінічним висновком, як такі, що можуть брати участь у дослідженні, у тому числі дорослі з попереднім стабільним захворюванням, визначеним як захворювання, що не вимагало суттєвих змін у терапії протягом попередніх 6 тижнів або госпіталізації з приводу погіршення стану протягом 12 тижнів перед початком прийому досліджуваного препарату.

	- Дорослі, які в анамнезі не отримували жодної пневмококової вакцини (тобто «невакциновані» щодо пневмококової вакцини) або в анамнезі отримували ліцензовану пневмококову вакцину щонайменше за 6 місяців перед першою вакцинацією в дослідженні. - Примітка. В учасників з вакцинацією ліцензованою пневмококовою вакциною в анамнезі брали документацію про дату(-и) і тип(-и) попередньої(-их) пневмококової(-их) вакцинації(-й)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл 20vPnC, в/м
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Не застосовно
15. Супутня терапія	Сезонна інактивована вакцина для профілактики грипу (Fluad® Квадривалент)
16. Критерії оцінювання ефективності	Первинна імуногенність пневмококової вакцини: кінцева точка В учасників, які відповідають основним критеріям протоколу (учасники, які піддаються оцінюванню): - Співвідношення середнього геометричного серотип-специфічних титрів ОФА через 1 місяць після вакцинації 20vPnC у групі сумісного введення та серотип-специфічних титрів ОФА через 1 місяць після вакцинації 20vPnC у групі роздільного введення. Первинна імуногенність вакцини SIIV В учасників, які піддаються оцінюванню: співвідношення середнього геометричного серотип-специфічних титрів ОФА штаму-специфічних титрів РГГА через 1 місяць після вакцинації SIIV в групі сумісного введення та титрів до відповідного штаму в групі роздільного введення. Вторинна імуногенність пневмококової вакцини В учасників, які піддаються оцінюванню, з кожної групи вакцинації: - кратність збільшення середнього геометричного (GMFR) серотип-специфічних титрів ОФА від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації; - відсоток учасників зі щонайменше 4-кратним зростанням серотип-специфічних титрів ОФА від моменту перед вакцинацією. Вторинна імуногенність вакцини SIIV

	В учасників, які піддаються оцінюванню, з кожної групи вакцинації: • GMFR штам-специфічних титрів РГГА від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації
17. Критерії оцінювання безпечності	В учасників, які отримали 1 дозу 20vPnC або SIIV, або фізіологічного розчину та яких спостерігали щодо безпечності після вакцинації з кожної групи щеплення: • відсоток учасників, які повідомили про місцеві реакції протягом 10 днів після кожної вакцинації; • відсоток учасників, які повідомили про системні реакції протягом 7 днів після кожної вакцинації; • відсоток учасників, які повідомили про ПР упродовж 1 місяця після кожної вакцинації; • відсоток учасників, які повідомили про СПР у період до 6 місяців після останньої вакцинації; • відсоток учасників, які повідомили про будь-які NDCMC протягом 6 місяців після останнього щеплення
18. Статистичні методи	<u>Аналіз імуногенності</u> Первинні цілі щодо імуногенності пневмококової вакцини та вакцини SIIV оцінювали за допомогою формальних гіпотетичних тестів на не нижчу ефективність сумісного введення вакцини SIIV і 20vPnC (група сумісного введення) порівняно з введенням вакцини SIIV із наступним введенням 20vPnC через 1 місяць (група роздільного введення) на основі серотип-специфічних СГТ ОФА та штам-специфічних СГТ РГГА через 1 місяць після вакцинації відповідно. Не нижча ефективність у групі спільного введення порівняно з групою роздільного введення щодо певного серотипу пневмокока або певного штаму вірусу грипу декларувалася, якщо нижня межа 2-стороннього 95%-го ДІ для співвідношення середнього геометричного (GMR) титрів (група спільного введення порівняно з групою роздільного введення) через 1 місяць після вакцинації перевищувала 0,50 (2-кратний критерій) або 0,67 (1,5-кратний критерій) відповідно. Основні цілі оцінювання первинної імуногенності були досягнуті, у принципі, якщо 2-кратний критерій не нижчої ефективності був дотриманий для кожного з 20 серотипів ОФА й 1,5-кратний критерій не нижчої ефективності був дотриманий для кожного зі штамів РГГА. Крім того, для подальшої характеристики імунної відповіді на 20vPnC для кожної групи щеплення були надані результати щодо GMFR серотип-специфічних титрів ОФА від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації, відсотка учасників зі щонайменше 4-кратним зростанням серотип-специфічних титрів ОФА від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації та зворотні кумулятивні криві розподілу титрів ОФА.

	Для імунної відповіді, індукованої SIIV, також були надані додаткові описові зведені статистичні дані GMFR штам-специфічних титрів РГГА від початку вакцинації до 1 місяця після введення SIIV у кожній групі щеплення. <u>Аналіз безпечності</u> Первинна мета безпечності оцінювалася за допомогою описових зведених статистичних даних щодо місцевих реакцій, системних явищ і ПР (включно зі СПР і NDCMC) для кожної групи щеплення. Для узагальнення ПР застосовувався 3-рівневий підхід
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загалом було рандомізовано 1796 учасників, 1752 (97,6 %) були вакциновані під час візиту 2, а 1727 (96,2 %) завершили дослідження. Найпоширенішою причиною виходу з дослідження була відмова учасника від участі. Демографічні та вихідні характеристики, що охоплювали стать, расу, етнічну приналежність, вік, попередній статус вакцинації від пневмококової інфекції та анамнез куріння для популяції оцінювання безпечності, були подібними для обох груп щеплення. Пропорції учасників з різним анамнезом вакцинацій (невакциновані, попередня вакцинація лише PPSV23, попередня вакцинація лише 13vPnC, попередня вакцинація 13vPnC та PPSV23) загалом відображали останній розподіл серед дорослих віком 65 років і старше в Сполучених Штатах. Вихідні характеристики, що охоплювали статус щодо попередньої вакцинації від пневмококової інфекції та анамнез куріння, для популяцій оцінюваної пневмококової імуногенності та оцінюваної імуногенності до РГГА були подібними до таких для популяції оцінювання безпечності
20. Результати оцінювання ефективності	<u>Імунна відповідь на вакцину 20vPnC</u> - Імунна відповідь на всі 20 серотипів у разі введення 20vPnC одночасно із SIIV була не менш ефективною, ніж імунна відповідь на введення 20vPnC через 1 місяць після SIIV. - Уведення 20vPnC індукувало стійку імунну відповідь на всі 20 серотипів у разі одночасного введення з вакциною SIIV та введення через 1 місяць після SIIV. GMFR титрів ОФА загалом була однаковою для більшості серотипів від моменту до вакцинації впродовж 1 місяця після вакцинації 20vPnC у разі введення окремо після SIIV або сумісного введення із SIIV. Частки учасників, у яких титри пневмококової ОФА зросли в щонайменше 4 рази від початку до 1 місяця після застосування 20vPnC, були загалом подібними для більшості серотипів, коли 20vPnC застосовували разом із SIIV або окремо.

	<u>Імунна відповідь на вакцину SIIV</u> - Імунна відповідь на всі 4 штами грипу в разі введення SIIV одночасно з 20vPnC була не менш ефективною порівняно з імунною відповіддю на введення тільки SIIV. - Спостережувані точкові оцінки GMFR титрів через 1 місяць після вакцинації SIIV були однаковими для всіх 4 штамів грипу незалежно від того, вводили вакцину SIIV одночасно з 20vPnC чи вводили їх окремо
21. Результати оцінювання безпечності	Результати оцінювання безпечності - Місцеві реакції в місці ін'єкції 20vPnC були подібними, коли 20vPnC вводили одночасно із SIIV або окремо через 1 місяць після введення SIIV. Спостерігалася тенденція до дещо більшої частки учасників, які повідомляли про легку або помірну втому в групі, у якій вакцину 20vPnC вводили одночасно із SIIV, порівняно з групою, у якій вводили будь-яку з вакцин окремо, але різниця між групами не була клінічно значущою. Показник «будь-яке підвищення температури» був низьким ($\leq 1,5\%$) у всіх групах. Більшість місцевих реакцій і системних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості. - Частота повідомлень про ПР упродовж 1 місяця після вакцинації була низькою та подібною після введення 20vPnC разом із SIIV, введення 20vPnC окремо або введення SIIV окремо. - Не більш ніж 1,7 % учасників в обох групах повідомили про будь-яке СПР протягом 1 місяця після спільного застосування 20vPnC та SIIV, окремого застосування SIIV або окремого застосування 20vPnC. Частка учасників, які повідомили про СПР упродовж 6 місяців після вакцинації, у групі спільного або окремого введення була низькою (3,7 % в обох групах) і відповідає медичним явищам, що можуть виникнути в цій популяції. Жодна із СПР не була пов'язана з вакциною. - Частка учасників, які повідомили про NDCMC протягом 6 місяців після вакцинації в групі спільного або окремого застосування, була низькою ($\leq 3,8\%$), подібною у 2 групах і відповідала медичним явищам, що можуть виникнути в цій популяції. Не було виявлено жодного NDCMC, пов'язаного з вакциною
22. Висновок (резюме)	Відповіді після введення 20vPnC і SIIV відповідали критеріям не нижчої ефективності для всіх 20 серотипів вакцини порівняно з вакциною 20vPnC, що вводилась

	окремо, і для всіх 4 штамів грипу порівняно з вакциною SIIV, яка вводилася окремо. Вакцина 20vPnC продемонструвала подібний профіль безпечності за сумісного введення із SIIV або через 1 місяць після SIIV. Результати цього дослідження підтверджують безпечність та імуногенність вакцини 20vPnC за її сумісного введення з вакциною SIIV.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  (підпис) 1A2252AF804E4A4... Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.) 

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019 р.}

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV).

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Лікарський засіб із повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	B7471006 Рандомізоване відкрите дослідження 3 фази для оцінювання безпечності та імуногенності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини в дорослих віком 65 років і старше, яким раніше проводилася вакцинація проти пневмококової інфекції
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 лютого 2019 р. по лютий 2020 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки Швеція
9. Кількість досліджуваних	875 дорослих віком ≥ 65 років
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Первинна Безпечність: описати профіль безпечності 20-валентної кон'югованої вакцини від пневмококової інфекції (20vPnC). Імуногенність: описати імунні реакції на вакцину 20vPnC у дорослих, раніше щеплених 23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною (PPSV23), раніше щеплених 13-валентною пневмококовою кон'югатною вакциною (13vPnC) або раніше щеплених як вакциною 13vPnC, так і вакциною PPSV23. Вторинні Імуногенність: детальніше описати імунну відповідь на вакцину 20vPnC у дорослих, раніше

	щеплених вакциною PPSV23, раніше щеплених вакциною 13vPnC або раніше щеплених як вакциною 13vPnC, так і вакциною PPSV23
11. Дизайн клінічного випробування	Приблизно 875 дорослих віком 65 років і старше були відібрані для включення в 3 різні когорти залежно від попередньої вакцинації від пневмококової інфекції в анамнезі. Учасники когорти А включалися як в американські, так і у шведські центри, у той час як учасники когорт В і С включалися тільки в США. • Когорта А: приблизно 375 учасників, які отримали в минулому PPSV23 від щонайменше 1 року до ≤ 5 років тому, але не були вакциновані 13vPnC, були рандомізовані (2 : 1) для отримання 20vPnC або 13vPnC. • Когорта В: приблизно 375 учасників, які отримали в минулому 13vPnC щонайменше 6 місяців тому, але не були вакциновані PPSV23, були рандомізовані (2 : 1) для отримання 20vPnC або PPSV23. • Когорта С: приблизно 125 учасників, які отримали в минулому 13vPnC і потім — PPSV23 (вакцинація PPSV23 мала бути зроблена щонайменше за 1 рік перед вакцинацією в цьому дослідженні), мали отримувати 20vPnC. Група щеплення 13vPnC у когорті А та група щеплення PPSV23 в когорті В служили контрольними групами для оцінювання безпечності 20vPnC у цих когортах. Кров збирали в усіх групах, однак титри опсонофагоцитарної активності (ОФА) визначали лише для груп 20vPnC. Учасники когорт А, В і С здавали кров і проходили вакцинацію під час візиту 1 і поверталися для повторного забору крові й оцінювання безпечності на візит 2 (через 28–42 дні після візиту 1). Останній візит (тільки оцінювання безпечності) проводився приблизно через 6 місяців (168–196 днів) після візиту 1 по телефону
12. Основні критерії включення	• Дорослі чоловіки або жінки віком ≥ 65 років. • Дорослі, визначені за результатами клінічного оцінювання, включно з анамнезом і клінічним висновком, як такі, що можуть брати участь у дослідженні, у тому числі дорослі з попереднім стабільним захворюванням, визначеним як захворювання, що не вимагало суттєвих змін у терапії протягом попередніх 6 тижнів або госпіталізації з приводу погіршення стану протягом 12 тижнів перед початком прийому досліджуваного препарату. • Чоловіки або жінки, які відповідають

