

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):	ДЖІСІ ФЛЮ КВАДРИВАЛЕНТ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ (РОЗЩЕПЛЕНИЙ ВІРІОН, ІНАКТИВОВАНИЙ)
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє, а саме як медичний імунобіологічний препарат
2) проведені дослідження	так ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	НІ. Не проводились вторинне фармакологічне дослідження відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95.
2) вторинна фармакодинаміка	НІ. Не проводились вторинне фармакологічне дослідження відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95.
3) фармакологія безпеки	НІ. Відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95, небажана фармакологічна активність, яка впливає на фізіологічні функції (такі як центральна нервова система, дихальна система, серцево-судинна система та функції нирок) не спостерігали при дослідженні токсичності при повторному введенні у кроликів. Відповідно, окремо дослідження безпеки лікарського засобу не проводилось.

4) фармакодинамічні взаємодії	НІ. Не проводились дослідження фармакодинамічної лікарської взаємодії відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95.
3. Фармакокінетика: НІ	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	НІ. Не проводились відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95, АРМЕ (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція)
2) всмоктування	НІ. Не проводились відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95, АРМЕ (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція)
3) розподіл	НІ. Не проводились відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95, АРМЕ (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція)
4) метаболізм	НІ. Не проводились відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95, АРМЕ (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція)
5) виведення	НІ. Не проводились відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95, АРМЕ (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція)
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	НІ. Не проводились відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95, АРМЕ (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція)
7) інші фармакокінетичні дослідження	НІ. Не проводились відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95, АРМЕ (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція)

4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	НІ. Відповідно до вимог Керівництва з доклінічної оцінки біологічних препаратів MFDS 2004.9, дослідження токсичності при одноразовому введенні було замінено дослідженням токсичності при повторних введеннях.
2) токсичність у разі повторних введень	ТАК. Кроликам вводили внутрішньом'язово PBS (1, 0мл / тварина) або GC3110A (0,5 мл / тварина 1 x очікувана клінічна доза) та 1,0 мл/тварина (2 x очікувана клінічна доза)) три рази з інтервалом 2 тижні (1 день, 15 день та 28 день). Зібрана кров за 4 дні використовувалась для загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові та тестах на коагуляцію для оцінки дослідження токсичності при одноразовому введенні. Ефект при введенні досліджуваного лікарського засобу не спостерігався як у самців та і у самок тварин, з точки зору летальних випадків, клінічних симптомів, живої ваги, споживання їжі, температури тіла, офтальмологічних даних, загальний та біохімічний аналіз крові, маси органів та макроскопічні дослідження при розтині. Дослідження токсичності при повторному введенні проводилось у відповідності з рекомендаціями «Належна Лабораторна Практика» (GLP) FDA USA частина 58.
3) генотоксичність: in vitro	НІ. Не проводились додаткові дослідження відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	НІ. Не проводились додаткові дослідження відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95.
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	НІ. Не проводились додаткові дослідження відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	НІ. Не проводились додаткові дослідження відповідно до вимог Керівництва з доклінічних

	фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95.
додаткові дослідження	НІ. Не проводились додаткові дослідження відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	ТАК. Дослідження № G13212 проводилось у відповідності з Правилами GLP MFDS (5 квітня 2013 року, 12 лютого 2014 року), Керівництво OECD Guideline (1997 року), Правилами GLP FDA (CFR частина 58). Дослідження ембріональної токсичності, проводили на підгрупі пацюків, а саме кесарів розтин (22 вагітні/верифіковані самки / група). Внутрішньом'язово вводили в дозі 0,2 мл/пацюк (приблизно у 80 разів більше, ніж прогнозована доза для людини, розрахована на масу тіла). Внутрішньом'язову ін'єкцію вводили загалом 6 разів. Самки були дослідженні на летальні випадки, клінічні признаки, масу тіла, споживання їжі, макроскопічні дослідження, вага органів. Окрім того, інформація, щодо кесаревого розтину, таких як ембріон/внутрішньоутробна частота імплантації ембріона, летальні випадки, кількісне, співвідношення полів відповідно до кількості плодів, які успішно вижили після дослідження. Окрім того, плоди, які успішно вижили досліджували їх скелетний, вісцеральний та зовнішній структури. Всі досліджені ембріони та плоди не показали будь-яких побічних реакцій, пов'язаних з введенням досліджуваного лікарського препарату.
ембріотоксичність	ТАК. Дослідження № G13212. Дослідження ембріональної токсичності, проводили на підгрупі пацюків, а саме кесарів розтин (22 вагітні/верифіковані самки / група). Внутрішньом'язово вводили в дозі 0,2 мл/пацюк (приблизно у 80 разів більше, ніж прогнозована доза для людини, розрахована на масу тіла). Внутрішньом'язову ін'єкцію вводили загалом 6 разів. Самки були дослідженні на летальні випадки, клінічні признаки, масу тіла, споживання їжі, макроскопічні дослідження,

	<p>вага органів. Окрім того, інформація, щодо кесаревого розтину, таких як ембріон/внутрішньоутробна частота імплантації ембріона, летальні випадки, кількісне, співвідношення полів відповідно до кількості плодів, які успішно вижили після дослідження. Окрім того, плоди, які успішно вижили досліджували їх скелетний, вісцеральний та зовнішній структури. Всі досліджені ембріони та плоди не показали будь-яких побічних реакцій, пов'язаних з введенням досліджуваного лікарського препарату.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>ТАК. Дослідження № G13212. Дослідження ембріональної токсичності, проводили підгрупі пацюків кесарів розтин (22 вагітні/верифіковані самки / група) внутрішньом'язово вводили в дозі 0,2 мл/пацюк (приблизно у 80 разів більше, ніж прогнозована доза для людини, розрахована на масу тіла).</p> <p>Внутрішньом'язову ін'єкцію вводили загалом 7 разів. Були дослідженні на летальні випадки, клінічні признаки, масу тіла, споживання їжі, макроскопічні дослідження, вага органів. Окрім того, потомство було досліджено на клінічні прояви, масу тіла та післяпологового періоду. Всі досліджені ембріони та плоди не показали будь-яких побічних реакцій, пов'язаних з введенням досліджуваного лікарського препарату. При визначенні титрів антитіл імуногенність була підтверджена у ембріонів та плодів</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>НІ. Не проводились дослідження при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія відповідно до вимог Керівництва з доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень вакцин, СРМР/465/95.</p>
<p>б) місцева переносимість</p>	<p>ТАК. Місцева переносимість була досліджена, а саме дослідження токсичної дії при повторному введенні кроликам. По 10 кроликів на кожний пол створювали кожну групу. Кроликам вводили PBS (1 мл / тварина) та GC3110A (0,5 мл / тварина (1 x очікувана клінічна доза) та 1,0 мл / тварина (2 x очікувана клінічна доза).</p> <p>Ін'єкцію вводили внутрішньом'язово в ліву голінь в 1 день та 28 день і в праву голінь на 15 день з 2-ох тижневим інтервалом. Набряк, почервоніння шкіри / струп спостерігали у самців та самок кроликів після введення</p>

	досліджуваного лікарського засобу. Проте, коефіцієнт захворюваності та важкість були низькими, і ці показники знизились з часом.
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	<p>В тесті антигенності рівень антитіл в зразках сироватки, взята у пацюків, кроликів та тхорів, та визначається методом аналізу інгібування гемаглютинації (HI-аналіз). У випадку, коли титр HI аналізу перевищує 40, він рахується як позитивний, що доказує достатню антигенність. В тесті на зараження тхорам вводили А / H1N1 для дослідження захисту від нього.</p> <p>В дослідженні № G13212 на пацюках по 5 тварин в кожній підгрупі були протестовані на титр HI-антитіл для оцінки антигенності. Розтин кесаревий та підгрупа розродження через природні родові шляхи були включені в кожную контрольну групу та досліджувану групу, вводили внутрішньомязово кожній тварині 6 разів (1 день, 15 день, день вагітності 3, 8, 11, 15) та 7 разів (1 день, 15 день, день вагітності 3, 8, 11, 15, день лактації 7 день). Відбір крові перед введенням, 28 день (після 2-го, до спарювання) та тестували на титр HI- антитіл методом HI-аналізу. Результати тестування показують, що імунологічна реакція була достатньо індукована у щурів, яким вводили GC3110A. Для підгрупи кесаревого розтину антитіло проти GC3110A було виявлено у сироватці матері та плода на 21 день лактації. Для підгрупи розродження через природні родові шляхи антитіло проти GC3110A було виявлено у сироватці матері та плода на 21 день лактації. На закінчення вважається, що GC3110A мав достатню імуногенність у самки щурів, а материнські антитіла доставляються плоду та потомству.</p> <p>У дослідженні токсичності повторної дози у кроликів було проведено HI - аналіз для оцінки антигенності. Контрольну групу (PBS, 1,0 мл), тестову групу 1 (GC3110A, 0,5 мл, 1x очікувану клінічну дозу) та тестову групу 2 (GC3110A, 1,0 мл, 2x очікувану клінічну дозу) вводили тричі з інтервалом у 2 тижні, і кров збирали в точку передтестування, 31 день та 43 день. Усі тварини демонстрували позитивні титри антитіл на 31 день і достатній титр антитіл підтримували на день 43.</p>

	<p>Тхори були вакциновані штамом А / Panama / 2007/99 (H3N2) за 3 тижні до введення досліджуваного виробу. Після цього ін'єкцію проводили два рази з інтервалом у 3 тижні для оцінки імуногенності. Зразки сироватки збирали з груп G1 (PBS), G2 (GC3110A), G3 (TIV-Y) та G4 (TIV-V) через три тижні після першої вакцинації та через 1 тиждень та 2 тижні після другої вакцинації та перевіряли на HI титри антитіл. Усі тварини групи GC3110A показали позитивні титри антитіл проти всіх вірусних штамів.</p> <p>Через два тижні після другої вакцинації їм вводили А / California / 07/09 (H1N1) інтраназально. Зразки промивання носа (2, 3, 5 та 7 днів після зараження) та легеневої тканини (3 та 7 днів після зараження) тестували на титр вірусу для оцінки ефективності захисту. Вірус виявляли при промиванні носа контрольної групи (PBS) при 2 і 3 дні, в той час як вірус не був виявлений в інших групах. Крім того, для тканин легенів вірус виявлено не у всіх групах. Ці результати свідчать про те, що вакцина проти грипу, що використовується в цьому дослідженні, має бажану ефективність захисту</p>
імунотоксичність	НІ. Не проводилось дослідження імунотоксичності, згідно з рекомендаціям ЕМЕА.
дослідження механізмів дії	НІ. Не проводилось дослідження механізмів дії, згідно з рекомендаціям ЕМЕА.
лікарська залежність	НІ. НІ. Не проводилось дослідження, щодо лікарської залежності, згідно з рекомендаціям ЕМЕА.
токсичність метаболітів	НІ. Не проводилось дослідження щодо токсичності метаболітів, згідно з рекомендаціям ЕМЕА.
токсичність домішок	НІ. Не проводилось дослідження щодо токсичності домішок, згідно з рекомендаціям ЕМЕА.
інше	НІ. Не проводились інші, згідно з рекомендаціям ЕМЕА.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	GC3110A являється вакциною проти грипу, яка використовується на протязі декількох десятиліть. В дослідженні токсичності при повторних дозах токсичного впливу на

	<p>фізіологічні функції не спостерігалось. Тому дослідження безпеки з фармакології та інших досліджень токсичності не проводилось, так як це рекомендовано згідно рекомендаціям ЕМЕА. Ефективність GC3110A була продемонстрована в тестах на імуногенність та зараження А/Н1N1 у хорьків. Окрім того, позитивні титри антитіл спостерігались у пацюків та кроликів, цим самим демонструючи імуногенність. Дані результати показують, що вони являються відповідними видами для дослідження токсичності.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)


(підпис)

(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 випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ДЖІСІ ФЛЮ КВАДРИВАЛЕНТ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ (РОЗЩЕПЛЕНИЙ ВІРІОН, ІНАКТИВОВАНИЙ)
2. Заявник	Грін Кросс Корпорейшн
3. Виробник	Грін Кросс Корпорейшн
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Так. Лікарський засіб за повним досьє, а саме як медичний імунобіологічний препарат
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Так. Клінічне випробування: Рандомізоване, відкрите клінічне дослідження (частина А), подвійне сліпе (частина В), активне контрольоване (частина В) фаза I / Іа для дослідження безпеки, переносимості та імуногенності GC3110A (чотиривалентної вакцини проти грипу) після внутрішньом'язового введення здоровим пацієнтам. Номер клінічного дослідження GC3110A_P1/2a
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I/Іа
7. Період проведення клінічного випробування	з 13.05.2014 по 20.06.2014
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Корея
9. Кількість досліджуваних	запланована: 84 досліджуваних фактична: 84 досліджуваних

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Так. Оцінка безпеки, переносимості та імуногенності GC3110A (чотиривалентної вакцини проти грипу), що вводиться внутрішньом'язово у здоровим пацієнтам.
11. Дизайн клінічного випробування	Так. Це клінічне дослідження проводилося у два етапи (частина А і частина В) і розроблене у вигляді рандомізованого (частина В), відкритого типу (частина А), подвійного сліпого (частина В), одноцентрового та активно керованого (Частина В) дослідження. Суб'єктам дослідження вводили препарат у той самий день скринінгу (1 день, відвідування 1). Суб'єкти дослідження, придатні для участі в цьому клінічному дослідженні, були віднесені до групи тестування або до контрольної групи.
12. Основні критерії включення	Так. Основні критерії включення: 1) Корейські добровольці, які розуміють деталі цього клінічного дослідження, вирішують добровільно взяти участь у клінічному дослідженні та підписали форму інформованої згоди; 2) Здорові дорослі у віці 19-64 років на момент підписання форми інформованої згоди; 3) Особи, які могли проводити спостереження протягом 21 дня та відповідати вимогам клінічних досліджень; 4) Добровольці, за якими дослідники вважають, що вони мають право на участь у цьому клінічному дослідженні на основі даних скринінгового тесту (Хоча результат клінічного лабораторного тесту суб'єкта лежить поза референтним діапазоном, суб'єкт може брати участь у дослідженні на розсуд досліджуваного).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Так. Досліджуваний лікарський засіб: GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу); спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз); сила дії: 0,5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Так як лікарський засіб є оригінальним, а саме як медичний імунобіологічний препарат.
15. Супутня терапія	Тривалість лікування: 3 тижні Скринінг / зарахування / лікування: 1 день Період спостереження: 3 тижні після введення досліджуваного препарату

16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> - Швидкість сероконверсії до НІ антитіла проти кожного штаму в кожній групі на 21 день після введення досліджуваного продукту; - Швидкість серопротекції до НІ антитіла проти кожного штаму в кожній групі на 21 день після введення досліджуваного продукту; - GMT (середні геометричні титри) для кожного штаму в кожній групі на 21 день після введення досліджуваного продукту.
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки цього клінічного дослідження включали побічні події, лабораторні дослідження, життєві ознаки та фізичне обстеження.
18. Статистичні методи	<p>Безперервні змінні узагальнюються середнім, стандартним відхиленням, медіаною, мінімальними та максимальними значеннями, а категоріальні змінні подаються як частота та відсоток, як основний принцип.</p> <p>Проміжний аналіз не проводився.</p> <p>Відсутні дані не були замінені.</p> <p>Описова статистика демографічних та інших базових даних, а також дані про безпеку та імуногенність проводили шляхом узагальнення значень та змін від базової лінії в кожній точці вимірювання за досліджуваною групою. Крім того, була представлена таблиця непередбачених ситуацій для кожної групи для нормальних / аномальних змін у результатах фізикального обстеження та клінічних лабораторних досліджень.</p> <p>Супутні ліки були задокументовані за допомогою термінології АТС, а побічні явища були представлені як класифіковані MedDRA SOC (за системою органних класів) та PT (термін переважного вживання). Ступінь тяжкості побічних явищ оцінювали за шкалою оцінювання токсичності для здорових дорослих та підлітків-добровольців, які були зараховані на клінічні випробування з профілактичної вакцини.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Для клінічного випробування фази 1/2 у дорослих в Частині А. була застосована одна група. У частині В статистичні випробування не проводилися, але вважалося, що різниці в демографічних особливостях між тестовою

	групою та контрольною групою не було. Здорові дорослі у віці 19-65 років
20. Результати ефективності	Було враховано, що досліджуваний препарат GC3110A має порівнянну імуногенність проти трьох загальних антигенів (штамів H1N1, H3N2 та Yamagata) з антитілами контрольного препарату, ін'єкцією шприца GCFLU. Однак найкраща імуногенність проти лінії Victoria, яка містилася лише в досліджуваному лікарському засобі, була продемонстрована для досліджуваного препарату проти контрольного препарату.
21. Результати безпеки	Спонтанні несприятливі події відбулися в одного суб'єкта (11,11%) протягом частини А; 6 подій сталося у 6 (11,76%) з 51 випробуваної групи та 7 подій відбулося у 4 (16,67%), для 24 суб'єктів контрольної групи протягом курсу В. Немає клінічно значущих висновків, що стосуються безпеки частот заявлених і небажаних побічних подій, частоти побічних подій, що були тяжкими за ступенем тяжкості та серйозними побічними подіями (SAE), загальної тенденції параметрів лабораторних випробувань та життєві ознаки та результати фізичного обстеження були виявлені в обох досліджуваних групах, що входили до групи аналізу безпеки.
22. Висновок (заключення)	Переносимість, безпека та антигенність одноразової дози GC3110A, досліджуваного препарату, що вводиться внутрішньом'язово, вважалися задовільними для підтвердження подальшого клінічного розвитку.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)

Сарвешт Бхаргава

(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 випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ДЖІСІ ФЛЮ КВАДРИВАЛЕНТ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ (РОЗЩЕПЛЕНИЙ ВІРІОН, ІНАКТИВОВАНИЙ)
2. Заявник	Грін Кросс Корпорейшн
3. Виробник	Грін Кросс Корпорейшн
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Так. Лікарський засіб за повним досьє, а саме як медичний імунобіологічний препарат
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Так. Клінічне випробування: Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне III фази, дослідження з дослідженням ефективності (імуногенності) та безпеки GC3110A (чотиривалентної вакцини проти грипу) після внутрішньом'язового введення здоровим пацієнтам. Номер клінічного дослідження GC3110A_AD_P3
6. Фаза клінічного випробування	Фази III
7. Період проведення клінічного випробування	з 29.09.2014 по 06.09.2015
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Корея
9. Кількість досліджуваних	запланована: 1299 досліджуваних фактична: 1298 досліджуваних

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Так. Мета: Для оцінки ефективності (імуногенності) та / або безпеки GC3110A у здорових дорослих старше 19 років.</p> <p>Вторинні цілі:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) GC3110A проводили для оцінки швидкості серопротекції після 21 дня вакцинації. 2) Побічні реакції після вакцинації GC3110A такі: <ol style="list-style-type: none"> а) Крок 1. Для аналізу даних про безпеку до візиту 3 вимірювали життєві показники, проводили фізичні обстеження та лабораторні тести, а результати представляли кожній групі. б) Крок 2 Протягом 180 днів після візиту 1 були представлені серйозні побічні події з результатами для кожної групи.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Так. Мультицентрове рандомізоване, подвійне сліпе, активно контрольоване, паралельне клінічне дослідження фази III.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Так. Основні критерії включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Корейські волонтери, які вирішили взяти участь у дослідженні, підписали форму інформування про згоду після розуміння деталей цього клінічного дослідження. 2) Здорові дорослі особи віком понад 19 років на момент підписання форми інформованої згоди 3) Суб'єкти, за якими можна було відстежувати для подальшого спостереження протягом 21 дня і можуть відповідати вимогам клінічних досліджень 4) Суб'єкти, які вважаються прийнятними до участі в дослідженні після скринінгу (Однак, він / вона може брати участь у дослідженні залежно від судження дослідника, коли результат клінічного лабораторного тесту суб'єкта поза межами діапазону.)
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Так. Досліджуваний лікарський засіб: GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу);</p> <p>спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз);</p> <p>сила дії: 0,5 мг</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Так.: Препарат порівняння GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу);</p> <p>спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз);</p> <p>сила дії: 0,5 мг</p>