	одному з наведеного нижче. а) Щеплені PPSV23 у період від ≥ 1 до ≤ 5 років перед вакцинацією в дослідженні, без попередньої вакцинації 13vPnC (когорта А). б) Щеплені 13vPnC щонайменше за 6 років перед вакцинацією в дослідженні, без попередньої вакцинації PPSV23 (когорта В) с) Щеплені 13vPnC, а потім — PPSV23 (вакцинація PPSV23 щонайменше за 1 рік перед вакцинацією в дослідженні) (когорта С)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл 20vPnC, 13vPnC або PPSV23 вводилася внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз недомінантної руки під час візиту 1 залежно від когорти та рандомізації
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Не застосовно
15. Супутня терапія	Не застосовно
16. Критерії оцінювання ефективності	Первинні Імуногенність: - Титри пневмококової серотип-специфічної ОФА через 1 місяць після вакцинації. Вторинні Імуногенність: - Кратність збільшення серотип-специфічних титрів ОФА в період від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації. - Збільшення щонайменше в 4 рази серотип-специфічних титрів ОФА від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації. - Серотип-специфічні титри ОФА $\geq$ НМКВ (нижньої межі кількісного визначення) через 1 місяць після вакцинації
17. Критерії оцінювання безпеки	Первинні Безпечність: - місцеві реакції (почервоніння, набряк і біль у місці введення), повідомлені за запитом, що виникали протягом 10 днів після вакцинації; - системні явища (гарячка, головний біль, утомлюваність, біль у м'язах і суглобах), повідомлені за запитом, що виникали протягом 7 днів після вакцинації; - побічні реакції (ПР), що виникали протягом 1 місяця після вакцинації; - повідомлення про серйозні ПР (СПР) і нещодавно діагностовані хронічні захворювання (NDCMC) протягом 6 місяців після вакцинації

18. Статистичні методи	Усі статистичні аналізи безпечності та імуногенності були описовими. Аналіз імуногенності Результати оцінювання імуногенності в групі 20vPnC були узагальнені для кожної когорти. Середнє геометричне титрів (СГТ) ОФА та їхні 2-сторонні 95%-ві довірчі інтервали (ДІ) були отримані за допомогою розрахунку середніх значень та 95%-х ДІ за натуральною логарифмічною шкалою титрів ОФА на основі t-розподілу, з подальшим експонуванням середніх значень і довірчих інтервалів. Кратність збільшення середнього геометричного (GMFR) серотип-специфічних титрів ОФА та їхні 2-сторонні 95%-ві ДІ були отримані за допомогою логарифмічного перетворення співвідношення титрів ОФА під час візиту 2 (через 1 місяць після вакцинації) до візиту 1 (до вакцинації), розрахунку середнього значення та 95%-х ДІ на основі t-розподілу, а потім — експонування середнього значення та довірчих інтервалів. Надані частки (і 2-сторонні 95%-ві ДІ) учасників зі щонайменше 4-кратним зростанням серотип-специфічного титру ОФА за період від моменту до вакцинації до 1 місяця після вакцинації, а також із серотип-специфічним титром ОФА $\geq$ НМКВ. Відповідний 95%-й ДІ був отриманий за методом Клоппера — Пірсона. Аналіз безпечності Усі результати переносимості й безпечності були підсумовані окремо для кожної когорти. 95%-й ДІ для кожної бінарної кінцевої точки для кожної групи вакцин обчислювався за методом Клоппера — Пірсона
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	До когорти А було включено 375 учасників, до когорти В — 375 учасників, до когорти С — 125 учасників. Усі учасники когорт А та С отримали досліджувану вакцину; 2 учасники групи 20vPnC у когорті В були рандомізовані, але не отримали досліджувану вакцину. Усі учасники когорти С і майже всі учасники ($\geq 97,5\%$) у кожній групі вакцин у когортах А і В завершили дослідження. Демографічні характеристики й анамнез куріння для популяції оцінювання безпечності були подібними серед груп щеплення. Середній вік вакцинованих учасників коливався від 68,0 до 69,0 року в групах щеплення. У когорті В було включено найвищий відсоток учасників віком 80 років і старше (9,8 і 9,4 % в групі 20vPnC і

	контрольній групі відповідно), тоді як у когорті А відсоток був найнижчим (2,0 і 1,6 % в 20vPnC і контрольній групі відповідно). У когорті А 35,5 % учасників були включені в дослідження у Швеції. Більшість учасників ($\geq 90,2$ %) були представниками європеїдної раси, і серед них незначно переважали жінки
20. Результати оцінювання ефективності	- Імунні реакції на всі 20 серотипів вакцини спостерігалися через 1 місяць після введення 20vPnC у дорослих віком ≥ 65 років за результатами оцінювання СГТ ОФА, GMFR титрів, визначення частки учасників і щонайменше 4-кратним підйомом титрів ОФА й частки учасників із титрами ОФА $\geq$ НМКВ у 3 когортах, незалежно від попередньої вакцинації від пневмококової інфекції. - СГТ ОФА до 20 серотипів вакцини через 1 місяць після введення 20vPnC зазвичай були найвищими в учасників, які раніше отримували лише 13vPnC, за ними йшли учасники, які раніше отримували 13vPnC і PPSV23, а найнижчими вони були серед тих, хто раніше отримував лише PPSV23. - Для серотипів 13vPnC спостерігалася тенденція дещо вищої GMFR титрів ОФА, і більш висока частка учасників зі щонайменше 4-кратним зростанням титрів ОФА відзначалася в групі, яка раніше отримала тільки 13vPnC перед вакцинацією 20vPnC, порівняно з тими, хто раніше отримав тільки PPSV23 або 13vPnC і PPSV23. - Для додаткових 7 серотипів GMFR титрів була більшою, а частка учасників зі щонайменше 4-кратним підвищенням титрів ОФА була вищою в групі, які раніше отримували тільки 13vPnC до вакцинації 20vPnC (тобто невакциновані до вакцинації цими серотипами), порівняно з тими, хто раніше отримував лише PPSV23 або 13vPnC і PPSV23. - Вакцина 20vPnC індукувала імунну відповідь на серотип 15С у дорослих віком ≥ 65 років незалежно від попередньої вакцинації проти пневмококової інфекції
21. Результати оцінювання безпечності	- Відсоток учасників, що повідомили про місцеві реакції та системні ускладнення після вакцинації 20vPnC за запитом, був, як правило, однаковим, незалежно від попередньої протипневмококової вакцинації і зазвичай був подібним до такого в разі застосування відповідних контрольних вакцин (13vPnC або PPSV23). Більшість місцевих реакцій та системних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості й зазвичай минали протягом 1–2 днів. - Частота ПР протягом 1 місяця після

	вакцинації була низькою після щеплення 20vPnC. ПР після введення 20vPnC були загалом подібними в усіх когортах, незалежно від попередньої пневмококової вакцинації, і подібними до відповідних контрольних груп 13vPnC або PPSV23). Відсоток учасників, які повідомили про будь-які СПР або NDCMC протягом 6 місяців після вакцинації, був низьким у всіх групах щеплення. Дослідник не розглядав жодних СПР, пов'язаних із досліджуваною вакциною. Загалом СПР і NDCMC відповідали медичним подіям і станам, які можна очікувати в популяції віком 65 років і старше. Під час дослідження про летальні випадки не повідомлялося.
22. Висновок (резюме)	Профіль безпечності та переносимості 20vPnC був загалом подібним в учасників з різним попереднім досвідом вакцинації пневмококовою вакциною та загалом подібним до контрольних груп 13vPnC та PPSV23. Це дослідження показує, що 20vPnC індукує імунну відповідь на всі 20 серотипів вакцини в дорослих віком 65 років і старше, які раніше отримували пневмококову вакцину, причому найсильніші відповіді спостерігалися в осіб, які раніше отримували тільки 13vPnC
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  1A2252AE904E4A4 (підпис) Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.) 

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019 р.}

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV).

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Лікарський засіб із повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	B7471007 Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження 3 фази для оцінювання безпечності та імуногенності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини в невакцинованих від пневмококової інфекції дорослих віком 18 років і старше
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 грудня 2018 р. до грудня 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки Швеція
9. Кількість досліджуваних	3880 дорослих віком 18 років і старше
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Первинні Безпечність (усі когорти): описати профіль безпечності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (20vPnC) у дорослих віком 18 років і старше. Імуногенність (когорта 1, вік 60 років і старше): продемонструвати, що імунна відповідь на 13 серотипів 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (13vPnC) (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F і 23F), індукована вакциною 20vPnC у дорослих віком 60 років і старше, не поступається імунній відповіді, індукованій вакциною 13vPnC. Продемонструвати, що імунна відповідь на 7 додаткових серотипів (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F і 33F), індукована вакциною 20vPnC у

	дорослих віком 60 років і старше, не поступається імунній відповіді, індукованій вакциною PPSV23. Вторинні Імуногенність (когорта 2, вік 50–59 років): продемонструвати, що імунна відповідь на 20 серотипів 20vPnC, індукована в дорослих віком від 50 до 59 років, не поступається імунній відповіді, індукованій 20vPnC у дорослих віком від 60 до 64 років. Імуногенність (когорта 3, вік 18–49 років): продемонструвати, що імунна відповідь на 20 серотипів 20vPnC, індукована в дорослих віком від 18 до 49 років, не поступається імунній відповіді, індукованій 20vPnC у дорослих віком від 60 до 64 років. Імуногенність (усі когорти): описати імунну відповідь на вакцину 20vPnC у дорослих віком від 60 років, від 50 до 59 років і від 18 до 49 років
11. Дизайн клінічного випробування	Приблизно 3880 дорослих віком від 18 років і старше, які не мали в анамнезі щеплень від пневмококової інфекції, мали бути включені до 1 з 3 когорт залежно від віку на момент реєстрації та рандомізовані в групу 20vPnC або контрольну групу. Приблизно 3000 учасників мали бути включені до когорти 1: 2000 учасників віком від 60 до 64 років, а 1000 учасників — віком від 65 років і старше. Учасники були стратифіковані за віком та рандомізовані (1 : 1) для отримання 20vPnC або 13vPnC (контрольна вакцина) під час вакцинації 1 (візит 1). Учасники, які отримали 20vPnC під час вакцинації 1, отримали фізіологічний розчин під час вакцинації 2 (візит 2), а ті, хто отримав 13vPnC під час вакцинації 1, отримали PPSV23 під час вакцинації 2 (візит 2). Приблизно 440 учасників віком від 50 до 59 років мали бути включені до когорти 2 та рандомізовані (3 : 1) для отримання одноразової дози 20vPnC або 13vPnC під час візиту 1. Приблизно 440 учасників віком від 18 до 49 років мали бути включені до когорти 3 та рандомізовані (3 : 1) для отримання одноразової дози 20vPnC або 13vPnC під час візиту 1. Учасники когорти 1 пройшли оцінювання імуногенності та безпечності під час візитів 1, 2 (від 28 до 42 днів після візиту 1) і 3 (від 28 до 42 днів після візиту 2). Учасники когорт 2 та 3 завершили оцінювання

	імуногенності та безпечності під час візитів 1 і 2 (від 28 до 42 днів після візиту 1). Учасники когорт 1, 2 та 3 пройшли завершальний візит (лише оцінювання безпечності) приблизно через 6 місяців (168–196 днів) після візиту 1 у телефонному режимі
12. Основні критерії включення	- Когорта 1: чоловіки або жінки віком 60 років і старше. Когорта 2: чоловіки та жінки віком від 50 до 59 років. Когорта 3: чоловіки та жінки віком від 18 до 49 років. - Дорослі, визначені за результатами клінічного оцінювання, включно з анамнезом і клінічним висновком, як такі, що можуть брати участь у дослідженні, у тому числі дорослі з попереднім стабільним захворюванням, визначеним як захворювання, що не вимагало суттєвих змін у терапії протягом попередніх 6 тижнів або госпіталізації з приводу погіршення стану протягом 12 тижнів перед початком прийому досліджуваного препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл 20vPnC, в/м
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл 13vPnC, в/м Доза 0,5 мл PPSV23, в/м Доза 0,5 мл фізіологічного розчину, в/м
15. Супутня терапія	Не застосовно
16. Критерії оцінювання ефективності	Первинні Імуногенність (когорта 1, вік 60 років і старше): - серотип-специфічні титри опсонофагоцитарної активності (ОФА) через 1 місяць після вакцинації. Вторинні Імуногенність (когорта 2, вік 50–59 років): - серотип-специфічні титри ОФА, через 1 місяць після вакцинації. Імуногенність (когорта 3, вік 18–49 років): - серотип-специфічні титри ОФА, через 1 місяць після вакцинації. Імуногенність (усі когорти): - кратність збільшення серотип-специфічних титрів ОФА в період від моменту перед

	вакцинацією до 1 місяця після вакцинації; • збільшення щонайменше в 4 рази серотип-специфічних титрів ОФА від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації; • серотип-специфічні титри ОФА $\geq$ НМКВ (нижньої межі кількісного визначення) через 1 місяць після вакцинації
17. Критерії оцінювання безпечності	Первинні Безпечність (усі когорти): • місцеві реакції (почервоніння, набряк і біль у місці введення), повідомлені за запитом, що виникали протягом 10 днів після вакцинації; • системні явища (гарячка, головний біль, утомлюваність, біль у м'язах і суглобах), повідомлені за запитом, що виникали протягом 7 днів після вакцинації; • побічні реакції (ПР), що виникали протягом 1 місяця після вакцинації; • повідомлення про серйозні ПР (СПР) і нещодавно діагностовані хронічні захворювання (NDCMC) протягом 6 місяців після вакцинації
18. Статистичні методи	<u>Аналіз імуногенності</u> Перевірка гіпотези була проведена для оцінювання не меншої ефективності за допомогою порівняння серотип-специфічних титрів ОФА через 1 місяць після вакцинації в групі 20vPnC/фізіологічний розчин із титрами в групі 13vPnC/PPSV23 в когорті 1 та порівняння серотип-специфічних титрів ОФА через 1 місяць після вакцинації в групах 20vPnC у когортах 2 і 3 з титрами в групі 20vPnC/фізіологічний розчин в учасників когорти 1 у віці від 60 до 64 років. Не меншу ефективність щодо серотипу визнавали, якщо нижня межа 2-стороннього 95%-го довірчого інтервалу (ДІ) для співвідношення середнього геометричного (GMR) серотип-специфічних титрів ОФА 20vPnC/фізіологічний розчин відносно 13vPnC/PPSV23 (порівняння в когорті 1) або GMR серотип-специфічних титрів когорти 2 (або когорти 3) до учасників когорти 1 у віці від 60 до 64 років (факторний аналіз) була більшою за 0,5 (2-кратний критерій). GMR серотип-специфічних титрів ОФА та пов'язані з ними 2-сторонні 95%-ві ДІ розраховували за допомогою експонування різниці в середніх значеннях за методом найменших квадратів (МНК) і відповідних ДІ, оцінених на основі аналізу лог-трансформованих титрів ОФА з використанням лінійної регресивної моделі (первинний підхід). Модель лінійної