15. Супутня терапія	Вводиться одноразово
16. Критерії оцінки ефективності	<p>1. Кінцева точка первинної ефективності (імуногенності):</p> <p>1) Кінцева точка первинної ефективності (імуногенності) (1) співвідношення GMT (контрольний препарат GMT / тестовий препарат GMT) титру НІ антитіла через 21 день після вакцинації.</p> <p>2) Різниця в швидкості сероконверсії (контрольний препарат SCR - тестовий препарат SCR) між досліджуваною та контрольною групами з 21 дня після введення досліджуваного лікарського засобу, виміряна титром НІ антитіла</p> <p>2. Кінцева точка вторинної ефективності (імуногенності):</p> <p>1) Відсоток суб'єктів дослідження сероконверсії після вакцинації проти НІ антитіла;</p> <p>Сероконверсія</p> <p>Титр НІ антитіл був меншим за 1:10 до введення досліджуваного препарату (день 0), 1:40 21 день після введення досліджуваного препарату (випадок 1) або більше 1:10 до введення досліджуваного препарату (день 0), і більше ніж у чотири рази через 21 день після введення досліджуваного препарату (випадок 2).</p> <p>2) Відсоток суб'єктів дослідження серопротекції після вакцинації проти НІ-антитіла</p> <p>Сероконверсія</p> <p>Якщо титр НІ антитіл був більше 1:40 через 21 день після введення досліджуваного препарату.</p> <p>3) GMT (середні геометричні титри) та зміна кожного штаму кожної групи з 21 дня після введення досліджуваного препарату, виміряне титром НІ антитіла</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Кінцева точка первинної безпеки</p> <p>Крок 1</p> <ul style="list-style-type: none">• Виникають несприятливі явища: <p>Місцеві реакції: біль, хворобливість, почервоніння / еритема, індукція / набряк;</p> <p>Системні реакції: лихоманка, пітливість, озноб, нудота / блювання, діарея, втома / нездужання, головний біль, міалгія, артралгія;</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Спонтанно повідомлене небажане явище <p>2) Кінцева точка вторинної безпеки</p> <p>Крок 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Життєві ознаки та фізичний огляд • Лабораторні аналізи (гематологія, аналізи крові та аналіз сечі) <p>Крок 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Виражені серйозні побічні явища від відвідування від 1 до 180 днів
18. Статистичні методи	<p>Статистичні методи:</p> <p>У цьому дослідженні були проаналізовані дані, отримані від суб'єктів дослідження в цьому дослідженні, які були в основному розділені на набір щодо безпеки, набір FA (повний аналіз) та набір PP (за протокол).</p> <p>Аналіз безпеки включав дані, отримані від усіх суб'єктів дослідницької групи, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату або контрольного препарату. Суб'єкти дослідження, які були рандомізовані, але відмовилися перед введенням препарату, були виключені з набору безпеки.</p> <p>Дані від суб'єктів дослідження, які отримали титри HI антитіл принаймні один раз після введення препарату, були включені для аналізу набору FA.</p> <p>Серед суб'єктів, включених до набору FA, суб'єкти дослідження, які закінчили випробування без будь-яких порушень протоколу на етапі 1, були включені до набору ПП.</p> <p>Дані про ефективність (імуногенність) аналізували за допомогою набору PP як основної групи аналізу та додатково встановленого ФФ. Аналіз підгрупи проводився з віковою підгрупою від 19 до 65 років та підгрупою віком від 65 до 65 років. Результати аналізу були представлені для кожної з трьох груп: загальна група випробовуваних, група молодших 65 років та група старше 65 років. Аналіз безпеки базувався на групі безпеки як основній групі аналізу. Однак очікується, що клінічний аналіз серйозних побічних явищ протягом 180 днів після введення досліджуваного препарату буде проведений на досліджуваних, які пройшли етап 2.</p>

	<p>Аналіз ефективності та аналіз безпеки були спрямовані на аналіз даних з кроку 1. До аналізу безпеки будуть додані додаткові серйозні побічні події, які будуть зібрані до кроку 2, і буде проведено додатковий аналіз. Періоди збору даних для кроку 1 та кроку 2 були наступними:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Крок 1: Відвідати 1 - відвідати 3 (день 0 - день 21 ± 3) - Крок 2: Відвідайте 1 - Спостереження (день 0 - день 180 + 14) <p>Відсутні дані не були замінені, і всі статистичні тести були взяті під двостороннім рівнем значущості 5%, якщо не зазначено інше.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Постійні демографічні дані про стан здоров'я випробовуваних були представлені описовою статистикою (середнє, середнє відхилення, медіана, мінімальне та максимальне значення). Різниці між групами порівнювали за допомогою ANOVA (тестова група, контрольна група 1 та контрольна група 2). Категоричні дані для кожної групи (тестова група, контрольна група 1 та контрольна група 2) були представлені після визначення частоти та відсотків групи та їх аналізу за допомогою тесту Хі-квадрат або точного тесту Фішера.</p> <p>У клінічному дослідженні на фазі 3 у дорослих статистично значущої різниці між тестовою групою та контрольною групою не було виявлено з точки зору демографічних особливостей (вік, стать, історія захворювання, хірургічна операція, попередні ліки, супутні медикаменти)</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Співвідношення титру HI антитіл GMT контрольної та тестової груп кожні 21 день після вакцинації оцінювали як первинну кінцеву точку ефективності (імуногенності) набору PP. Співвідношення GMT (GMR) антитіла HI до контрольного препарату та досліджуваного препарату через 21 день після вакцинації становило 1,02 для штаму H1N1, 0,96 для штаму H3N2, 0,80 для штаму B Yamagata та 0,95 для штаму B Victoria. Оскільки заздалегідь визначена верхня межа 95% ДІ для співвідношення ГМ антитіла HI контрольного препарату та досліджуваного препарату через 21 день після введення досліджуваного продукту знаходилась під 1,5 (штам H1N1: 1,16, штам H3N2: 1,06, штам B Yamagata : 0,89, і штам B Вікторія: 1,07) межі непіддатності, випробувану</p>

	<p>групу вважали неповноцінною контрольній групі.</p> <p>Різниця титру SCR HI антитіл між контрольною та тестовою групами для кожного штаму 21 день після вакцинації оцінювали як первинну ефективність</p> <p>Кінцева точка (імуногенності) набору PP.</p> <p>Різниця в SCR антитіла HI між контрольною групою та тестовою групою через 21 день після вакцинації становила 3,38% для штаму H1N1, -3,48% для штаму H3N2, -16,18% для штаму B Yamagata, і 0,53% для штаму B Victoria.</p> <p>Оскільки заздалегідь визначена верхня межа двостороннього 95% ДІ для SCR антитіла HI контрольного препарату та випробуваного препарату через 21 день після вакцинації знаходилася під 10% (штам H1N1: 8,79%, штам H3N2: 1,94% , Штам B Yamagata: -9,54% та штам B Victoria: 7,23%) межі невіддатності, тестову групу вважали неповноцінною до контрольної групи.</p> <p>Коефіцієнти сероконверсії HI-антитіла між тестовою, контрольною 1 та контрольною 2 групами для кожного штаму після вакцинації порівнювали як вторинну ефективність</p> <p>Кінцева точка (набір імуногенності) набору PP.</p> <p>Коефіцієнти сероконверсії штаму H1N1 для кожної групи склали відповідно 56,18%, 55,00% та 64,09%; Штаму H3N2, 59,31%, 51,56% та 60,06%; Штаму Ямагата - 53,05%, 36,88% та 29,41%; та штаму B Victoria, 51,17%, 12,50% та 51,70%.</p> <p>Швидкість серопротекції HI-антитіла між тестом 1, контрольною 1 та контрольною 2 групами для кожного штаму після вакцинації порівнювали як вторинну ефективність</p> <p>Кінцева точка (набір імуногенності) набору PP.</p> <p>Норми серопротекції для штаму H1N1 склали відповідно 95,15%, 93,44% та 95,05%; для штаму H3N2 93,90%, 95,94% та 93,81%; для штаму Ямагата 91,55%, 89,38% та 78,64%; а для штаму Вікторія - 69,33%, 42,19% та 71,52%.</p> <p>GMT антитіла HI між тестом, контрольною 1 та контрольною 2 групами для кожного штаму через 21 день після вакцинації порівнювали як кінцеву точку вторинної ефективності (імуногенності) набору PP. Значення GMT для штаму H1N1 склали відповідно 170,80, 159,00 та 191,60; для штаму H3N2, 124.10, 124.90 та 117.10; для штаму B Yamagata, 104,80, 88,48 та 67,02; і для штаму B Victoria, 46,38, 20,95 і 44,24.</p>
--	--

GMR антитіла HI між тестом, контрольною 1 та контрольною 2 групами для кожного штаму 21 день після вакцинації порівнювали як кінцеву точку вторинної ефективності (імуногенності) набору PP. Для штаму H1N1 вони становили відповідно 6,63, 6,22 та 7,53; для штаму H3N2, 4,41, 3,93 та 4,42; для штаму B Yamagata, 3,61, 2,74 та 2,20; і для штаму B Victoria, 3,95, 1,64 та 3,71.

Співвідношення титру HI антитіл GMT контрольної та тестової груп кожні 21 день після вакцинації оцінювали як первинну кінцеву точку ефективності (імуногенності) набору FA. Оскільки заздалегідь визначена верхня межа двостороннього 95% ДІ для контрольного співвідношення лікарський засіб / випробуваний лікарський засіб (GMR) антитіла HI через 21 день після вакцинації знаходилась під 1,5 (штам H1N1: 1,15; штам H3N2: 1,06; штам B Ямагата: 0,89; Штам B Вікторія: 1,06) межі непіддатності, тестова група вважалася неповноцінною контрольною групою.

Різниця титру SCR HI антитіл між контрольною та тестовою групами для кожного штаму 21 день після вакцинації оцінювали як первинну ефективність

Кінцева точка (імуногенність) набору FA. Різниця в SCR між контрольною та тестовою групами через 21 день після вакцинації становила 2,97% для штаму H1N1, -3,67% для штаму H3N2, -16,21% для штаму B Yamagata та 0,14% для штаму B Victoria. Оскільки заздалегідь визначена верхня межа двостороннього 95% ДІ різниці в SCR антитіл HI контрольних і тестових груп через 21 день після вакцинації знаходилась під 10% (штам H1N1: 8,35%; штам H3N2: 1,72% ; Штам Ямагата: -9,61%; Штам B Вікторії: 6,82%) від межі непіддатності, тестову групу вважали неповноцінною контрольною групою.

Коефіцієнти сероконверсії HI-антитіла між тестовою, контрольною 1 та контрольною 2 групами для кожного штаму після вакцинації порівнювали як вторинну ефективність

Кінцева точка (імуногенність) набору FA. Для штаму H1N1 показники склали відповідно 56,66%, 54,94% та 64,31%; для штаму H3N2 59,60%, 51,85% та 60,00%; для штаму Ямагата - 53,25%, 37,04% та 29,23%; а для штаму Вікторія - 51,55%, 12,35% та 51,69%.

Швидкість серопротекції HI-антитіла між тестом, контрольною 1 та контрольною 2

	<p>групами для кожного штаму після вакцинації порівнювали як вторинну ефективність Кінцева точка (імуногенність) набору ФА. Норми штаму H1N1 склали відповідно 95,20%, 93,52% та 95,08%; для штаму H3N2 93,81%, 95,68% та 93,85%; для штаму Ямагата - 91,64%, 89,20% та 78,46%; а для штаму Вікторія - 69,66%, 41,98% та 71,69%</p> <p>GMT антитіла HI між тестом, контрольною 1 та контрольною 2 групами для кожного штаму 21 день після вакцинації порівнювали як кінцеву точку вторинної ефективності (імуногенності) набору ФА. Для штаму H1N1 GMT було 172.20, 158.00 та 193.70 відповідно; для штаму H3N2, 123,90, 124.20 та 117.80; для штаму B Yamagata, 105,90, 88,75 та 66,66; і для штаму B Victoria, 46,73, 20,90 та 44,31.</p> <p>GMR антитіла HI між тестом, контрольною 1 та контрольною 2 групами для кожного штаму 21 день після вакцинації порівнювали як кінцеву точку вторинної ефективності (імуногенності) набору ФА. Для штаму H1N1 вони склали відповідно 6,76, 6,18 та 7,64; для штаму H3N2, 4,46, 3,95 і 4,43; для штаму B Yamagata, 3,64, 2,76 та 2,19; а для штаму B Victoria - 3,97, 1,64 та 3,72.</p> <p>Таким чином, було виявлено, що досліджуваний препарат GC3110A не поступається імуногенним ефектом порівняно з контрольними групами попередньо наповненого шприця GCFLU. та GC3110A (контрольний препарат).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому клінічному випробуванні для оцінки безпеки оцінювали результати вимірювання життєвих знаків, фізичний огляд та лабораторні тести.</p> <p>Загальні показники захворюваності на АЕ незалежно від їх причинності з досліджуваним продуктом після вакцинації склали 68,16% (441/647 суб'єктів, 1443 випадки) у контрольній групі GC3110A, 64,00% (208/325 суб'єктів, 700 випадків) у контрольній групі 1 GCFLU</p> <p>Попередньо наповнений шприц ін'єкцією та 57,67% (188/326 суб'єктів, 590 корпусів) у контрольній групі GC3110A (контрольний препарат). Рівень захворюваності на ці АДР становив 65,07% (421/647 суб'єктів, 1323 корпуси) у досліджуваній групі GC3110A, 61,23% (199/325 суб'єктів, 646 корпусів) у контрольній групі 1 GCFLU, попередньо наповнений шприц, та 54,29%</p>

(177/326 суб'єкт, 548 випадків) у контрольній групі 2 GC3110A (контрольний препарат). Рівень захворюваності на САЕ становив 0,93% (6/645 суб'єктів, 6 випадків) у тестовій групі GC3110A та 1,54% (5/324 суб'єктів, 5 випадків) у контрольній групі 1 GCFLU. Жоден з цих САЕ не був серйозним АДР. У контрольній групі 2. САЕ не було, всі зареєстровані САЕ були іншими серйозними побічними реакціями, і жоден суб'єкт не був виключений з клінічного дослідження через побічні явища. Коли ступінь вираженості локальних та системних АЕс аналізували шляхом дублювання, із 647 суб'єктів у тестовій групі GC3110A 63,99% (414/647 предметів, 1092 корпуси) були 1 класом; 19,78% (128/647 предметів і 233 випадків) були 2 класом; та 2,63% (17/647 предметів, 22 корпуси) отримали 3 ступінь. У контрольній 1 групі GCFLU, попередньо наповненого шприцом, з 325 суб'єктів, 59,08% (192/325 предметів, 530 корпусів) були 1 класом; 17,85% (58/325 суб'єктів, 102 випадки) були 2 класом; і 2,77% (9/325 суб'єктів, 18 випадків) отримали 3 клас. З 326 суб'єктів у контрольному препараті GC3110A (контрольний препарат) 53,68% (175/326 суб'єктів, 455 випадків) були 1 класу; 17,18% (56/326 суб'єктів, 84 випадки) були 2 класом; та 1,23% (4/326 предметів, 4 корпуси) були видом.

3. Місцеві АЕс 3-го ступеня в тестовій групі GC3110A виявили ніжність у 5 випадках та висип / еритему в 1 випадку; у контрольній групі 1 GCFLU попередньо наповнений шприц інж., хворобливість у 4 випадках та висип / еритема в 1 випадку; а в контрольній групі GC3110A (контрольний препарат), тільки хворобливість в 1 випадку. Системні побічні реакції 3-го рівня в тестовій групі GC3110A були втотою у 5 випадках, міалгією у 4 випадках, ознобом та головним болем у 2 випадках; у контрольній групі 1 GCFLU попередньо наповнений шприц, втомлення та міалгія у 3 випадках, пітливість, озноб та втома у 2 випадках та артралгія у 1 випадку; та в контрольній групі GC3110A (контрольний препарат), озноб у 2 випадках та втома в 1 випадку. Місцевої та системної побічної реакції 4 класу не було.

Ступінь вираженості реакцій при дублюванні 647 суб'єктів у тестовій групі GC3110A була "легкою" у 8,81% (57/647 суб'єктів, 79 корпусів),

	<p>"помірною" у 2,01% (13/647 суб'єктів, 16 корпусів) та "тяжкою" в 0,15% (1/647 суб'єктів, 1 випадок); в 325 суб'єктах контрольної групи 1 GCFLU попередньо наповнений шприц інї., "м'який" у 10,46% (34/325 предметів, 44 випадки) та «помірковано» у 1,85% (6/325 предметів, шість випадків); та у 326 суб'єктів контрольної групи GC3110A (контрольний препарат) "м'який" у 10,43% (34/647 предметів, 42 корпуси) та "помірковано" у 1,23% (4/647 предметів, 5 корпусів). Не було жодних "серйозних" або "потенційно небезпечних для життя" інших АЕс.</p> <p>Аналіз шляхом дублювання причинно-наслідкового зв'язку між досліджуваним продуктом показав, що серед 647 суб'єктів у тестовій групі GC3110A вони були "визначено спорідненими" у 49,46% (320/647 суб'єктів, 708 корпусів), "ймовірно пов'язані" у 28,13% (182/647 предметів, 466 випадків), "можливо пов'язані" у 11,13% (72/647 предметів, 149 корпусів), "Навряд чи пов'язано" у 8,96% (58/647 предметів, 96 корпусів) та "Не пов'язано" у 3,40% (22/647 предметів, 24 корпуси); серед 325 суб'єктів у контрольній групі 1 GCFLU, попередньо наповнений шприц інї., "Безумовно, пов'язаний" у 44,00% (143/325 предметів, 320 корпусів), "Ймовірно, пов'язаний" у 27,38% (89/325 предметів, 237 корпусів), "Можливо, пов'язаний" в 13,85% (45/325 предметів, 89 корпусів), "малоймовірно пов'язаних" у 8,92% (29/325 предметів, 37 корпусів) та "Не пов'язано" у 4,00% (13/325 предметів, 17 корпусів); та серед 326 суб'єктів у контрольній групі GC3110A (контрольний препарат), "Безумовно, пов'язаний" у 40,49% (132/326 суб'єктів, 258 корпусів), "Ймовірно, пов'язаний" у 23,01% (75/326 суб'єктів, 198каз), "Можливо, пов'язаний" у 14,72% (48/326 предметів, 92 корпуси), "малоймовірно пов'язаних" у 7,67% (25/326 суб'єктів, 31 корпусів) та "Не пов'язано" у 3,37% (11/326 суб'єктів, 11 випадків).</p> <p>Проаналізовано результати статистичного аналізу варіацій результатів лабораторних випробувань від до введення досліджуваного продукту (візит 1) до 21 дня після введення досліджуваного продукту. Серед відмінностей у варіаціях між групами статистично достовірними були показники гематокриту (Hct) ($p = 0,0407$) та кількості RBC ($p = 0,0359$). Для</p>
--	---