	регресії охоплювала показники групи вакцини, статі, статусу куріння, віку на момент вакцинації та відповідних вихідних титрів ОФА для порівняння групи 20vPnC/фізіологічного розчину з групою 13vPnC/PPSV23 у когорті 1, а також показники когорти, статі, статусу куріння та відповідних вихідних титрів ОФА для аналізу перехресних зв'язків між групою 20vPnC з когорти 2 (або когорти 3) та учасниками когорти 1 у віці від 60 до 64 років. Нескориговані GMR серотип-специфічних титрів ОФА та пов'язані з ними 95%-ві ДІ також розраховувалися на основі t-розподілу як аналізу чутливості для надійності оцінки не меншої ефективності. Середнє геометричне титрів (СГТ) ОФА та їхні 2-сторонні 95%-ві ДІ були отримані за допомогою розрахунку середніх значень та 95%-го ДІ за натуральною логарифмічною шкалою титрів ОФА на основі t-розподілу, з подальшим експонуванням середніх значень і довірчих інтервалів. Кратність збільшення середнього геометричного (GMFR) титрів ОФА та їхні 2-сторонні 95%-ві ДІ були отримані за допомогою ділення зазначеного пост-вихідного титру на вихідний титр і логарифмічного перетворення співвідношень, розрахунку середнього значення та 95%-х ДІ на основі t-розподілу, а потім — експонування середнього значення та довірчих меж. Для кожної групи вакцин були представлені відсотки (і 2-сторонні 95%-ві ДІ) учасників зі щонайменше 4-кратним підвищенням серотип-специфічного титру ОФА від початку до 1 місяця після вакцинації, а також із серотип-специфічними титрами ОФА $\geq$ НМКВ. Відповідний 95%-й ДІ був отриманий за методом Клоппера — Пірсона. <u>Аналіз безпечності</u> Усі результати переносимості та безпечності були узагальнені окремо для кожної когорти. 95%-й ДІ для кожної бінарної кінцевої точки для кожної групи був обчислений за методом Клоппера — Пірсона. 95%-й ДІ для різниці між групами для кожної бінарної кінцевої точки обчислювали за методом Мієттінена і Нурмінен
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загалом до когорти 1 було включено 3009 учасників, 2997 отримали 20vPnC або 13vPnC, 2835 (94,2 %) завершили дослідження. У групі 20vPnC/фізіологічний розчин сталася смерть 1 учасника, яка, на думку дослідника, не

	була пов'язана із застосуванням досліджуваної вакцини. У когорті 2 загалом було зареєстровано та вакциновано 445 учасників, з яких 432 (97,1 %) завершили дослідження. У когорті 3 загалом було зареєстровано 448 учасників, 447 отримали щеплення, а 423 (94,4 %) завершили дослідження. Диспозиція була подібною в групах щеплення у кожній когорті, а найпоширенішою причиною виходу з дослідження була втрата контакту з досліджуваними для подальшого спостереження. Демографічні характеристики й анамнез щодо куріння в групі оцінювання безпечності були подібними в групах вакцин у кожній когорті, з відносно більшим представництвом жінок у кожній когорті. У когорті 1 було поставлено за мету залучити до дослідження учасників старшого віку, і 12,9 % учасників були віком ≥ 70 років, що становило майже 40 % від учасників віком ≥ 65 років. Загалом розподіл за расовою приналежністю в когорті 1 був репрезентативним для дорослого населення США серед дорослих віком 60 років і старше
20. Результати оцінювання ефективності	Вік 60 років і старше (когорта 1) - Імунні відповіді на 13 серотипів вакцини, індуковані вакциною 20vPnC, не поступалися імунним реакціям, індукованим 13vPnC. - Імунні відповіді на 6 із 7 додаткових вакцинних серотипів, індуковані вакциною 20vPnC, були не менш ефективними, ніж імунна відповідь, індукована вакциною PPSV23. - Серотип 8 через 1 місяць після введення вакцини 20vPnC ледь не досяг статистичного критерію не меншої ефективності. Проте очікується, що імунна відповідь серотипу 8 буде такою ж ефективною, як і для 19 серотипів вакцини у 20vPnC, які відповідали критеріям не меншої ефективності за показниками СГТ ОФА, GMFR титрів, відсотка учасників зі щонайменше 4-кратним збільшенням титрів ОФА й відсотка учасників з титрами ОФА $\geq$ НМКВ. - Стійкі імунні реакції на всі 20 серотипів вакцини через 1 місяць після введення 20vPnC спостерігались у дорослих віком ≥ 60 років за показниками СГТ ОФА, GMFR титрів, відсотка учасників зі щонайменше 4-кратним збільшенням титрів ОФА й відсотка учасників із титрами ОФА $\geq$ НМКВ.

	Вік від 50 до 59 років (когорта 2) • Імунні відповіді на 20 серотипів вакцин, індуковані 20vPnC у дорослих віком від 50 до 59 років, не поступалися таким у дорослих віком від 60 до 64 років. • Стійкі імунні відповіді на всі 20 серотипів вакцини через 1 місяць після введення 20vPnC спостерігались у дорослих віком від 50 до 59 років за показниками СГТ ОФА, GMFR титрів, відсотка учасників зі щонайменше 4-кратним збільшенням титрів ОФА й відсотка учасників із титрами ОФА $\geq$ НМКВ. Вік від 18 до 49 років (когорта 3) • Імунні відповіді на 20 серотипів вакцин, індуковані 20vPnC у дорослих віком від 18 до 49 років, не поступалися таким у дорослих віком від 60 до 64 років. • Стійкі імунні відповіді на всі 20 серотипів вакцини через 1 місяць після введення 20vPnC спостерігались у дорослих віком від 18 до 49 років за показниками СГТ ОФА, GMFR титрів, відсотка учасників зі щонайменше 4-кратним збільшенням титрів ОФА й відсотка учасників із титрами ОФА $\geq$ НМКВ. Статус ризику • Стійкі імунні відповіді на всі 20 серотипів вакцини через 1 місяць після введення 20vPnC спостерігались у дорослих віком $\geq$ 18 років з підвищеним ризиком розвитку серйозних пневмококових захворювань і без такого ризику, що визначалися за показниками СГТ ОФА, кратності зростання СГТ, відсотка учасників зі щонайменше 4-кратним збільшенням титрів ОФА й відсотка учасників із титрами ОФА $\geq$ НМКВ
--	---

21. Результати оцінювання безпечності	- Відсоток учасників, які повідомили про місцеві реакції та системні явища за запитом, був подібним у 2 групах в кожній когорті. Більшість місцевих реакцій і системних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості. - Частота ПР упродовж 1 місяця після введення 20vPnC або 13vPnC були подібними у 2 групах в кожній когорті. Не було виявлено нових проблем безпеки. - Відсоток учасників, які повідомили про будь-які СПР, був низьким ($\leq 2,4\%$ у когорті 1, $< 1\%$ у когортах 2 і 3) і подібними у 2 групах у кожній когорті. Дослідник не розглядав жодних СПР, пов'язаних із досліджуваною вакциною. У групі 20vPnC/saline було зареєстровано 1 смерть. - Відсоток учасників, які повідомили про NDCMC протягом 6 місяців після введення 20vPnC або 13vPnC, був низьким ($\leq 2,3\%$ в когорті 1; $\leq 1,5\%$ в когорті 2; $\leq 1,8\%$ в когорті 3), подібним у 2 групах у кожній когорті й узгоджувався з медичними подіями, які можуть траплятися в цих популяціях
22. Висновок (резюме)	Показано, що вакцина 20vPnC має профіль переносимості та безпечності, подібний до 13vPnC. Враховуючи стійку імунну відповідь та порівнянність із ліцензованими пневмококовими вакцинами (13vPnC і PPSV23) для відповідних серотипів, а також з урахуванням охоплення молодших вікових груп, ці дані підтверджують, що 20vPnC буде ефективною вакциною від пневмокової інфекції, спричиненої 20-ма серотипами, в дорослих
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  1A2252AF904E4A4... (Підпис) Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.) 

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019 р.}

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (пункт 4 розділу IV).

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Лікарський засіб із повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	B7471008 Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази 3 для оцінювання безпечності та імуногенності 3 партій 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини в невакцинованих від пневмокока дорослих віком від 18 до 49 років
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 лютого 2019 р. по жовтень 2019 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	1610 дорослих віком від 18 до 49 років
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Первинні Безпечність: описати профіль безпечності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (20vPnC). Імуногенність: продемонструвати, що імунні відповіді на 20 серотипів, індуковані введенням вакцини 20vPnC, були еквівалентними для всіх 3 партій. Вторинні Імуногенність: описати імунну відповідь на вакцину 20vPnC

11. Дизайн клінічного випробування	Це багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження 3 фази з паралельним дизайном у 4 групах проводилося в дослідницьких центрах у Сполучених Штатах. Приблизно 1610 дорослих віком від 18 до 49 років, які не мали в анамнезі щеплень від пневмокока, планувалося залучити та рандомізувати для отримання однієї з 3 партій 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (20vPnC) або 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (13vPnC). Ця досліджувана популяція була обрана, оскільки вона належала до вікової групи, яка є цільовою в запланованому показанні, і має меншу варіабельність імунної відповіді, ніж старші або потенційно вакциновані популяції, що допомагає інтерпретувати результати імуногенності для забезпечення узгодженості партій. Група 13vPnC була лише контролем безпечності, але сироватки були проаналізовані для збереження засліпленості та в описових цілях. Учасники були рандомізовані в 1 з 4 груп у співвідношенні 2 : 2 : 2 : 1 (20vPnC, партія 1: 20vPnC, партія 2: 20vPnC, партія 3: 13vPnC) за допомогою рандомізації в дослідницьких центрах. У день 1 (візит 1) учасники проходили оцінювання на відповідність критеріям участі й отримали 20vPnC або 13vPnC. Учасники проходили оцінювання імуногенності й безпечності під час візитів 1 і 2 (28–42 дні після візиту 1) і завершували свій останній візит (лише оцінювання безпечності) приблизно через 6 місяців (168–196 днів) після візиту 1 у телефонному режимі
12. Основні критерії включення	• Чоловіки та жінки у віці від ≥ 18 до < 50 років. • Дорослі, визначені за результатами клінічного оцінювання, включно з анамнезом і клінічним висновком, як такі, що можуть брати участь у дослідженні, у тому числі дорослі з попереднім стабільним захворюванням, визначеним як захворювання, що не вимагало суттєвих змін у терапії протягом попередніх 6 тижнів або госпіталізації з приводу погіршення стану протягом 12 тижнів перед початком прийому досліджуваного препарату.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Одноразова доза (0,5 мл) 20vPnC, в/м
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Одноразова доза (0,5 мл) 13vPnC, в/м

15. Супутня терапія	Не застосовно
16. Критерії оцінювання ефективності	Первинні - Серотип-специфічні титри опсонофагоцитарної активності (ОФА) через 1 місяць після вакцинації. Вторинні - кратність збільшення серотип-специфічних титрів ОФА в період від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації; - збільшення щонайменше в 4 рази серотип-специфічних титрів ОФА від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації; - серотип-специфічні титри ОФА, що перевищують або дорівнюють нижній межі кількісного визначення (НМКВ) через 1 місяць після вакцинації
17. Критерії оцінювання безпечності	Первинні - місцеві реакції (почервоніння, набряк і біль у місці введення), повідомлені за запитом, що виникали протягом 10 днів після вакцинації; - системні явища (гарячка, головний біль, утомлюваність, біль у м'язах і суглобах), повідомлені за запитом, що виникали протягом 7 днів після вакцинації; - повідомлення про побічні реакції (ПР) упродовж 1 місяця після вакцинації; - повідомлення про серйозні ПР (СПР) і нещодавно діагностовані хронічні захворювання (NDCMC) протягом 6 місяців після вакцинації
18. Статистичні методи	<u>Аналіз імуногенності</u> Перевірка гіпотез була проведена для оцінювання еквівалентності імунної відповіді, індукованої 20vPnC у 3 партіях для первинної кінцевої точки імуногенності, серотип-специфічних титрів ОФА через 1 місяць після вакцинації, з використанням 2-кратного запасу еквівалентності. Три (3) партії визнавалися еквівалентними, якщо кожен із попарних 2-сторонніх 95%-х довірчих інтервалів (ДІ) для співвідношення середнього геометричного (GMR) титрів ОФА перебував в інтервалі (0,5; 2,0). Зауважте, що для цього потрібно було провести загалом 60 порівнянь (3 попарних порівняння між партіями [партія 1/партія 2, партія 1/партія 3 та партія 2/партія 3] для кожного з 20 серотипів). GMR серотип-специфічної ОФА та відповідні 2-сторонні 95%-ві ДІ розраховувалися за допомогою експонування різниці в середніх значеннях за методом найменших квадратів (МНК) і відповідних ДІ, оцінених на основі аналізу лог-трансформованих титрів