	<p>випробуваної групи GC3110A можливі зміни гемоглобіну (Hgb), гематокриту (Hct), кількості RBC, кальцію (Ca), хлориду (Cl), глюкози, калію (K) та загального білка ($p < 0,0001$, $p = 0,0017$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0176$, $p = 0,0209$, $p < 0,0001$ і $dp = 0,0008$) були статистично значущими, але загальні результати лабораторних досліджень після введення були визнані клінічно незначимими, оскільки вони впали нормальний діапазон. Якщо результат був нормальним або клінічно ненормальним або незначним під час скринінгу, але виявив значне збільшення або зменшення клінічної цінності після введення досліджуваного препарату, це було зареєстровано як АЕ.</p> <p>Вимірювались такі життєві ознаки, як систолічний, діастолічний та пульс, частота дихання та пероральна температура. Аналіз та порівняння життєвих ознак перед введенням досліджуваного продукту (візит 1) з тими 21 днем після введення досліджуваного продукту не показало суттєвих відмінностей між групами у варіаціях. Тестова група GC3110A показала значні відмінності в їх систолічній, діастолічній та пульсовій частотах, а також у їх пероральній температурі до та після введення досліджуваного продукту ($p = 0,0059$, $p = 0,0111$, $p = 0,0018$ та $p < 0,0001$ відповідно), а середні життєві ознаки після введення досліджуваного препарату, які потрапили в норму, визначалися як клінічно незначні.</p> <p>Аналіз нормальних / аномальних змін результатів фізичного обстеження до введення досліджуваного продукту (візит 1) до 21 дня після введення досліджуваного продукту показав, що відмінності між групами не були статистично значущими у всіх категоріях. 21-го після введення досліджуваного продукту суб'єктів не оцінювали як такі, що мали «клінічно значущі порушення (КС) в результатах фізичного обстеження.</p> <p>У кожній точці візиту випробовуваних оцінювали за допомогою лабораторних досліджень, вимірювань життєво важливих знаків та фізичних обстежень, але клінічно значущого результату чи незвичних змін не було помічено.</p>
22. Висновок (заключення)	Коли випробувану групу GC3110A порівнювали з контрольною групою - контрольною 1 групою GCFLU, попередньо наповнений шприц для ін'єкцій - контрольною 2 групою GC3110A

	(контрольний препарат), виявився не поступаючись контрольній групі по імуногенності. Що стосується його безпеки, то не було помітних знахідок і подібні тенденції не спостерігалися.
--	--

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)



Сарванн Бхаргава
(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 випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ДЖІСІ ФЛЮ КВАДРИВАЛЕНТ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ (РОЗЩЕПЛЕНИЙ ВІРІОН, ІНАКТИВОВАНИЙ)
2. Заявник	Грін Кросс Корпорейшн
3. Виробник	Грін Кросс Корпорейшн
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Так. Лікарський засіб за повним досьє, а саме як медичний імунобіологічний препарат
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Так. Клінічне випробування: Відкрите (Частина 1), просте (Частина 1), Рандомізоване (Частина 2), подвійне сліпе (Частина 2), з контролем активним препаратом (Частина 2), Фази III, дослідження для оцінки ефективності (імуногенності) та безпеки для Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне III фази, дослідження з GC3110A (чотиривалентної вакцини проти грипу) у здорових дітей та підлітків. Номер клінічного дослідження GC3110A_C_P3
6. Фаза клінічного випробування	Фази III
7. Період проведення клінічного випробування	Частина 1: 12.09.2015 ~ 17.03.2016 Частина 2: 12.10.2015 ~ 27.06.2016
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Корея

9. Кількість досліджуваних	запланована: 543 досліджуваних фактична: 542 досліджуваних
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Так. Оцінити ефективність (імуногенність) та безпеку GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу) у здорових дітей та підлітків віком від 6 місяців до <19 років.</p> <p>Основні цілі.</p> <p>Оцінити, чи відповідають рівень сероконверсії (SCR) та рівень серопротекції (SPR) критеріям відповідно до "Керівництва для промисловості: Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонних інактивованих вакцин проти грипу" через 28 днів після остаточної вакцинації проти GC3110A у здорових дітей та підлітків у віці ≥ 6 місяців до <19 років</p> <ul style="list-style-type: none"> - Продемонструвати, що нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу для відсотка суб'єктів, які досягають швидкості сероконверсії для антитіла до ІХ через 28 днів після остаточної вакцинації проти GC3110A, становить $\geq 40\%$ - Продемонструвати, що нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу для відсотка суб'єктів, які досягають швидкості серопротекції проти антитіла до ІХ через 28 днів після остаточної вакцинації проти GC3110A, становить $\geq 70\%$. <p>Вторинні цілі:</p> <p>Виміряти GMT (середній геометричний титр) та GMR (середнє геометричне співвідношення) за титром НІ антитіла через 28 днів після остаточної вакцинації проти GC3110A.</p> <p>Крок 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Відсоток випробовуваних, які вимагали побічних явищ (АС) протягом 7 днів після кожної вакцинації. - Відсоток випробовуваних, які мали небажані побічні явища протягом 28 днів після кожної вакцинації. - Життєві ознаки та фізикальний огляд. <p>Крок 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> - серйозні побічні явища (SAE), які сталися від візиту через 1 - 180 днів після остаточної вакцинації.
11. Дизайн клінічного випробування	Так. Відкрите (Частина 1), просте (Частина 1), Рандомізоване (Частина 2), подвійне сліпе (Частина 2), з контролем активним препаратом (Частина 2), фази ІІІ.

12. Основні критерії включення	<p>Так. Основні критерії включення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Здорові діти та підлітки у віці ≥ 6 місяців $\sim < 19$ років. 2) Суб'єкти, які народилися після нормального терміну вагітності (≥ 37 тижнів). 3) Суб'єкт і юридично прийнятний представник вислухав і зрозумів повні пояснення цього дослідження, добровільно вирішив взяти участь у дослідженні та підписав форму інформованої згоди (Для суб'єктів віком до 7 років потрібна лише згода законно прийнятного представника)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Так. Досліджуваний лікарський засіб: GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу);</p> <p>спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз);</p> <p>сила дії: 0,5 мг</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Так.: Препарат порівняння GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу);</p> <p>спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз);</p> <p>сила дії: 0,5 мг</p>
15. Супутня терапія	<p>Відповідно до віку, 0,25 мл на одну дозу випробовуванням у віці ≥ 6 місяців $\sim < 3$ роки та 0,5 мл на одну дозу випробовуванням у віці ≥ 3 роки вводили в переднебічну стегнову або дельтоподібну мускулатуру. З інтервалом у 4 тижні, щонайменше, додаткова вакцинація (2-а вакцинація) була проведена суб'єктам віком від 6 місяців до < 9 років, які раніше не отримували вакцинацію проти грипу.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцева точка первинної ефективності (імуногенності):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Відсоток суб'єктів, які досягли сероконверсії * для після вакцинації HI-антитілами. 2) Відсоток суб'єктів, які досягають серопротекції * після противакцинальних антитіл проти вакцини. <p>Кінцева точка вторинної ефективності (імуногенності):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) GMT (Геометричний середній титр) та GMR (середнє геометричне співвідношення) вимірювали за допомогою попередньої вакцинації антитілами проти ІХ (день 0) та після вакцинації (день 28) evaluation Оцінка безпеки Крок 1

	<p>- Побічні побічні явища відбувалися протягом 7 днів після кожної вакцинації</p> <p>Місцеві несприятливі явища: біль, хворобливість, еритема / почервоніння, індукція / набряк</p> <p>- Системні побічні явища: лихоманка, пітливість, тремтіння, нудота / блювота, діарея, стомлюваність / нездужання, головний біль, міалгія, артралгія</p> <p>- небажані побічні явища відбувалися протягом 28 днів після кожної вакцинації</p> <p>- Життєві ознаки, фізикальний огляд - крок 2</p> <p>- Серйозні побічні явища відбулися від візиту через 1 - 180 днів після остаточної вакцинації</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>На етапі 1 безпеку оцінювали на основі побічних подій, життєвих ознак та фізичного обстеження, а на етапі 2 серйозні побічні явища сталися протягом 180 днів після остаточної вакцинації. Аналіз безпеки проводився на наборі аналізу безпеки.</p>
18. Статистичні методи	<p>У цьому дослідженні були проаналізовані дані, отримані від суб'єктів дослідження, які були значною мірою розділені на рандомізований набір аналізу, набір безпеки, повний набір аналізу (FAS) та набір протоколів (PPS). Основні характеристики суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, були проаналізовані за допомогою набору рандомізованого аналізу, а дані про ефективність (імуногенність) були проаналізовані з PPS як основною групою аналізу та додатково FAS. Аналіз безпеки базувався на групі безпеки як основній групі аналізу. Клінічний аналіз серйозних побічних явищ протягом 180 днів після остаточної вакцинації проводився на досліджуваних, які пройшли етап 2.</p> <p>Набір рандомізованих аналізів визначався як суб'єкти, які брали участь у цьому дослідженні та були рандомізовані.</p> <p>Для набору аналізу безпеки всі дані, отримані від суб'єктів, яким вводили досліджувані продукти хоча б один раз на етап 1 (відвідайте 1 ~ відвідування 5). Будь-які суб'єкти, які були призначені для цього дослідження, але відмовилися перед отриманням досліджуваних продуктів, були виключені з Набору аналізу безпеки.</p> <p>Для суб'єктів, які завершили Крок 2, суб'єкти, які виконали етап 2 (відвідування 1 ~ візит 6) у Частині 1 та Частині 2, проаналізували на</p>