	ОФА з використанням лінійної регресійної моделі, яка охоплювала параметри партії вакцини 20vPnC, стать, статус куріння, вік на момент вакцинації та відповідні вихідні титри ОФА. Нескориговані GMR серотип-специфічної ОФА та пов'язані з ними 95%-ві ДІ також розраховувалися на основі t-розподілу як аналізу чутливості для надійності оцінки еквівалентності. Середнє геометричне титрів (СГТ) ОФА та їхні 2-сторонні 95%-ві ДІ були отримані за допомогою розрахунку середніх значень і ДІ за натуральною логарифмічною шкалою титрів ОФА на основі t-розподілу, а потім — експонування середнього значення та довірчих меж. Кратність збільшення середнього геометричного (GMFR) титрів ОФА та її 2-сторонні 95%-ві ДІ були отримані за допомогою ділення вказаного постбазового титру на базовий титр і логарифмічного перетворення співвідношень, розрахунку середнього значення та 95%-х ДІ на основі t-розподілу, а потім — експонування середнього значення та довірчих меж. Для кожної групи вакцин був представлений відсоток (і 2-сторонні 95%-ві ДІ) учасників, у яких серотип-специфічні титри ОФА зросли щонайменше в 4 рази в період від моменту перед вакцинацією до 1 місяця після вакцинації, а також серотип-специфічний титр ОФА був не нижчим за НМКВ. Відповідний 95%-й ДІ був отриманий за методом Клоппера — Пірсона. <u>Аналіз безпечності</u> Усі резюме з переносимості та безпечності були надані для кожної групи вакцин і для об'єднаної групи 20vPnC. Точний 95%-й ДІ бінарної кінцевої точки для кожної групи був обчислений за методом Клоппера — Пірсона. 95%-й ДІ для різниці між групами для кожної бінарної кінцевої точки обчислювали за методом Міеттінен і Нурмінен
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загалом було рандомізовано 1710 учасників, 1708 були вакциновані в усіх групах щеплення (партії 1, 2 і 3 вакцини 20vPnC і група вакцини 13vPnC), 95,6 % учасників завершили дослідження. Серед 75 (4,4 %) учасників, які вийшли з дослідження, найпоширенішою причиною виходу була втрата контакту для подальшого спостереження (64 [3,7 %] учасники)

20. Результати оцінювання ефективності	- Імунні відповіді на 20 серотипів, індуковані 20vPnC, були еквівалентними для всіх 3 виробничих партій вакцини. - Усі 3 партії 20vPnC індукували подібні та стійкі імунні відповіді через 1 місяць після вакцинації на кожен із 20 серотипів за показниками СГТ ОФА, кратності зростання СГТ, відсотка учасників щонайменше з 4-кратним зростанням титрів ОФА й відсотка учасників з титрами ОФА $\geq$ НМКВ. - Вакцинація 20vPnC індукувала функціональну імунну відповідь на серотип 15С
21. Результати оцінювання безпечності	- Відсоток учасників, які повідомили про місцеві реакції або системні явища за запитом, був подібним у всіх 3 виробничих партіях 20vPnC, а 20vPnC (об'єднаний) був подібним до контролю 13vPnC. Більшість місцевих реакцій та системних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості й зазвичай минали протягом 1–2 днів. - Частота виникнення ПР упродовж 1 місяця після вакцинації 20vPnC або 13vPnC була подібною для всіх 3 партій 20vPnC, а 20vPnC (об'єднана) була подібною до контролю 13vPnC. - Упродовж 6 місяців після вакцинації повідомлялося про незначну кількість випадків СПР у партіях 20vPnC, а в групі введення 13vPnC не повідомлялося про жоден випадок СПР. Не було жодних СПР, які, на думку дослідника, були пов'язані з досліджуваною вакциною. Під час дослідження про летальні випадки не повідомлялося. - Відсоток учасників, які повідомили про принаймні 1 NDCMC протягом 6 місяців після вакцинації, був загалом низьким і подібним у всіх 3 партіях 20vPnC, а 20vPnC (об'єднана) була подібною до контрольної групи 13vPnC
22. Висновок (резюме)	Показано еквівалентність імунних реакцій у 3 партіях 20vPnC, а також стійкі відповіді на 20 серотипів вакцини. Профілі безпечності для 3 партій 20vPnC були подібними, а ~~загалом~~ профіль безпечності та переносимості 20vPnC був прийнятним і подібним до профілю 13vPnC
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  1A2252AF904E4A4... (підпис)  Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Лікарський засіб із повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	B7471011 Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази 3 для оцінювання безпечності та імуногенності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини в здорових дітей
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 травня 2020 р. по вересень 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки Пуерто-Рико
9. Кількість досліджуваних	2000 немовлят віком від ≥ 42 до ≤ 98 днів
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Первинна Безпечність - Описати профіль безпечності 20vPnC. Імуногенність пневмококової вакцини - Продемонструвати, що відсоток учасників із попередньо визначеними серотип-специфічними концентраціями IgG для 13 серотипів у групі 20vPnC не нижчий, ніж відсоток для відповідних серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після введення дози 3. - Продемонструвати, що відсоток учасників із попередньо визначеними серотип-специфічними концентраціями IgG для 7 додаткових серотипів в групі 20vPnC не поступається найнижчому відсотку серед 13 серотипів у групі 13vPnC упродовж 1 місяця після дози 3. - Продемонструвати, що середнє геометричне концентрації (СГК) серотип-специфічних IgG для

	13 серотипів у групі 20vPnC не менше, ніж СГК для відповідних серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після дози 4. - Продемонструвати, що СГК серотип-специфічних IgG для 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC не поступається найнижчому СГК IgG серед 13 серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після дози 4. Супутня імуногенність - Продемонструвати, що відсоток учасників із заданими рівнями антитіл до специфічних супутніх вакцинних антигенів у разі введення 20vPnC не нижчий відповідного відсотку в разі введення антигенів 13vPnC через 1 місяць після дози 3. Ключові вторинні Імуногенність пневмококової вакцини - Продемонструвати, що СГК серотип-специфічних IgG для 13 серотипів у групі 20vPnC не менше, ніж СГК для відповідних серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після дози 3. - Продемонструвати, що СГК серотип-специфічних IgG для 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC не поступається найнижчому СГК IgG серед 13 серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після дози 3. Вторинні Імуногенність пневмококової вакцини - Детальніше описати імуногенність вакцини 20vPnC. Супутня імуногенність - Детальніше описати імунні відповіді, індуковані специфічними супутніми вакцинними антигенами, уведеними з 20vPnC або 13vPnC. - Продемонструвати, що СГК конкретних супутніх антигенів вакцини в разі введення з 20vPnC не поступається відповідним СГК, коли антигени даються з 13vPnC, через 1 місяць після дози 4
11. Дизайн клінічного випробування	Це багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази 3 проводилося в дослідницьких центрах на континентальній частині США й на території Пуерто-Рико. Метою цього дослідження було описати безпечність та провести порівняння імуногенності 20vPnC із ліцензованою пневмококовою кон'югованою вакциною 13vPnC у немовлят, які отримували серію з 4 доз, щодо не нижчої її імуногенності. Також були отримані дані про реакції на основні рутинні педіатричні вакцини, що вводилися одночасно з 20vPnC. Активним препаратом порівняння служила вакцина 13vPnC.

	Планувалося включити в дослідження приблизно 2000 немовлят віком від ≥ 42 до ≤ 98 днів на момент надання згоди їхніми батьками/законними опікунами. Учасники були рандомізовані в співвідношенні 1 : 1 для отримання вакцини 20vPnC або 13vPnC (контрольна вакцина) у віці 2, 4, 6 та від 12 до 15 місяців (دوزи 1, 2, 3 та 4 відповідно) через рандомізацію в дослідницькому центрі. Учасники отримували всі 4 дози однієї вакцини (20vPnC або 13vPnC). Планувалося, що кожен учасник братиме участь у дослідженні впродовж приблизно від 16 до 19 місяців
12. Основні критерії включення	- Немовлята чоловічої або жіночої статі, народжені на терміні гестації більше 36 тижнів, і віком 2 місяці (від ≥ 42 до ≤ 98 днів) на момент надання згоди. - Здорові немовлята, визнані придатними для участі в дослідженні за результатами клінічної оцінки, включно з анамнезом і клінічним судженням
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл 20vPnC, в/м
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл 13vPnC, в/м
15. Супутня терапія	Доза вакцини, що містить КДС, у поєднанні з іншими антигенами (включно з поліовірусом і гепатитом В) (PEDIATRIX). Доза вакцини проти захворювань, що спричиняються гемофільною паличкою <i>Haemophilus influenzae</i> типу b (Hib) (HIBERIX). Вакцина проти кору, паротиту, краснухи (MMR [M-M-R]). Вакцина проти вітряної віспи (VARIVAX)
16. Критерії оцінювання ефективності	Первинні Імуногенність пневмококової вакцини В учасників, які відповідають основним критеріям протоколу (учасники, які піддаються оцінюванню), через 1 місяць після дози 3 - Для кожного з 13 відповідних серотипів: різниця у відсотках учасників із заздалегідь визначеними серотип-специфічними концентраціями IgG між групою 20vPnC та групою 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 3 - Для кожного із 7 додаткових серотипів у 20vPnC: різниця у відсотках учасників із заздалегідь визначеними серотип-

	специфічними концентраціями IgG між групою 20vPnC та найнижчим відсотком учасників із заздалегідь визначеними серотип-специфічними концентраціями IgG серед 13 серотипів із групи 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 4 - Для кожного з 13 відповідних серотипів: співвідношення середнього геометричного (GMR) серотип-специфічних концентрацій IgG із групи 20vPnC до групи 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 4 - Для кожного із 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC: GMR серотип-специфічної концентрації IgG із групи 20vPnC до серотипу з найнижчим СГК IgG серед 13 серотипів із групи 13vPnC. Супутня імуногенність В оцінюваних учасників, які отримують відповідні супутні вакцини - Відмінності у відсотках учасників із визначеними рівнями антитіл до дифтерійного анатоксину, правцевого анатоксину, кашлюкових антигенів (кашлюковий токсин [PT], фільтруючий гемаглютинін [FHA], пертактин [PRN]), поверхневого антигену гепатиту В [HBsAg], штамів поліовірусу та <i>гемофільної інфекції</i> типу b [Hib] між групою 20vPnC та групою 13vPnC через 1 місяць після дози 3. Ключові вторинні Імуногенність пневмококової вакцини В учасників, які відповідають основним критеріям протоколу (учасники, які піддаються оцінюванню), через 1 місяць після дози 3 - Для кожного з 13 відповідних серотипів: GMR серотип-специфічних концентрацій IgG від групи 20vPnC до групи 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 3 - Для кожного із 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC: GMR серотип-специфічної концентрації IgG із групи 20vPnC до серотипу з найнижчим СГК IgG серед 13 серотипів із групи 13vPnC. Вторинні Імуногенність пневмококової вакцини В оцінюваних учасників через 1 місяць після дози 3 та 1 місяць після дози 4 - Середнє геометричне титрів (СГТ) серотип-специфічної опсонофагоцитарної активності (ОФА) через 1 місяць після дози 3, перед дозою 4 та через 1 місяць після дози 4 в кожній групі.
--	--

	В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 4 - Для кожного із серотипів у 20vPnC: відсоток учасників із заданою серотип-специфічною концентрацією IgG у кожній групі. В учасників, які піддаються оцінюванню: - Кратність збільшення середнього геометричного (GMFR) серотип-специфічних концентрацій IgG з 1 місяця після дози 3 до дози 4, з дози 4 до 1 місяця після дози 4 та з 1 місяця після дози 3 до 1 місяця після дози 4 в кожній групі. Супутня імуногенність В оцінюваних учасників, які отримують відповідні супутні вакцини - Відмінності у відсотках учасників з альтернативними попередньо визначеними рівнями антитіл до Hib між групою 20vPnC та групою 13vPnC через 1 місяць після дози 3. - GMR рівнів антитіл до вірусів кору, епідемічного паротиту, краснухи та вітряної віспи між групою 20vPnC і групою 13vPnC через 1 місяць після введення дози 4
17. Критерії оцінювання безпечності	Первинні В учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату та мають дані про безпечність після будь-якої вакцинації - Відсоток учасників, які повідомили про місцеві реакції за запитом протягом 7 днів після кожної вакцинації в кожній групі. - Відсоток учасників, які повідомили про системні реакції за запитом протягом 7 днів після кожної вакцинації в кожній групі. - Відсоток учасників, які повідомили про побічні реакції (ПР) у період від дози 1 упродовж 1 місяця після дози 3 в кожній групі. - Відсоток учасників, які повідомили про ПР у період від дози 4 впродовж 1 місяця після дози 4 в кожній групі. - Відсоток учасників, які повідомили про серйозні ПР (СПР) у період упродовж 6 місяців після дози 4 в кожній групі. - Відсоток учасників, які повідомили про нещодавно діагностовані хронічні захворювання (NDCMC) у період до 6 місяців після дози 4 в кожній групі
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз План статистичного аналізу (Statistical Analysis Plan, SAP) Заплановані аналізи, популяції аналізу та визначення розміру вибірки описані у фінальній версії SAP (додаток 16.1.9) і в протоколі (додаток 16.1.1, розділ 9).

	Зміни в запланованих аналізах, внесені до розсліплення або до блокування бази даних Усі зміни в запланованих аналізах дослідження були запроваджені за допомогою поправки до SAP, як описано в додатку 16.1.9 до Звіту про клінічне дослідження. Після фінального SAP і перед блокуванням бази даних зміни не вносилися. Зміни після розсліплення дослідження/блокування бази даних та апостеріорних аналізів Нижче наведено додатковий апостеріорний аналіз, підготовлений після блокування бази даних. У статистичному аналізі рівнів антитіл до Hіb усі результати нижче нижньої межі кількісного визначення (НМКВ) були замінені на 0,165 мкг/мл (половина НМКВ для аналізу) згідно із SAP, що вище за попередньо встановлений рівень 0,15 мкг/мл. Додаткове узагальнення різниці у відсотках учасників із встановленим рівнем антитіл до Hіb було виконано для всіх результатів нижче НМКВ, які вважалися нижчими за встановлений рівень 0,15 мкг/мл
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Загалом було рандомізовано 1997 учасників; 1860 (93,1 %) учасників отримали всі 3 дози для немовлят, і 1854 (92,8 %) завершили контрольний візит після дози 3; 1697 (85,0 %) учасників отримали всі 4 дози, і 1623 (81,3 %) учасники завершили всі візити згідно з протоколом. Розподіл всіх рандомізованих учасників був подібним у групах 20vPnC і 13vPnC. Серед 374 (18,7 %) учасників, які вийшли з дослідження, найпоширенішими причинами були втрата для подальшого спостереження (111 [5,6 %] учасників) і вихід із дослідження за рішенням батьків/опікунів (106 [5,3 %] учасників). Щодо учасників, яких було виключено через те, що вони більше не відповідали критеріям прийнятності, то більшість із них переїхали з певної місцевості. Одного учасника було вилучено з дослідження, оскільки він захворів на COVID-19 і не зміг завершити візит 6 у визначене протоколом вікно. Демографічні та вихідні характеристики статі, раси, етнічної приналежності, географічного регіону (США/Пуерто-Рико) і віку для популяції оцінювання безпечності були подібними в групах 20vPnC та 13vPnC. Хоча більшість учасників були представниками європеоїдної раси й не іспаномовними/не латиноамериканцями, приблизно 25 % досліджуваної популяції були не білими; приблизно 11 % — чорношкірими або афроамериканцями; 7 % — представниками різних рас і приблизно 30 % — іспаномовними/латиноамериканцями

20. Результати оцінювання ефективності

Імуногенність

Первинний і ключовий вторинний — пневмококова імунна відповідь

- Через 1 місяць після введення дози 4 СГК серотип-специфічних IgG для всіх 13 серотипів у групі 20vPnC не було меншим за СГК для відповідних серотипів у групі 13vPnC, а для всіх 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC не було меншим за найнижче СГК IgG серед серотипів вакцини в групі 13vPnC.
- Через 1 місяць після введення дози 3 відсоток учасників із визначеними серотип-специфічними концентраціями IgG для 8 з 13 підібраних серотипів не був менше відсотка для відповідних серотипів у групі 13vPnC, а для 6 із 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC — не був менше найнижчого відсотка серед серотипів вакцини в групі 13vPnC.
- Через 1 місяць після введення дози 3 СГК серотип-специфічних IgG для всіх 13 серотипів у групі застосування препарату 20vPnC були не нижчими за СГК для відповідних серотипів у групі застосування препарату 13vPnC, причому показники для всіх 7 додаткових серотипів були не нижчими за найнижче СГК IgG серед серотипів вакцини в групі застосування препарату 13vPnC.

Підтримувальні результати — імунні відповіді на пневмококову інфекцію

- Через 1 місяць після введення дози 4 спостерігали виражене посилення відповіді для 20 серотипів під час порівняння серотип-специфічних концентрацій IgG до введення дози 4, а також збільшення концентрацій IgG у період з 1 місяця після застосування дози 3 впродовж 1 місяця після введення дози 4.
- За показниками СГТ ОФА, GMFR титрів, відсотка учасників щонайменше з 4-кратним зростанням титрів ОФА й відсотка учасників із титрами ОФА $\geq$ НМКВ, вакцина 20vPnC також індукувала функціональні відповіді ОФА для всіх 20 серотипів через 1 місяць після застосування дози 3 та через 1 місяць після застосування дози 4. Докази підвищення ОФА спостерігалися для всіх серотипів, подібно до підвищення, що спостерігається для відповідей IgG.
- Відповіді IgG та ОФА на 7 додаткових серотипів через 1 місяць після введення дози 3 та через 1 місяць після застосування дози 4 в групі застосування препарату 20vPnC були значно

	вищими, ніж на відповідні серотипи в групі введення препарату 13vPnC. - Вакцина 20vPnC індукувала стійку імунну відповідь на всі 20 серотипів вакцини через 1 місяць після введення дози 3 та через 1 місяць після введення дози 4 в кожній з підгруп статі й раси на основі відсотка учасників із попередньо визначеними рівнями концентрації IgG та СГК IgG, і для більшості серотипів вакцини відповіді були загалом подібними порівняно з 13vPnC. - Загалом сукупність даних підтверджує здатність препарату 20vPnC індукувати імунну відповідь, що дає змогу зробити висновок про його ефективність проти захворювань, спричинених серотипами, які входять до складу вакцини. Попри недосягнення статистичного критерію не меншої ефективності (НМЕ) після застосування препарату 20vPnC під час 1 порівняння НМЕ через 1 місяць після введення дози 3 для кожного із серотипів 1, 3, 4, 9V і 23F (підібрані серотипи) і серотипу 12F (додатковий серотип), існують суттєві докази наявності стійкої відповіді на препарат 20vPnC для цих серотипів, подібно до відповіді на препарат 13vPnC після введення 3-ї та 4-ї доз за показниками СГТ ОФА, GMFR титрів, відсотка учасників щонайменше з 4-кратним зростанням титрів ОФА й відсотка учасників із титрами ОФА $\geq$ НМКВ, а також відповідно до зворотних кумулятивних кривих розподілу для IgG та ОФА. Ці дані свідчать про те, що вакцина 20vPnC індукувала відповідь на ці серотипи й загалом була подібною до відповіді на вакцину 13vPnC, зокрема щодо утворення функціональних антитіл та індукування вторинної імунної відповіді після застосування доз для немовлят. Очікувана імунна відповідь на ці серотипи має забезпечувати захист, як і на інші серотипи, для яких досягнута НМЕ. <u>Імунна відповідь на супутні вакцини</u> - Через 1 місяць після введення дози 3 відсоток учасників із попередньо визначеними рівнями антитіл до специфічних супутніх антигенів вакцини (дифтерійний анатоксин, правцевий анатоксин, кашлюкові антигени [РТ, FHA, PRN], HBsAg, штами поліовірусу та Hib) у разі застосування препарату 20vPnC був не нижчим за відповідний відсоток у разі застосування антигенів у складі препарату 13vPnC. - Через 1 місяць після введення дози 4 середнє геометричне (СГ) рівнів антитіл до специфічних антигенів супутньої вакцини (вірусів кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи) у разі застосування препарату 20vPnC було не нижчим за відповідне СГ
--	--

	в разі застосування антигенів у складі препарату 13vPnC
21. Результати оцінювання безпечності	Результати оцінювання безпечності - Відсоток учасників із місцевими реакціями, повідомленими за запитом, після кожної дози був подібним у групах 20vPnC і 13vPnC. В обох групах найчастіше повідомлялося про біль у місці ін'єкції. Більшість місцевих реакцій були легкого або помірного ступеня тяжкості й зазвичай минали в середньому протягом 1–2 днів. - Відсоток учасників із системними явищами, повідомленими за запитом, був подібним як у групі 20vPnC, так і в групі 13vPnC після кожної дози. В обох групах найчастіше повідомлялося про дратівливість, і далі — про сонливість. Більшість системних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості й зазвичай минали з медіаною тривалості від 1 до 3 днів. Відсоток учасників, які повідомили про будь-яку гарячку, був подібним у групах 20vPnC і 13vPnC (від 7,5 до 17,3 %), про гарячку з температурою вище 38,9 °C повідомлялося нечасто. - Відсоток учасників із ПР у період від дози 1 упродовж 1 місяця після дози 3 та в період від дози 4 упродовж 1 місяця після дози 4, були подібними в групах 20vPnC і 13vPnC. Не було виявлено нових проблем безпеки. - Відсотки учасників із СПР у період від дози 1 до 6 місяців після дози 4 були низькими та подібними в групах 20vPnC (4,5 %) і 13vPnC (3,1 %). Більшість СПР, як повідомляється, узгоджувалися з медичними подіями, що можуть виникнути в цій популяції, і всі СПР були оцінені дослідником як такі, що не пов'язані з втручанням у межах дослідження. - Відсоток учасників із NDCMC у період від дози 1 до 6 місяців після дози 4 були низькими та подібними в групах 20vPnC (5,0 %) і 13vPnC (5,9 %) і узгоджувалися з медичними подіями, які можуть статися в цих групах. - Відсоток учасників із місцевими реакціями, системними подіями та ПР були зазвичай подібними після введення 20vPnC або 13vPnC у кожній з підгруп статі, раси та вакцини від грипу
22. Висновок (резюме)	Вакцина 20vPnC має профіль переносимості та безпечності, подібний до профілю вакцини 13vPnC. Серія з 4 доз вакцини 20vPnC індукує імунну відповідь, що, як очікується, забезпечить захист від

	пневмококової інфекції, спричиненої 20-ма серотипами в немовлят
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  A2252AF904E4A4... (підпис) Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.) Signed by: 

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019 р.}

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Лікарський засіб із повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	B7471012 Рандомізоване подвійне сліпе дослідження 3 фази для оцінювання безпечності та імуногенності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини, що вводиться у формі серії з 2 доз немовлятам та 1 дози дітям раннього віку в здорових немовлят
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 вересня 2012 р. по квітень 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Європа Австралія Росія
9. Кількість досліджуваних	1200 немовлят віком від ≥ 42 до ≤ 112 днів, які народилися на терміні > 36 тижнів гестації
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Первинні Безпечність: - Описати профіль безпечності 20vPnC. Імуногенність пневмококової вакцини: - Продемонструвати, що відсоток учасників із попередньо визначеними концентраціями серотип-специфічних IgG для 13 серотипів у групі 20vPnC не поступається показникам для відповідних серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після введення дози 2. - Продемонструвати, що відсоток учасників із попередньо визначеними концентраціями серотип-специфічних IgG для 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC не поступається

	найнижчому серед 13 серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після введення дози 2. • Продемонструвати, що середнє геометричне концентрацій (СГК) серотип-специфічних IgG для 13 серотипів у групі 20vPnC не поступається показникам для відповідних серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після введення дози 2. • Продемонструвати, що СГК серотип-специфічних IgG для 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC не менше за найнижче серед 13 серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після введення дози 2. • Продемонструвати, що СГК серотип-специфічних IgG для 13 серотипів у групі 20vPnC не менше за СГК для відповідних серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після введення дози 3. • Продемонструвати, що СГК серотип-специфічних IgG для 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC не менше за найнижче серед 13 серотипів у групі 13vPnC через 1 місяць після введення дози 3. Супутня імуногенність • Продемонструвати, що імунні відповіді, індуковані супутніми вакцинними антигенами, уведеними з 20vPnC, не поступаються імунним відповідям, індукованим супутніми вакцинними антигенами, уведеними з 13vPnC, через 1 місяць після дози 3. Вторинні Імуногенність пневмококової вакцини • Детальніше описати імунні відповіді, індуковані введенням 20vPnC. Супутня імуногенність • Детальніше описати імунні відповіді, індуковані специфічними супутніми вакцинними антигенами, уведеними з 20vPnC або 13vPnC.
11. Дизайн клінічного випробування	Це багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження 3 фази проводилося в дослідницьких центрах у Європі й Австралії, а також у додаткових центрах у Росії (російська когорта). Воно є частиною програми педіатричної клінічної розробки фази 3 для підтримання використання вакцини 20vPnC у педіатричній популяції. Метою дослідження було створити базу даних з безпечності та імуногенності вакцини 20vPnC у малюків у разі введення у формі серії з 2 доз для немовлят та 1 дози для дітей раннього віку. Дані також були отримані на основних звичайних

	педіатричних вакцинах, які застосовували одночасно з 20vPnC (або 13vPnC). Планувалося включити в дослідження приблизно 1200 немовлят, які народилися на терміні > 36 тижнів гестації, віком від ≥ 42 до ≤ 112 днів на момент згоди їхніх батьків/законних опікунів. Учасники в разі включення були рандомізовані в співвідношенні 1 : 1 на отримання або 20vPnC, або 13vPnC (контрольна вакцина) за схемою 2 + 1 (دوزи 1, 2 і 3). Учасники отримували однакову вакцину (20vPnC або 13vPnC) для всіх 3 доз. Планувалося включити в дослідження близько 60 немовлят у Росії, яких назвали «російською когортою» (додаток 16.1.1, розділ 10.10). «Російська когорта» не входить у первинну популяцію дослідження. Результати оцінювання безпечності та імуногенності в «російській когорті» будуть узагальнені окремо в додатковому звіті про клінічне дослідження. Планувалося, що кожен учасник у первинній популяції дослідження братиме участь у випробуванні впродовж приблизно 11 місяців (тобто від дози 1 до 1 місяця після останнього щеплення дослідження)
12. Основні критерії включення	■ Немовлята чоловічої або жіночої статі, які народилися на терміні > 36 тижнів гестації та віком 2 місяці (від ≥ 42 до ≤ 112 днів) на момент згоди (день народження вважається днем життя 1). ■ У дослідженні могли брати участь здорові немовлята, визначені на основі клінічної оцінки, включно з анамнезом і клінічним судженням
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл вакцини 20vPnC або вакцини 13vPnC, в/м На візитах 1, 2 та 4 учасники також отримали по 1 дозі вакцини, що містить АКДС + компоненти від гепатиту В, поліомієліту та захворювань, збудником яких є <i>Haemophilus influenzae</i> типу В. На візиті 4 учасники також мали отримати вакцину КПК (M-M-RVAXPRO) і вакцину проти вітряної віспи (Varilrix). Вакцини КПК і проти вітряної віспи призначалися всім учасникам. Проте деякі країни та центри проведення дослідження не застосовували вакцини КПК і проти вітряної віспи як супутні вакцини під час введення дози 3 через місцеву практику/рекомендації. Якщо вони не були введені в дозі та вводилися супутньо до дози 3, вони вважалися вакцинами, що не були досліджуваними. Усі супутні щеплення мали бути введені в кінцівку, крім лівої ноги (місце введення 20vPnC)