	<p>предмет оцінки безпеки серйозних побічних явищ, що відбулися протягом 180 днів після остаточної вакцинації.</p> <p>Що стосується FAS, суб'єкти брали участь у частині 2 і дані яких щодо титру HI антитіл до і після вакцинації можна отримати після завершення досліджуваної вакцинації препаратами (2 вакцинації серії доз у суб'єктів віком ≥ 6 місяців $\sim < 9$ років, які не мають раніше отримували вакцинацію проти грипу) були включені в аналіз. Якщо суб'єкти були неправильно віднесені до досліджуваного продукту, вони були включені в аналіз рандомізованого набору.</p> <p>PPS включав суб'єктів, які були включені до FAS та завершили дослідження без істотного порушення протоколу на етапі 1 (Відвідайте 1 ~ Відвідайте 5).</p> <p>Для аналізу імуногенності та аналізу безпеки дані на етапі 1 (візит 1 ~ візит 5) були проаналізовані, а подальший аналіз безпеки був проведений з даними про серйозні побічні явища, зібрані на етапі 2 (відвідування 1 ~ відвідування 6). Для аналізу безпеки були представлені комбіновані результати частини 1 та частини 2.</p> <p>Не було зафіксовано жодних відсутніх значень, і якщо не вказано інше, усі випробування гіпотез проводилися як двосторонні тести на рівні значущості (α) 5%.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові діти та підлітки у віці ≥ 6 місяців $\sim < 19$ років.</p> <p>Суб'єкти, які народилися після нормального терміну вагітності (≥ 37 тижнів).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Кінцева точка первинної імуногенності: Відсоток сероконвертованих суб'єктів для антитіл проти вакцинації після вакцинації</p> <p>Швидкість сероконверсії (SCR) через 28 днів після остаточної вакцинації для кожного штаму PPS була підсумована. Сероконвертовані суб'єкти штаму A / H1N1 у групі GC3110A склали 56,7% (237/418), нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 51,8%, тоді як сероконвертовані суб'єкти у штамі A / H3N2 становили 68,4% (286/418), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 63,7%. Також у штамі B Yamagata сероконвертованих суб'єктів було 56,2% (235/418), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 51,3%, тоді як у штаму B Вікторія сероконвертованих суб'єктів було 52,4%</p>

	<p>(219/418) а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 47,5%.</p> <p>Відповідно, нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу SCR для кожного штаму групи GC3110A перевищувала 40%, що відповідає критеріям згідно з "Керівництвом для промисловості FDA: Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонного інактивованого грипу". Вакцини ».</p> <p>Швидкість сероконверсії (SCR) через 28 днів після остаточної вакцинації для кожного штаму FAS була підсумована. Сероконвертовані суб'єкти штаму А / Н1N1 у групі GC3110А склали 56,5% (238/421), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 51,6%, тоді як у штаму А / Н3N2, сероконвертованих осіб було 67,9% (286 / 421), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 63,2%. Також у штамі В Yamagata сероконвертованих суб'єктів було 56,1% (236/421), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 51,2%, тоді як у штаму В Вікторія сероконвертованих суб'єктів було 52,5% (221/421) а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 47,6%.</p> <p>Відповідно, нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу SCR для кожного штаму групи GC3110А перевищувала 40%, що відповідає критеріям згідно з "Керівництвом для промисловості FDA: Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонного інактивованого грипу". Вакцини ».</p> <p>Відсоток серозахищених суб'єктів для HI антитіл до вакцинації</p> <p>Швидкість серопротекції (SPR) через 28 днів після остаточної вакцинації для кожного штаму PPS була підсумована. у серозахищених суб'єктів штаму А / Н1N1 у групі GC3110А було 90,4% (378/418), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 87,2%, тоді як у штаму А / Н3N2 у серопротектованих 85,4% (357 / 418), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 81,7%. Також у штамі В Yamagata серозахищених суб'єктів було 83,0% (347/418), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 79,1%, тоді як у штаму В Вікторія серозахищених осіб було 77,0% (322/418) а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 72,7%.</p> <p>Відповідно, нижня межа 95% двостороннього</p>
--	---

	<p>довірчого інтервалу SPR для кожного штаму в групі GC3110A перевищувала 70%, що відповідало критеріям згідно з "Керівництвом для промисловості FDA: Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонного інактивованого грипу". Вакцини ».</p> <p>Швидкість серопротекції (SPR) через 28 днів після остаточної вакцинації для кожного штаму FAS була підсумована. Серозахищені суб'єкти штаму A / H1N1 у групі GC3110A склали 90,0% (379/421), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 86,8%, тоді як у штаму A / H3N2 у серопротектованих 85,0% (358 / 421), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 81,3%. Також у штамі B Yamagata серозахищених суб'єктів було 82,9% (349/421), а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 79,0%, тоді як у штаму B Вікторія серозахищених осіб було 77,0% (324/421) а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 72,6%.</p> <p>Відповідно, нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу SPR для кожного штаму в групі GC3110A перевищувала 70%, що відповідало критеріям згідно з "Керівництвом для промисловості FDA: Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонного інактивованого грипу". Вакцини ».</p> <p>2. Кінцева точка вторинної імуногенності. GMT (Геометричний середній титр) та GMR (середнє геометричне співвідношення) вимірювали за титром HI антитіл до вакцинації (0 день) та після вакцинації (28 днів після остаточної вакцинації)</p> <p>Коли вимірювали GMT (95% ДІ) за титром HI антитіла до вакцинації (день 0) та 28 днів після остаточної вакцинації у групі GC3110A у PPS для кожного штаму, він становив 22,0 (20,1, 24,1) для попередньої вакцинації та 73,5 (68,1, 79,3) для поствакцинації в штамі A / H1N1, тоді як вона зросла з 14,5 (13,1, 15,9) для попередньої вакцинації до 88,4 (79,7, 98,0) для післявакцинації в штамі A / H3N2. Також у штамі B Yamagata GMT було 15,4 (14,3, 16,7) для попередньої вакцинації та 52,4 (48,8, 56,3) для після вакцинації, а в штамі Вікторія він збільшився з 14,1 (13,0, 15,2) для попередньої вакцинації до 46,4 (42,9, 50,1) для поствакцинації. Отже, GMR для кожного штаму становив 3,3 (3,1, 3,6) у штамі A / H1N1, 6,1 (5,5,</p>
--	--

	<p>6,8) у штамі А / Н3N2, 3,4 (3,2, 3,6) у штамі В Ямагата та 3,3 (3,1, 3,5) в Штам Б Вікторія. Для FAS, GMT (95% ДІ) для кожного штаму групи GC3110A становило 21,8 (20,0, 23,8) для попередньої вакцинації та 73,1 (67,7, 78,8) після вакцинації в штамі А / Н1N1, тоді як у штамі А / Н3N2, він збільшився з 14,4 (13,1, 15,8) для попередньої вакцинації до 87,3 (78,7, 96,8) для після вакцинації. Крім того, у штамі В Yamagata GMT збільшився з 15,4 (14,2, 16,6) за попередню вакцинацію до 52,4 (48,8, 56,3) для після вакцинації, тоді як у штаму В Victoria він збільшився з 14,0 (13,0, 15,1) для попередньої вакцинації до 46,1 (42,7, 49,8) для після вакцинації, і відповідно, GMR для кожного штаму становив 3,3 (3,1, 3,6) у штамі А / Н1N1, 6,1 (5,5, 6,7) у штамі А / Н3N2, 3,4 (3,2, 3,6) у штамі Ямагата та 3,3 (3,1, 3,5) у штамі Вікторія.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні для оцінки безпеки побічні події були зібрані шляхом класифікації місцевих / системних побічних подій та небажаних побічних явищ, а також зміни життєвих ознак та фізичного обстеження. Відсоток суб'єктів із побічними подіями у всіх суб'єктів, які відбулися незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваними продуктами, становив 67,6% (296/438, 944 події) у групі GC3110A та 56,7% (59/104, 166 подій) у попередньо наповненому шприцом GC Flu Інж. групи. З них частота побічних реакцій на наркотики, причинний зв'язок яких із досліджуваними продуктами неможливо було виключити склала 58,4% (256/438, 747 подій) у групі GC3110A та 44,2% (46/104, 130 подій) у попередньо наповненому шприцом GC Flu Інж. групи.</p> <p>Захворюваність серйозними побічними подіями становила 0,9% (4/438, 6 подій) у групі GC3110A та 1,0% (1/104, 1 подія) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи, всі з яких були небажаними побічними подіями, а не серйозними побічними реакціями. Також жоден суб'єкт не вийшов із-за несприятливих подій. Жодних гострих реакцій не спостерігалось протягом 30 хвилин після вакцинації. У цьому дослідженні частота випадків побічних місцевих побічних явищ становила 53,2% (233/438, 473 події) у GC3110A та 42,3% (44/104, 91 подія) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи, і за винятком однієї події, яка відбулася в групі GC3110A, усі вони вимагали місцевих побічних реакцій.</p>