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл 13vPnC, в/м
15. Супутня терапія	Вакцина АКДС-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) Вакцина КПК (М-М-RVAXPRO) Вакцина проти вітряної віспи (Varilrix)
16. Критерії оцінювання ефективності	Первинні Імуногенність пневмококової вакцини В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 2 - Для кожного з 13 відповідних серотипів: різниця у відсотках учасників із заздалегідь визначеними концентраціями IgG між групою 20vPnC та групою 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 2 - Для кожного із 7 додаткових серотипів у 20vPnC: різниця у відсотках учасників з попередньо визначеними концентраціями IgG між групою 20vPnC та найнижчим відсотком учасників із попередньо визначеними концентраціями IgG серед 13 серотипів із групи 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 2 - Для кожного з 13 відповідних серотипів: співвідношення середнього геометричного (GMR) концентрацій IgG від групи 20vPnC до групи 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 2 - Для кожного із 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC: GMR концентрації IgG із групи 20vPnC до серотипу з найнижчим СГК IgG серед 13 серотипів із групи 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 3 - Для кожного з 13 відповідних серотипів: GMR концентрацій IgG від групи 20vPnC до групи 13vPnC. В учасників, яких можна оцінити, через 1 місяць після дози 3 - Для кожного із 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC: GMR концентрації IgG із групи

	20vPnC до серотипу з найнижчим СГК IgG серед 13 серотипів із групи 13vPnC. Первинна супутня імуногенність В оцінюваних учасників, які отримують відповідні супутні вакцини - Різниця у відсотках учасників із попередньо визначеними рівнями антитіл до дифтерійного анатоксину, правцевого анатоксину, кашлюкових антигенів (РТ, FHA, PRN), HBsAg, штамів поліовірусу та Hib через 1 місяць після застосування дози 3 між групами застосування вакцин 20vPnC та 13vPnC. - GMR рівнів антитіл до антигенів вірусів кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи між групою застосування препарату 20vPnC і групою застосування препарату 13vPnC через 1 місяць після застосування дози 3
17. Критерії оцінювання безпечності	Первинна кінцева точка оцінювання безпечності - Місцеві реакції (почервоніння, набряк і біль у місці ін'єкції), повідомлені за запитом. - Системні явища (гарячка, зниження апетиту, сонливість/підвищений сон, дратівливість), повідомлені за запитом. - Побічні реакції (ПР). - Серйозні ПР (СПР). Нещодавно діагностовані хронічні медичні стани (NDCMC)
18. Статистичні методи	План статистичного аналізу (Statistical Analysis Plan, SAP) Заплановані аналізи, популяції аналізу та визначення розміру вибірки описані у фінальній версії SAP (додаток 16.1.9) і в протоколі (додаток 16.1.1, розділ 9). Зміни в запланованих аналізах, внесені до розсліплення або до блокування бази даних До блокування бази даних не було внесено жодних змін у запланований аналіз для цього дослідження. Титри опсонофагоцитарної активності (ОФА) для серотипу 6С можуть бути узагальнені в додатковому Звіті про клінічне дослідження, коли вони будуть доступні згодом.

	Зміни після розсліплення дослідження/блокування бази даних та апостеріорних аналізів Після блокування бази даних були підготовлені додаткові аналізи post hoc, які наведені нижче. У статистичному аналізі рівнів антитіл до Hib усі результати нижче нижньої межі кількісного визначення (НМКВ) були замінені на 0,165 мкг/мл (половина НМКВ для аналізу) згідно із SAP, які були вищими за попередньо встановлений рівень 0,15 мкг/мл. Додаткове узагальнення різниці у відсотках учасників з установленим рівнем антитіл до Hib було виконано для всіх результатів нижче НМКВ, які вважалися нижчими за встановлений рівень 0,15 мкг/мл
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні та інші вихідні характеристики Демографічні та вихідні характеристики статі, раси, етнічної приналежності, країни та віку для популяції оцінювання безпечності були в основному подібними в групах 20vPnC та 13vPnC. Загалом у досліджуваній популяції переважали представники європеїдської раси (97,8 %) та не іспаномовні особи/не латиноамериканського походження (96,6 %), медіана віку на момент застосування дози 1 становила 68 днів. Країнами з найвищим рівнем охоплення були Польща (45,3 %) і Фінляндія (29,4 %). Демографічні характеристики дози 2 і дози 3 популяцій оцінювання імуногенності подібні до таких для популяції оцінювання безпечності
20. Результати оцінювання ефективності	Імуногенність - Серотип-специфічні СГК IgG або відсоток учасників із заданими концентраціями IgG для 13 відповідних серотипів у групі 20vPnC оцінювалися щодо не меншої ефективності (НМЕ) (загалом 60 порівнянь) до відповідних серотипів у групі 13vPnC, а 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC оцінювалися щодо НМЕ до найнижчого серед серотипів вакцин у групі 13vPnC. - Усі, крім 1 з 20 серотипів вакцини, відповідали статистичному критерію НМЕ для первинної мети для СГК IgG через 1 місяць після серії щеплень у 3 дози в групі 20vPnC порівняно з групою 13vPnC. Серотип 6В не досяг статистичного критерію НМЕ для цієї мети з невеликим відривом. - Більшість із 20 серотипів вакцини відповідали критеріям НМЕ принаймні для 1

з 2 цілей через 1 місяць після введення дози 2, якщо порівнювати СГК IgG або відсотки учасників із попередньо визначеними концентраціями IgG у групі 20vPnC із групою 13vPnC. З 13 зіставлених серотипів у групі 20vPnC серотипи 6A, 6B, 9V та 23F не відповідали обом критеріям НМЕ через 1 місяць після дози 2, а серотипи 6A та 9V не відповідали критеріям НМЕ для СГК IgG з невеликим відривом. Із 7 додаткових серотипів у групі 20vPnC серотипи 10A та 12F з невеликим відривом не досягли лише 1 мети (відсоток учасників із попередньо визначеними концентраціями IgG).

- Загалом сукупність даних підтверджує здатність препарату 20vPnC індукувати імунну відповідь, що дає змогу зробити висновок про його ефективність проти захворювань, спричинених серотипами, які входять до складу вакцини. Хоча статистичні критерії НМЕ для обох первинних цілей після дози 2 не були досягнуті для серотипів 6A, 6B, 9V та 23F (відповідні серотипи), а серотип 6B також не досяг первинної мети після дози 3 з невеликим відривом, відповіді IgG на 20vPnC для цих серотипів були стійкими та подібними до відповідей на 13vPnC після серії імунізації в 3 дози. Зворотні кумулятивні криві розподілу для IgG та ОФА показують, що розподіл концентрацій IgG і титрів ОФА для 13 серотипів загалом подібний до розподілу в групі 13vPnC, а відповіді на 7 додаткових серотипів також були значно вищими, ніж відповідні відповіді в групі 13vPnC. Кратність збільшення середнього геометричного (GMFR) IgG та ОФА, середнє геометричне титрів (ГСТ) ОФА, відсоток учасників зі щонайменше 4-кратним зростанням концентрації IgG і титрів ОФА, а також відсоток учасників із титрами ОФА $\geq$ НМКВ показують, що 20vPnC індукувала відповіді, які загалом були подібними до відповідей на 13vPnC, індукувала функціональні відповіді антитіл і створювала передумови для реакцій пам'яті після введення 2 доз для немовлят для всіх серотипів вакцини. На основі підтверджувальних даних очікується, що імунна відповідь 20vPnC на серотипи, які не показали НМЕ, буде такою ж захисною, як і на серотипи, які показали НМЕ.
- Через 1 місяць після введення дози 3 відсоток учасників з попередньо визначеними рівнями антитіл до специфічних супутніх вакцинних антигенів (дифтерійний анатоксин, правцевий анатоксин, кашлюкові антигени [PT, FHA, PRN]), а також ГМ антитіл до специфічних

	супутніх вакцинних антигенів, HBsAg, штамів поліовірусу та Hib і середніми геометричними до специфічних супутніх вакцинних антигенів (вірусів кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи) у разі введення 20vPnC не поступалися показникам після введення 13vPnC
21. Результати оцінювання безпечності	Безпечність - Відсоток учасників із місцевими реакціями, повідомленими за запитом, після кожної дози був подібним у групах 20vPnC і 13vPnC. В обох групах найчастіше повідомлялося про біль у місці ін'єкції після введення дози 1 і дози 3, а почервоніння було найчастішою місцевою реакцією після введення дози 2. Більшість місцевих реакцій були легкого або помірного ступеня тяжкості й зазвичай минали в середньому протягом 1–3 днів. - Відсоток учасників із системними явищами, повідомленими за запитом, був подібним як у групі 20vPnC, так і в групі 13vPnC після кожної дози. Дратівливість і сонливість найчастіше повідомляли в обох групах. Більшість системних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості й зазвичай минали з медіаною тривалості від 1 до 3 днів. Відсоток учасників, які повідомили про будь-яку гарячку після дози 3, був подібним у групах 20vPnC і 13vPnC (24,3 і 23,7 % відповідно), про гарячку з температурою вище 38,9 °C повідомлялося нечасто ($\leq 3,6$ %). - Відсотки учасників із ПР у період від дози 1 упродовж 1 місяця після дози 2 вакцини 20vPnC або 13vPnC і період від дози 3 упродовж 1 місяця після дози 3 були подібними у 2 групах. Не було виявлено нових проблем безпеки. - Відсоток учасників із NDCMC у період від дози 1 упродовж 1 місяця після дози 2 був низьким ($\leq 1,0$ %) і подібним у групах 20vPnC та 13vPnC та узгоджувався з медичними подіями, які можуть статися в цих групах. Не було NDCMC у період від дози 3 упродовж 1 місяця після дози 3.

	• Кількість учасників із СПР після дози 1 була подібною в групах 20vPnC і 13vPnC (5,7 і 6,6 % відповідно). Від дози 3 впродовж 1 місяця після дози 3 було зареєстровано 3 (0,5 %) учасників групи 20vPnC і 7 (1,2 %) учасників групи 13vPnC із СПР. Більшість СПР, як повідомляється, узгоджувалися з медичними подіями, що можуть виникнути в цій популяції, і більшість СПР були оцінені дослідником як такі, що не пов'язані з втручанням у межах дослідження. • Відсотки учасників із місцевими реакціями після введення 20vPnC або 13vPnC, системними явищами та СПР були загалом подібними в чоловіків і жінок
22. Висновок (резюме)	Показано, що вакцина 20vPnC має профіль переносимості та безпечності, подібний до профілю вакцини 13vPnC. Серія з 3 доз вакцини 20vPnC індукує імунну відповідь, що, як очікується, забезпечить захист від пневмококової інфекції, спричиненої цими 20-ма серотипами, у немовлят
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  1A2252AF904E4A4... (підпис) Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.) 

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019 р.}

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Лікарський засіб із повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	B7471013 Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження фази 3 для оцінювання безпечності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини в здорових дітей
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 травня 2020 р. по серпень 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина Канада Чилі Чеська Республіка Фінляндія Німеччина Греція Угорщина Іспанія Сполучені Штати Америки Пуерто-Рико
9. Кількість досліджуваних	1500 немовлят віком від ≥ 42 до ≤ 98 днів
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Первинні Безпечність Описати профіль безпечності 20vPnC.
11. Дизайн клінічного випробування	Приблизно 1500 немовлят віком від ≥ 42 до ≤ 98 днів були рандомізовані (2 : 1) для отримання або 20vPnC або 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (13vPnC) у віці 2, 4 та 6 місяців (доза від 1

	до 3) і від 12 до 15 місяців віку (доза 4). Учасники отримували всі 4 дози однієї вакцини (20vPnC або 13vPnC). Інші звичайні дитячі вакцини були дозволені відповідно до офіційних місцевих рекомендацій/правил у будь-який час протягом участі в дослідженні. Цільовий вік популяції для цього дослідження був обраний, оскільки це зазвичай рекомендований вік для початкової вакцинації пневмококовими кон'югованими вакцинами та іншими вакцинами в немовлят. Тривалість цього клінічного випробування для кожного учасника становила приблизно від 16 до 19 місяців
12. Основні критерії включення	- Здорові діти чоловічої або жіночої статі (визначені клінічною оцінкою, включно з медичним анамнезом і клінічним судженням), які народилися на терміні ≥ 34 тижнів гестації та мали вік 2 місяці (від ≥ 42 до ≤ 98 днів) на момент згоди. - Учасники, батьки/законні опікуни яких бажали й були здатні дотримуватися запланованих візитів, плану лікування та інших процедур дослідження та які, за очікуванням, будуть доступні для контакту протягом усього дослідження, і батьки/законні опікуни, з якими можна буде зв'язатися по телефону під час участі в дослідженні
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл вакцини 20vPnC, в/м
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл вакцини 13vPnC, в/м
15. Супутня терапія	Інші звичайні дитячі вакцини були дозволені відповідно до офіційних місцевих рекомендацій/правил у будь-який час протягом участі в дослідженні.
16. Критерії оцінювання ефективності	Не застосовно
17. Критерії оцінювання безпечності	В учасників, які отримували щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату та мали дані про безпечність, повідомлені після будь-якої вакцинації: відсоток учасників, які повідомили про місцеві реакції за запитом протягом 7 днів після кожної дози в кожній групі;

	• відсоток учасників, які повідомили про системні реакції за запитом протягом 7 днів після кожної дози в кожній групі; • відсоток учасників, які повідомили про серйозні побічні реакції (СПР) у період від дози 1 упродовж 1 місяця після дози 3 в кожній групі; • відсоток учасників, які повідомили про СПР у період від дози 4 впродовж 1 місяця після дози 4 в кожній групі; • відсоток учасників, які повідомили про СПР у період до 6 місяців після дози 4 в кожній групі; • відсоток учасників, які повідомили про нещодавно діагностовані хронічні захворювання (NDCMC) у період до 6 місяців після дози 4 в кожній групі
18. Статистичні методи	План статистичного аналізу (Statistical Analysis Plan, SAP) Плановані аналізи й аналізована популяція описані в SAP (додаток 16.1.9) і протоколи (додаток 16.1.1, розділ 9)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні та вихідні характеристики статі, раси, етнічної приналежності та віку для популяції оцінювання безпечності були подібними в учасників груп 20vPnC і 13vPnC. Більшість популяції дослідження були представниками європеїдної раси (87,4 %) і не іспаномовними/не латиноамериканцями (61,5 %) у цьому багатокраїнному дослідженні
20. Результати оцінювання ефективності	Не застосовно
21. Результати оцінювання безпечності	• Відсоток учасників із місцевими реакціями, повідомленими за запитом, після кожної дози був подібним у групах 20vPnC і 13vPnC. Більш у місці ін'єкції була найбільш поширеною місцевою реакцією в обох групах. Більшість місцевих реакцій були легкого або помірного ступеня тяжкості й зазвичай минали в середньому протягом 1–2 днів. • Відсоток учасників із системними явищами, повідомленими за запитом, був подібним як у групі 20vPnC, так і в групі 13vPnC після кожної дози. В обох групах найчастіше повідомлялося про

	дратівливості. Більшість системних явищ були легкого або помірного ступеня тяжкості та зазвичай минали з медіаною тривалості від 1 до 2 днів. Відсоток учасників з будь-якою гарячкою був подібним в обох групах (9,3–18,0 % у групі 20vPnC і 9,8–17,0 % у групі 13vPnC). Про гарячку з температурою вище 38,9 °C повідомлялося нечасто. • Відсоток побічних реакцій (ПР), про які повідомляли учасники в період від дози 1 упродовж 1 місяця після дози 3 та в період від дози 4 упродовж 1 місяця після дози 4, був аналогічним у групах 20vPnC і 13vPnC. Не було виявлено нових проблем безпеки. • Відсотки учасників із СПР у період від дози 1 упродовж 6 місяців після дози 4 були низькими й подібними в групах 20vPnC (4,4 %) і 13vPnC (5,6 %). Більшість повідомлених СПР узгоджувалися з медичними подіями, які можуть виникнути в цій популяції, і більшість СПР були оцінені дослідником як такі, що не пов'язані з втручанням у межах дослідження. • Відсоток учасників із NDCMC у період від дози 1 до 6 місяців після дози 4 був низьким ($\leq 2,8$ %) і подібним у групах 20vPnC і 13vPnC та узгоджувався з медичними подіями, які можуть статися в цих групах. • Відсоток учасників із місцевими реакціями, системними подіями та ПР загалом був подібним після введення 20vPnC або 13vPnC у кожній з підгруп статі, раси та країни чи регіону. • Відсоток недоношених дітей (немовлята, народжені у віці від ≥ 34 до < 37 тижнів гестаційного віку, $N = 110$) з місцевими реакціями, системними явищами та загальними ПР, про які повідомлялося після введення 20vPnC або 13vPnC, загалом був подібним між групами щеплення та немовлятами, народженими доношеними
22. Висновок (резюме)	Показано, що серія з 4 доз 20vPnC має профіль переносимості та безпечності, подібний до профілю переносимості та безпечності 13vPnC у немовлят. Прийнятна безпечність у цьому дослідженні спостерігалася в умовах одночасного

	застосування різних ліцензованих вакцин, що відповідають віку, у декількох країнах з різноманітними демографічними факторами (стать, етнічна приналежність і раса), а також у недоношених новонароджених на пізніх термінах. Оцінка безпечності, визначена за відсотком учасників із місцевими реакціями, системними явищами, ПР, СПР і NDCMC, продемонструвала, що, як і 13vPnC, вакцина 20vPnC має прийнятний профіль безпечності в разі введення немовлятам (у тому числі недоношеним) у формі серії з 4 доз
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  (підпис) 1A2262AF904E4A4... Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.) 

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019 р.}

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Лікарський засіб із повним досьє (автономним досьє), нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	B7471014 Дослідження фази 3 в одній групі для оцінки безпечності та імуногенності 20-валентної пневмококової кон'югованої вакцини в здорових дітей віком від 15 місяців до 17 років
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 грудня 2020 р. по квітень 2022 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Близько 800 дітей віком від ≥ 15 місяців до < 18 років
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	Первинні Безпечність Описати профіль безпечності 20vPnC. Імуногенність - Когорта 1 і когорта 2: продемонструвати, що серотип-специфічні концентрації IgG для 7 додаткових серотипів через 1 місяць після введення 20vPnC перевищують відповідні концентрації IgG перед введенням 20vPnC. - Когорта 3 і когорта 4: продемонструвати, що серотип-специфічні титри опсонофагоцитарної активності (ОФА) для 7 додаткових серотипів через 1 місяць

	після введення 20vPnC перевищують відповідні титри ОФА перед введенням 20vPnC. Вторинні Імуногенність Детальніше описати імунну відповідь на 20vPnC у когортах 1, 2, 3 і 4
11. Дизайн клінічного випробування	Приблизно 800 дітей віком ≥ 15 місяців до < 18 років на момент отримання згоди, наданої батьками / законним опікуном, і згоди неповнолітнього (за наявності відповідного віку та згідно з місцевими вимогами) були включені в 4 когорти за віком (когорта 1: від ≥ 15 до < 24 місяців; когорта 2: від ≥ 2 до < 5 років; когорта 3: від ≥ 5 до < 10 років; когорта 4: від ≥ 10 до < 18 років), приблизно 200 учасників у кожній когорті. Для дітей віком до 5 років (когорти 1 і 2) вимагалось документальне підтвердження щонайменше 3 попередніх доз 13vPnC. Учасники отримували одноразову дозу 20vPnC у день 1 (візит 1). Учасники приходили на візит 2 приблизно через 1 місяць (від 28 до 42 днів) після візиту 1. З батьками/законними опікунами учасників зв'язувалися по телефону для подальшого контролю безпечності, у такий спосіб здійснюючи візит 3, приблизно через 6 місяців (168–196 днів) після візиту 1. Тривалість цього дослідження для кожного учасника становила приблизно 6 місяців
12. Основні критерії включення	- Здорові діти чоловічої або жіночої статі віком від ≥ 15 місяців до < 18 років на момент надання згоди. - Для дітей віком від ≥ 15 місяців до < 5 років (когорти 1 і 2): письмова документація про отримання щонайменше 3 доз 13vPnC; остання доза 13vPnC мала бути введена за > 2 місяці до включення в дослідження. - Негативний тест на вагітність у сечі для учасниць, які менструювали. - Учасниця жіночої статі з дітородним потенціалом або учасник чоловічої статі, здатний мати дітей, готові використовувати вискоєфективний метод контрацепції, як зазначено в протоколі, протягом щонайменше 28 днів після отримання останньої дози досліджуваного препарату, якщо існує ризик вагітності учасниці або партнерки учасника; або учасниця жіночої статі без дітородного потенціалу, або учасник чоловічої статі, не здатний мати дітей
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	Доза 0,5 мл вакцини 20vPnC, в/м
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Не застосовно
15. Супутня терапія	Не застосовно
16. Критерії оцінювання ефективності	Первинні Імуногенність

	Когорта 1 і когорта 2: В учасників, що відповідали основним критеріям протоколу (оцінювані учасники): • кратність збільшення середнього геометричного (GMFR) серотип-специфічних IgG для 7 додаткових серотипів упродовж 1 місяця після вакцинації порівняно з результатом до вакцинації. Когорта 3 і когорта 4: В учасників, що відповідали основним критеріям протоколу (оцінювані учасники): • GMFR серотип-специфічних титрів ОФА для 7 додаткових серотипів у період до 1 місяця після вакцинації. Вторинні Імуногенність В учасників, які піддаються оцінюванню: • відсоток учасників з попередньо визначеними серотип-специфічними концентраціями IgG для 7 додаткових серотипів через 1 місяць після вакцинації тільки в когорті 1; • відсоток учасників щонайменше з 4-кратним зростанням серотип-специфічних титрів ОФА для 7 додаткових серотипів від моменту щеплення до 1 місяця після вакцинації лише в когортах 2, 3 та 4; • середнє геометричне концентрацій (СГК) серотип-специфічних IgG для серотипів 20vPnC до та через 1 місяць після вакцинації; • GMFR серотип-специфічних концентрацій IgG для серотипів 13vPnC до та через 1 місяць після вакцинації (у когортах 1 і 2); • GMFR серотип-специфічних концентрацій IgG для серотипів 20vPnC до та через 1 місяць після вакцинації (у когортах 3 та 4); • середнє геометричне титрів (СГТ) серотип-специфічних титрів ОФА для серотипів 20vPnC не нижче за нижню межу кількісного визначення (НМКВ) до та через 1 місяць після вакцинації; • GMFR серотип-специфічних титрів ОФА для серотипів 20vPnC у період до 1 місяця після вакцинації (у когортах 1 і 2); • GMFR серотип-специфічних титрів ОФА для серотипів 13vPnC у період до 1 місяця після вакцинації (у когортах 3 та 4)
17. Критерії оцінювання безпечності	Первинні Безпечність В учасників кожної вікової когорти, які отримували 20vPnC і мали дані про безпеку після вакцинації: • відсоток учасників, які повідомили про місцеві реакції за запитом протягом 7 днів після вакцинації; • відсоток учасників, які повідомили про системні реакції за запитом протягом 7 днів після вакцинації; • відсоток учасників, які повідомили про побічні реакції (ПР) у період до 1 місяця після вакцинації;

	• відсоток учасників, які повідомили про серйозні ПР (СПР) у період до 6 місяців після вакцинації; • відсоток учасників, які повідомили про нещодавно діагностовані хронічні захворювання (NDCMC) у період до 6 місяців після вакцинації
18. Статистичні методи	План статистичного аналізу (Statistical Analysis Plan, SAP) Заплановані аналізи, групи аналізу та визначення розміру вибірки описані у фінальній версії SAP
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні та вихідні характеристики статі, раси й етнічної приналежності для популяції оцінювання безпечності були загалом подібними в усіх 4 вікових когортах. У кожній віковій когорті було дещо більше учасників чоловічої статі, за винятком учасників віком від ≥ 2 до < 5 років (когорта 2, яка мала приблизно однаковий розподіл). Більшість учасників дослідження були представниками європейської раси (від 80,1 до 86,8 % у кожній групі), а також не іспаномовними / не латиноамериканцями (від 78,5 до 83,6 % у кожній групі) у всіх вікових когортах
20. Результати оцінювання ефективності	• В учасників віком від ≥ 15 місяців до < 5 років (когорти 1 і 2) СГК IgG для всіх 7 додаткових серотипів через 1 місяць після вакцинації 20vPnC були вищими, ніж до вакцинації, при цьому спостережувані GMFR IgG варіювали від 27,9 до 1847,7 у цих вікових когортах. • В учасників віком від ≥ 5 до < 18 років (когорти 3 та 4) ОФА СГТ для всіх 7 додаткових серотипів через 1 місяць після щеплення 20vPnC були вищими, ніж до вакцинації, а спостережувані ОФА GMFR становили від 11,5 до 499,0 у цих вікових когортах. • Відсоток учасників віком від ≥ 15 до < 24 місяців (когорта 1) з попередньо визначеними серотип-специфічними концентраціями IgG ($\geq 0,35$ мкг/мл) для 7 додаткових серотипів через 1 місяць після 20vPnC становив від 40,0 до 100,0 %. • Відсоток учасників віком від ≥ 2 до < 18 років (когорти 2–4) зі щонайменше 4-кратним підвищенням титрів ОФА для 7 додаткових серотипів у період до та через 1 місяць після 20vPnC становив від 62,6 до 96,8 %. • У всіх вікових когортах концентрації IgG для серотипу 12F були найнижчими (СГК IgG $\leq 0,38$ мкг/мл) порівняно з концентраціями для інших 19 серотипів, але спостерігалось значне зростання СГК IgG (у > 20 разів у всіх вікових когортах), а також стійка відповідь у вигляді ОФА (СГТ 13 25723 860 і GMFR > 319). • Вакцина 20vPnC індукувала імунну відповідь на серотипи 13vPnC у всіх вікових когортах, з підвищенням СГК IgG і СГТ ОФА впродовж 1 місяця після вакцинації порівняно з результатом до вакцинації, високим відсотком учасників із попередньо визначеними концентраціями IgG і титрами ОФА не нижче від нижньої межі кількісного визначення (НМКВ) через 1 місяць після вакцинації, а також високим відсотком учасників віком від ≥ 2 до

	< 18 років (когорти 2–4) зі щонайменше 4-кратним підвищенням титрів ОФА
21. Результати оцінювання безпечності	Відповідно до досвіду застосування 13vPnC - Вакцина 20vPnC добре переносилася, більшість місцевих реакцій та системних явищ уважалися легкими або помірними й минали протягом 1–2 днів. - Найчастішою місцевою реакцією в усіх 4 вікових групах був біль у місці ін'єкції. - Системні явища, про які найчастіше повідомлялося, різнилися залежно від вікової групи. Про головний біль та біль у м'язах найчастіше повідомляли в старших групах. Про втому найчастіше повідомлялося в дітей віком від ≥ 2 до < 5 років. Про дратівливість найчастіше повідомлялося в дітей віком від ≥ 15 до < 24 місяців. Гарячка з температурою вище $38,9^{\circ}\text{C}$ або інші тяжкі системні явища були рідкісними в будь-якій віковій когорті. - Частота виникнення ПР протягом 1 місяця після введення 20vPnC становила від 4,4 до 23,9 %, з вищою частотою в наймолодшій групі. Серед ПР переважно були інфекції та інші стани, характерні для немовлят і дітей молодшого віку. - Відсоток учасників, які повідомили про СПР протягом 6 місяців після введення 20vPnC, був низьким ($\leq 1,5\%$ у кожній віковій когорті) і відповідав медичним подіям, які можуть траплятися в цій популяції. Дослідники не оцінювали жодного NDCMC або СПР як пов'язаного з 20vPnC
22. Висновок (резюме)	Результати цього дослідження показують, що одноразова доза вакцини 20vPnC, уведена дітям віком від ≥ 15 місяців до < 5 років, попередньо імунізованим 3 або 4 дозами 13vPnC, і дітям віком від ≥ 5 років до < 18 років, має прийнятний профіль безпечності та індукує імунну відповідь, що, як очікується, забезпечить захист від пневмококової інфекції, спричиненої 7 додатковими серотипами та серотипами 13vPnC
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  (підпис) 1A2352AF904E4A4... Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.) 