	<p>Частота побічних системних побічних явищ становила 29,0% (127/438, 303 події) у групі GC3110A та 19,2% (20/104, 42 події) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. група, в той час як частота побічних системних побічних реакцій становила 26,3% (115/438, 270 подій) у групі GC3110A та 17,3% (18/104, 38 подій) GC Flu у попередньо заповнених шприцах групи.</p> <p>Що стосується частоти побічних побічних подій у ряді доз вакцинації, то частота випадків, коли вони вимагаються, була меншою після 2-ї вакцинації, ніж після 1-ї вакцинації в обох групах.</p> <p>Захворюваність місцевими побічними побічними ефектами після 1-ї вакцинації становила 51,8% (227/438, 442 події) у групі GC3110A та 42,3% (44/104, 89 подій) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. група, тоді як захворюваність після 2-ї вакцинації становила 21,9% (16/73, 31 подія) у групі GC3110A та 5,9% (1/17, 2 події) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи.</p> <p>Частота побічних системних побічних явищ після 1-ї вакцинації становила 27,9% (122/438, 273 події) у групі GC3110A та 19,2% (20/104, 42 події) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. група, в той час як частота захворювань після 2-ї вакцинації становила 20,5% (15/73, 30 подій) у групі GC3110A, і жодних заявлених системних побічних явищ у попередньо заповненому шприцом GC Flu не було. групи.</p> <p>Про місцеві побічні побічні випадки найчастіше повідомлялося про "біль" та "ніжність". У групі GC3110A «Ніжність» становила 47,0% (206, 215 подій), «Біль» 45,0% (197, 206 подій), «Індурація / набряклість» 6,8% (30, 30 подій) та «Еритема / почервоніння» 5,0 % (22, 22 події), знаходячись у GC Flu Prefilled Syringe Inj. група: «Ніжність» становила 39,4% (41, 42 події), «Біль» 37,5% (39, 40 подій), «Еритема / почервоніння» 4,8% (5, 5 подій) та Індурація / Набряк 3,8% (4, 4 події).</p> <p>Про запрошені системні побічні явища найчастіше повідомлялося про «втому» та «нездужання». У групі GC3110A "Втома" становила 17,6% (77, 85 подій), "нездужання" 13,0% (57, 61 подія), "Міалгія" 7,8% (34, 34 події), "Лихоманка" 6,4% (28, 28 події), «Головний біль» 5,9% (26, 26 подій), «Тремтіння» 5,7% (25, 25 подій) та «Потіння» 4,6% (20, 21 подія). У шприц, попередньо</p>
--	--

	<p>заповнений грипом GC. групи: «Втома» та «Недуга» були 8,7% (9, 9 подій), «Міалгія» 6,7% (7, 7 подій), «Лихоманка» 4,8% (5, 5 подій), «Потіння», «Тремтіння», Нудота / блювота та Головний біль по 2,9% (3, 3 події).</p> <p>Серед 909 заявлених побічних подій "1 клас" було виявлено у 807 подіях (305 осіб), "2 клас" у 95 подіях (64 суб'єкти), більшість з яких були "легкими" або "помірними" побічними подіями. 3 ступінь (важкий) за 7 подій (7 суб'єктів), і жодних побічних явищ не було "4 ступінь" (потенційно небезпечні для життя) в обох групах. У групі GC3110A 5 подій (5 суб'єктів) із 4 подій "Лихоманки" та 1 подія "Ніжність", а в GC Flu Prefilled Syringe Inj. група, кожна 1 подія "Лихоманка" та "Втома", загалом 2 події (2 теми), були "3 клас", всі вони зникли протягом 7 днів після адміністрації.</p> <p>Небажані побічні явища відбулися протягом 28 днів після остаточної вакцинації - 24,0% 105/438, 168 подій) у групі GC3110A та 20,2% (21/104, 33 події) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи, і з них частота небажаних побічних реакцій препарату становила 1,1% (5/438, 5 подій) у групі GC3110A та 1,0% (1/104, 1 подія) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи.</p> <p>Що стосується частоти захворюваності небажаними побічними реакціями на бажаному терміні, то в групі GC3110A «свербіж на місці ін'єкції» та «Назофарингіт» траплялися кожні 0,5% (2, 2 події) та «Ринорея» 0,2% (1, 1 подія), перебуваючи в шприці, попередньо наповненому GC Flu. група "Rhinorrhoea" зустрічалася у 1,0% (1, 1 подія).</p> <p>Частота небажаних побічних ефектів після 1-ї вакцинації становила 20,8% (91/438, 132 події) у групі GC3110A та 17,3% (18/104, 23 події) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. група, тоді як захворюваність після 2-ї вакцинації становила 31,5% (23/73, 36 подій) у групі GC3110A та 47,1% (8/17, 10 подій) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи. Усі небажані побічні реакції виявилися після 1-ї вакцинації, і жодна з них не відбулася після 2-ї вакцинації в обох групах.</p> <p>Серед 201 події небажаних побічних подій "3 клас" було виявлено у 170 заходах (110 предметів), "1 клас" у 11 подіях (11 предметів) та "2 клас" у 9 подіях (7 предметів), більшість із них були "3 ступеня", що втручалися у щоденну діяльність та потребували медичного втручання.</p>
--	---

	<p>Оскільки "візит або госпіталізація" були проведені через несприятливу подію, частота побічних подій, які були "4 класом", становила 1,7% (9 осіб); У групі GC3110A «Фарингіт» було виявлено у 3 подіях, «Бронхіоліт» у 2 подіях, «Гастроентерит», «Пневмонія», «Травма губ», «Кропив'янка» та «Головний біль» у кожній 1 події, усього 10 подій, знаходячись у шприці, попередньо наповненому GC Flu. група "Бронхіоліт" була виявлена в 1 події.</p> <p>Серед несприятливих подій "4 класу" 6 подій у групі GC3110A та 1 подія у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи, загалом 7 подій були серйозними побічними подіями. У групі GC3110A «Фарингіт» був виявлений у 3 подіях, «Бронхіоліт», «Пневмонія» та «Головний біль» у кожному випадку, а у GC Flu Prefilled Syringe Inj. група "Бронхіоліт" була виявлена в 1 події. Усі серйозні побічні явища, які були небажаними побічними подіями, вважалися "не пов'язаними" з досліджуваними продуктами. Крім того, вони "повністю відновилися (без наслідків)" після вжиття заходів проти несприятливих подій.</p> <p>Частота серйозних побічних явищ, які відбулися протягом 180 днів після остаточної вакцинації, становила 3,9% (17/438, 20 подій) у групі GC3110A та 4,9% (5/103, 11 подій) у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи. Усі серйозні побічні явища вважалися "не пов'язаними" з досліджуваними продуктами. Крім того, за винятком однієї події "Хвороба Кавасакі" в GC3110A, всі "повністю одужали (без наслідків)". Для події "хвороба Кавасакі", яка не "одужала, події тривають" під час спостереження Візит, слідчий послідовно слідкував за Green Cross Corp. і, нарешті, підтвердив, що подія «повністю відновлена (без наслідків)».</p> <p>Були оцінені зміни життєвих ознак (артеріальний тиск, частота пульсу, температура барабанної мембрани) та фізикальне обстеження до початку прийому; не виявлено клінічно значущих варіацій у зв'язку з досліджуваним препаратом.</p>
--	--

22. Висновок (заключення)

У цьому дослідженні імуногенність GC3110A відповідає критеріям FDA, коли його вводили здоровим дітям та підліткам у віці ≥ 6 місяців ~ < 19 років. Коли GC3110A порівнювали з контрольним препаратом GC Flu, попередньо заповненим шприцом Inj., Не було помітних знахідок і подібні тенденції спостерігалися щодо безпеки. Таким чином робиться висновок, що GC3110A може ефективно та безпечно застосовуватися у дітей та підлітків для профілактики грипу.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Сарвеев Бахарава
(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 випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ДЖІСІ ФЛЮ КВАДРИВАЛЕНТ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ (РОЗЩЕПЛЕНИЙ ВІРІОН, ІНАКТИВОВАНИЙ)
2. Заявник	Грін Кросс Корпорейшн
3. Виробник	Грін Кросс Корпорейшн
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Так. Лікарський засіб за повним досьє, а саме як медичний імунобіологічний препарат
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Так. Етап III дослідження з вивчення ефективності (імуногенності) та безпеки GC3110A (чотиривалентної вакцини проти грипу) у здорових суб'єктів ≥ 65 років Номер клінічного дослідження GC3110A_ED_P3
6. Фаза клінічного випробування	Фази III
7. Період проведення клінічного випробування	з 10.10.2016 по 08.05.2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Корея
9. Кількість досліджуваних	запланована: 274 досліджуваних фактична: 274 досліджуваних
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Так. Мета: Для оцінки ефективності (імуногенності) та безпеки GC3110A (чотиривалентної вакцини проти грипу) у здорових суб'єктів ≥ 65 років Вторинні цілі:

	GMT (Геометричний середній титр) та зміни для кожного штаму, виміряного титром HI антитіла через 21 день після вакцинації проти GC3110A
11. Дизайн клінічного випробування	Так. Дослідження з вивчення ефективності (імуногенності) та безпеки GC3110A (чотиривалентної вакцини проти грипу) у здорових суб'єктів ≥ 65 років фази III.
12. Основні критерії включення	Так. Основні критерії включення: 1) Здорові люди похилого віку (у віці ≥ 65 років) 2) Суб'єкт, який вислухав та зрозумів повні пояснення цього дослідження, добровільно вирішив взяти участь у дослідженні та підписав форму інформованої згоди.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Так. Досліджуваний лікарський засіб: GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу); спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз); сила дії: 0,5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Так.: Препарат порівняння GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу); спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз); сила дії: 0,5 мг
15. Супутня терапія	- Продукт, що досліджується: GC3110A Green Green Corp. (чотиривалентна вакцина проти грипу) - Введення та дозування: 0,5 мл на одну дозу вводили в дельтовидний м'яз
16. Критерії оцінки ефективності	- Відсоток суб'єктів, що досягають сероконверсії * для антитіла після вакцинації Відсоток суб'єктів, які досягли сероконверсії * для вакцинації проти вакцинації проти вакцинації після вакцинації (21 день) Титр HI антитіла $\geq 1: 40$ (випадок 1); або збільшуватись у чотириразовому або вище рівні після вакцинації (день 21) Титр HI антитіла від перед вакцинації (титр HI антитіл до дня 0 $\geq 1: 10$ (випадок 2) Відсоток суб'єктів, які досягають серопротекції ** для антитіл після вакцинації ** Серопротекція: титр HI антитіла $\geq 1: 40$ через 21 день після вакцинації