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019 р.}

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення)	Превенар 20 вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (20-валентна, адсорбована)
2. Заявник	Pfizer H.C.P Corporation
3. Виробник	Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ірландія
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, реєстрація якого проводилась або планується	Вакцина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	B7471026 Рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3 для оцінювання безпечності та імуногенності пневмококової 20-валентної кон'югованої вакцини в разі одночасного застосування з бустерною дозою препарату BNT162b2 у дорослих віком 65 років і старше
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 травня 2021 р. по грудень 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	Від 550 до 600 учасників віком 65 років і старше
10. Ціль і вторинні кінцеві точки клінічного випробування	<u>Первинні</u> Безпечність: Описати профіль безпечності вакцини 20vPnC та бустерної дози BNT162b2 за сумісного застосування або застосування окремо. <u>Кінцеві точки</u> • Місцеві реакції (почервоніння, набряк і біль у місці ін'єкції), повідомлені за запитом. • Системні явища (гарячка, головний біль, озноб, утом, м'язові болі, біль у суглобах).

	• Побічні реакції (ПР). • Серйозні ПР (СПР). <u>Вторинні</u> Імуногенність пневмококової вакцини Описати імунну відповідь, індуковану вакциною 20vPnC у разі одночасного застосування з бустерною дозою вакцини BNT162b2 або його застосування окремо. <u>Кінцеві точки.</u> Титри пневмококової опсонофагоцитарної активності (ОФА). Імуногенність вакцини BNT162b2 Оцінити імунну відповідь, що забезпечується бустерною дозою вакцини BNT162b2 в разі її застосування одночасно з вакциною 20vPnC або окремо. <u>Кінцеві точки.</u> Рівні повнорозмірного спайк-білка (S), що зв'язує імуноглобулін G (IgG)
11. Дизайн клінічного випробування	Це багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження 3 фази проводилося на базі центрів проведення дослідження в США. Метою цього дослідження було оцінити безпечність та імуногенність вакцини 20vPnC та бустерної дози вакцини BNT162b2 за їх одночасного застосування (на одному візиті) порівняно з окремим застосуванням кожної з вакцин у дорослих віком від 65 років і старше. Формальних порівнянь не було, і дослідження не було розроблено або створено для перевірки гіпотез. Приблизно 550–600 учасників віком ≥ 65 років, які отримали 2 дози 30 мкг BNT162b2 щонайменше за 6 місяців до цього в дослідженні C4591001 (дослідження ефективності вакцини від COVID-19), були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 : 1 до 1 з 3 груп за допомогою центральної рандомізації. Група спільного введення (20vPnC + BNT162b2), група тільки 20vPnC (20vPnC + фізіологічний розчин) і група тільки BNT162b2 (BNT162b2 + фізіологічний розчин), стратифікована за попереднім статусом вакцинації від пневмокока (відсутність попередньої вакцинації проти пневмокока [невакциновані] або отримання принаймні 1 дози пневмококової вакцини [вакциновані]). Оскільки фізіологічний розчин є інертним, 20vPnC і BNT162b2 вважаються такими, що вводяться окремо для введення комбінацій 20vPnC + фізіологічний розчин і BNT162b2 +

	фізіологічний розчин, і називаються групами тільки 20vPnC і тільки BNT162b2 відповідно. Тривалість цього дослідження для кожного учасника становила приблизно 6 місяців
12. Основні критерії включення	• Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком 65 років і старше на момент підписання інформованої згоди. • Учасники, які беруть або брали участь у дослідженні C4591001, отримали 2 дози по 30 мкг BNT162b2, причому друга доза була введена за ≥ 6 місяців до першої вакцинації в цьому дослідженні, і не отримували третьої дози BNT162b2. • Учасники, які були визначені як такі, що відповідають критеріям включення в дослідження на підставі анамнезу, фізикального обстеження (за необхідності) і клінічного висновку дослідника. Примітка. До дослідження включались учасники з уже наявним стабільним захворюванням, яке визначалося як захворювання, що не вимагало суттєвих змін у терапії або госпіталізації у зв'язку з погіршенням стану протягом 6 тижнів перед включенням. Конкретні критерії для учасників із відомою стабільною інфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), або вірусу гепатиту В (ВГВ), або вилікуваною інфекцією вірусу гепатиту С (ВГС) можна знайти в протоколі. • Дорослі, які не мали в анамнезі жодних щеплень від пневмококової вакцини (тобто не вакциновані від пневмококової інфекції), або отримали ліцензовану пневмококову вакцину за ≥ 12 місяців до першого щеплення в цьому дослідженні. Примітка. Для учасників, які мали в анамнезі щеплення ліцензованою пневмококовою вакциною, було отримано документацію дати (дат) і типу(-ів) попередньої(-их) пневмококової(-их) вакцинації(-й)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування та дозування	0,5 мл доза 20PvPnC, в/м
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування та дозування	Не застосовно
15. Супутня терапія	0,3 мл доза BNT162b2, в/м

16. Критерії оцінювання ефективності	Вторинні Імуногенність пневмококової вакцини В учасників, які відповідають основним критеріям протоколу (учасники, які піддаються оцінюванню): - Середнє геометричне титрів (СГТ) ОФА приблизно через 1 місяць після вакцинації. Імуногенність вакцини BNT162b2 В учасників, які піддаються оцінюванню: - Середнє геометричне концентрацій (СГК) рівнів повнорозмірних S-білок-зв'язуючих IgG приблизно через 1 місяць після вакцинації. - Кратність збільшення середнього геометричного (GMFR) рівнів повнорозмірних S-білок-зв'язуючих IgG від моменту до вакцинації до приблизно через 1 місяць після вакцинації
17. Критерії оцінювання безпечності	Серед учасників, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного втручання та спостерігалися щодо параметрів безпечності після вакцинації, відсоток учасників, щодо яких повідомили про: - місцеві реакції на кожному місці ін'єкції в період до 10 днів після вакцинації, повідомлені за запитом; - системні явища в період до 7 днів після вакцинації, повідомлені за запитом; - ПР від вакцинації на візиті 1 і впродовж приблизно 1 місяця після вакцинації; - СПР від вакцинації на візиті 1 і впродовж 6 місяців після вакцинації
18. Статистичні методи	Це дослідження було розроблено як описове дослідження з розміром вибірки приблизно 200 учасників на групу щеплення для своєчасного створення бази даних безпечності та імуногенності з достатньою кількістю даних
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Демографічні та вихідні характеристики, зокрема стать, раса, етнічна приналежність, вік, ІМТ, попередній статус вакцинації від пневмококової інфекції та стаж куріння, для групи оцінювання безпечності були загалом подібними в усіх групах вакцин. Відсоток учасників, які не мали попередніх щеплень від пневмококової інфекції (невакциновані) або отримали принаймні 1 дозу пневмококової вакцини (вакциновані), загалом відповідали останньому розподілу серед дорослих віком 65 років і старше у Сполучених Штатах.

	Демографічні та вихідні характеристики оцінюваної популяції імуногенності, зокрема попередній статус вакцинації від пневмококової інфекції та анамнез куріння, були подібними до таких у популяції безпечності. Середній час, що минув після останньої вакцинації BNT162b2, був подібним для всіх груп щеплення: 8,3 місяця для кожної групи сумісного введення та групи, яка отримувала тільки 20vPnC, і 8,1 місяця для групи, що отримувала тільки BNT162b2. Середній час, що минув після останньої пневмококової вакцинації, становив приблизно 3–4 роки для всіх груп щеплення, за винятком того, що час, який минув після вакцинації PPSV23, був дещо довшим (приблизно 5 років) у групі, яка отримувала лише 20vPnCOnly
20. Результати оцінювання ефективності	<u>Імунна відповідь на вакцину 20vPnC</u> - Через 1 місяць після одночасного застосування з препаратом BNT162b2 та в разі застосування окремо препарат 20vPnC індукував стійку імунну відповідь на всі 20 серотипів. СГТ ОФА для кожного серотипу були загалом подібними в обох групах. - Додаткові дані щодо GMFR, відсотка учасників, які мали щонайменше 4-кратне зростання титрів ОФА пневмококової вакцини, і частки учасників із рівнем титрів ОФА пневмококової вакцини не нижче від нижньої межі кількісного визначення (НМКВ) демонструють переважно подібні відповіді через 1 місяць після застосування препарату 20vPnC у поєднанні з препаратом BNT162b2 та окремо. - Апостеріорний аналіз показав, що імунні відповіді на всі 20 серотипів, індуковані препаратом 20vPnC у разі одночасного застосування з препаратом BNT162b2, відповідали би стандартним 2-кратним критеріям не меншої ефективності порівняно з відповідями, індукованими тільки препаратом 20vPnC. <u>Імунна відповідь на вакцину BNT162b2</u> - Бустерна доза препарату BNT162b2 індукувала стійку імунну відповідь на SARS-CoV-2 через 1 місяць після одночасного застосування з препаратом 20vPnC та окремо.

	• Спостережувані СГК повнорозмірних S-білок-зв'язуючих антитіл класу IgG і GMFR через 1 місяць після застосування бустерної дози препарату BNT162b2 були подібними, якщо препарат BNT162b2 застосовували разом із препаратом 20vPnC або окремо. • Апостеріорний аналіз показав, що СГК повнорозмірних S-білок-зв'язуючих антитіл класу IgG, індуковані препаратом BNT162b2 в разі одночасного застосування з препаратом 20vPnC, відповідали би стандартним 1,5-кратним критеріям не меншої ефективності порівняно з відповідями, індукованими тільки препаратом BNT162b2
21. Результати оцінювання безпечності	• Місцеві реакції в місцях введення 20vPnC і BNT162b2 були загалом подібними в усіх групах, хоча помірний біль у місці ін'єкції був дещо меншим у місці ін'єкції 20vPnC у групі, яка отримувала лише 20vPnC. У всіх групах щеплення найчастіше повідомлялося про біль у місці ін'єкції, а більшість місцевих реакцій були легкого або помірного ступеня тяжкості. • Системні явища були подібними в групах сумісного введення і введення тільки BNT162b2 і загалом були вищими, ніж у групі тільки 20vPnC, а втома була найчастішим системним явищем, про яке повідомлялося в будь-якій групі вакцин. Про підвищення температури повідомлялося з дещо більшою частотою в групах спільного введення та введення тільки BNT162b2 (13,0 % проти 8,6 %), ніж у групі тільки 20vPnC (1,1 %), але температура вище 38,9 °C була рідкісною в усіх групах. Більшість системних явищ мали легкий або середній ступінь тяжкості. • Частота повідомлень про ПР упродовж 1 місяця після вакцинації була низькою та подібною після введення 20vPnC разом із BNT162b2, 20vPnC окремо або BNT162b2 окремо. • Відсоток учасників, які повідомили про СПР упродовж 6 місяців після вакцинації в групах спільного введення, введення тільки 20vPnC або тільки BNT162b2only, був низьким ($\leq 2,7$ %) і відповідав медичним подіям, що можуть виникнути в цій популяції. Усі СПР були оцінені дослідником

	як такі, що не пов'язані з втручанням у межах дослідження
22. Висновок (резюме)	Після спільного введення 20vPnC і BNT162b2 спостерігалася стійка імунна відповідь на обидві вакцини порівняно з 20vPnC або BNT162b2, що вводилися окремо. 20vPnC у поєднанні з BNT162b2 мав подібний профіль переносимості порівняно з BNT162b2, що вводився окремо. Профіль ПР був подібним для всіх груп щеплення. Результати оцінювання безпечності та імуногенності, отримані в цьому дослідженні, підтверджують доцільність сумісного застосування 20vPnC і BNT162b2.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	DocuSigned by:  1A2252AF904E4A4... (підпис) Ільченко Тетяна Юріївна (П.І.Б.) 

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1528 від 27.06.2019 р.}