	<p>Кінцева точка вторинної ефективності (імуногенності)</p> <p>GMT (середній геометричний титр) та GMR (середнє геометричне співвідношення) вимірювали за допомогою попередньої вакцинації (0 день) та після вакцинації (21 день) титру антитіла HI</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Виявлені побічні явища, що сталися протягом 7 днів після вакцинації:</p> <p>Крок 1 (відвідування 1 ~ відвідування 3)</p> <p>1. - Місцеві несприятливі події: біль, хворобливість, еритема / почервоніння, індукція / набряк;</p> <p>- Системні побічні явища: лихоманка, пітливість, Застуда, нудота / блювота, діарея, втома, нездужання, головний біль, міалгія, артралгія.</p> <p>2. Небажані побічні явища, що сталися протягом 21 дня після вакцинації.</p> <p>3. Життєві ознаки, фізикальний огляд.</p> <p>Крок 2 (відвідування 1 ~ відвідування 4, подальший візит)</p> <p>Серйозні побічні явища сталися протягом 180 днів після відвідування 1 (вакцинація)</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Дані, отримані від суб'єктів дослідження в цьому дослідженні, були поділені на набір безпеки, повний набір аналізу (FAS) та набір протоколу (PPS). Дані імуногенності суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, були проаналізовані за допомогою FAS як основної групи аналізу та з PPS додатково. Дані щодо безпеки та основна інформація суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, були проаналізовані за допомогою набору безпеки.</p> <p>Аналіз серйозних побічних явищ протягом 180 днів після вакцинації проводився за допомогою набору безпеки.</p> <p>Для набору безпеки всі дані, отримані від суб'єктів, яким принаймні один раз вводили досліджуваний продукт на етапі 1 (відвідування 1 ~ візит 3), використовувались для аналізу.</p> <p>Будь-які суб'єкти, які підписали форму поінформованої згоди, але відмовились від дослідження перед отриманням досліджуваного продукту, були виключені з набору безпеки.</p> <p>Для FAS всі суб'єкти, чії дані про титр антитіл до і після вакцинації можна було отримати після завершення введення досліджуваного продукту, серед суб'єктів, які брали участь у цьому дослідженні, були включені до аналізу.</p> <p>PPS складався з суб'єктів, які були включені до FAS та завершили дослідження без істотного</p>

	<p>порушення протоколу на етапі 1 (візит 1 ~ візит 3).</p> <p>Для аналізу імуногенності та аналізу безпеки дані на етапі 1 (візит 1 ~ візит 3) були проаналізовані, а подальший аналіз безпеки був проведений з даними про серйозні побічні явища, зібрані на етапі 2 (відвідування 1 ~ відвідування 4).</p> <p>Не було зафіксовано відсутніх значень, і якщо не вказано інше, всі статистичні випробування на значимість проводилися як двосторонні тести на рівні значущості (α) 5%.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Здорові люди похилого віку (у віці ≥ 65 років)</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>1. Кінцева точка первинної імуногенності.</p> <p>1.1. Відсоток суб'єктів, сероконвертованих після вакцинації проти НІ-антитіла.</p> <p>У FAS відсотки суб'єктів, сероконвертованих після вакцинації проти НІ-антитіла для кожного штаму, становили 36,5% (99/271) у штамі А / Н1N1, 47,6% (129/271) у штамі А / Н3N2, 40,6% (110/271) у штамі Ямагата, і 49,1% (133/271) у штамі Вікторія. Нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу процентних відсотків сероконвертованих суб'єктів для чотирьох штамів становила $\geq 30\%$: 30,8%, 41,7%, 34,7% та 43,1% відповідно, що відповідало критеріям згідно з FDA «Керівництво для промисловості : Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонних інактивованих вакцин проти грипу ».</p> <p>1.2. Відсоток випробовуваних, серопротектованих після вакцинації проти НІ-антитіла.</p> <p>У FAS відсотки суб'єктів, що були захищені після вакцинації проти НІ-антитіла для кожного штаму, склали 81,2% (220/271) у штамі А / Н1N1, 98,5% (267/271) у штамі А / Н3N2, 95,2% (258/271) у Штамі Ямагати і 93,7% (254/271) у штамі Вікторія. Нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу у відсотках відсотків серопротектованих суб'єктів для чотирьох штамів становила $\geq 60\%$: 76,5%, 97,1%, 92,7% та 90,8% відповідно, що відповідало критеріям FDA "Керівництво для промисловості" : Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонних інактивованих вакцин проти грипу ».</p> <p>Кінцева точка вторинної імуногенності.</p>

	<p>GMT (Геометричний середній титр) та GMR (середнє геометричне співвідношення), виміряні за допомогою попередньої вакцинації та після вакцинації (21 день після вакцинації) титру НІ антитіла</p> <p>GMT (95% ДІ), виміряний титром НІ антитіла через 21 день після вакцинації, становив 64,2 (57,2, 72,0) у штамі А / Н1N1, 201,4 (180,9, 224,2) у штамі А / Н3N2, 88,4 (80,5, 97,1) у штамі В Ямагата та 87,0 (78,3, 96,8) у штамі Вікторія.</p> <p>GMR (95% ДІ), що представляє відношення GMT після вакцинації до GMT до вакцинації антитілом НІ для кожного штаму, становило 2,7 (2,4, 3,0) у штамі А / Н1N1, 3,1 (2,8, 3,5) у штамі А / Н3N2, 2,4 (2,2, 2,6) у штамі Ямагата та 2,9 (2,6, 3,2) у штамі Вікторія.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні побічні події були зібрані шляхом класифікації місцевих / системних побічних подій та небажаних побічних явищ для оцінки безпеки, а також зміни життєвих ознак та фізичного обстеження.</p> <p>Загальний рівень захворюваності на побічні явища, що сталися незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваним продуктом, становив 44,5% (122/274 суб'єкти, 313 події), і з них загальний показник захворюваності на побічні реакції на наркотики, причинний зв'язок яких із досліджуваним продуктом не вдалося виключити, було 43,1% (118/274 предметів, 295 подій). Загальний показник захворюваності серйозними побічними подіями, що мали місце під час кроку 1 (відвідування 1 ~ візит 3) періоду дослідження, становив 0,4% (1/274 суб'єктів, 1 подія), але серйозних побічних реакцій на препарат не було. Коефіцієнт захворюваності серйозними побічними подіями, що мали місце на етапі 2 (відвідування 1 ~ візит 4) періоду дослідження, становив 1,1% (3/274 випробовуваних, 3 події), а серйозних побічних реакцій не було.</p> <p>Загальний показник захворюваності місцевими побічними ефектами становив 35,4% (97/274 суб'єктів, 160 подій), і всі вони були звернені до місцевих побічних реакцій. Загальна частота захворюваності на запрошені системні побічні явища становила 21,9% (60/274 суб'єктів, 135 подій), і всі вони, за винятком кожної 1 події "Діареї" та "Міалгії", вимагали системних побічних реакцій. Також жоден суб'єкт не вийшов із-за несприятливих подій.</p>

	<p>Щодо частоти захворюваності небажаними побічними подіями, класифікованими за класом системних органів (SOC) згідно з MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності), "Інфекції та інвазії" становили 1,5% (4 суб'єкти, 4 події), "Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини" 1,1% (3 суб'єкти, 4 події) та "Шлунково-кишкові розлади" 1,1% (3 особи, 3 події). Щодо частоти захворюваності небажаними побічними лікарськими реакціями, класифікованими SOC за даними MedDRA, "Загальні розлади та умови місце введення" становили 0,4% (1 суб'єкт, 1 подія), а "Розлади нервової системи" 0,4% (1 суб'єкт, 1 подія); і небажаними побічними реакціями лікарських засобів, класифікованими за кращим терміном (PT), були "свербіж на місці ін'єкції" та "Запаморочення".</p> <p>Всього протягом 21 дня після вакцинації було повідомлено про 1 серйозний побічний випадок протягом етапу 1 періоду дослідження. Побічна подія, класифікована ПТ за даними MedDRA, була "Біль", і суб'єкт був госпіталізований через ДТП. SAE вважався "не пов'язаним" з досліджуваним продуктом, стосувався "3 класу", що втручався у повсякденне життя та потребував медичного втручання, і був повністю вилікуваний без наслідків.</p> <p>Всього 3 серйозні побічні події відбулися на етапі 2 періоду дослідження протягом 180 днів після введення досліджуваного продукту, і два з них відбулися між візитом 3 та візитом 4. Побічні події, класифіковані ПТ за даними MedDRA, були "Артралгія" та "Рак шлунка", який вважався "не пов'язаним" з досліджуваним продуктом, відносився до "4 класу", який потребував візиту або госпіталізації в ЕР, і був повністю вилікуваний без наслідків. Серйозність усіх трьох серйозних побічних подій, що відбулися в цьому дослідженні, підпадала під "випадки, що вимагають госпіталізації або продовження терміну перебування в лікарні", і жоден суб'єкт не загинув протягом усього періоду дослідження.</p>
--	---

22. Висновок (заключення)	У цьому дослідженні імуногенність GC3110A відповідає критеріям FDA, коли він вводився здоровим суб'єктам ≥ 65 років. Не було нічого важливого, щоб повідомити з точки зору безпеки. Таким чином, зроблено висновок, що GC3110A може ефективно та безпечно застосовуватися у літніх людей для профілактики грипу.
---------------------------	---

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



(підпис)
Сарвеш Кхурна

(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 випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ДЖІСІ ФЛЮ КВАДРИВАЛЕНТ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ (РОЗЩЕПЛЕНИЙ ВІРІОН, ІНАКТИВОВАНИЙ)
2. Заявник	Грін Кросс Корпорейшн
3. Виробник	Грін Кросс Корпорейшн
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Так. Лікарський засіб за повним досьє, а саме як медичний імунобіологічний препарат
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Так. Клінічне випробування: Відкрите (частина 1), просте (частина 1), рандомізоване (частина 2), подвійне сліпе (частина 2), активне контрольоване (частина 2) III фази дослідження для оцінки ефективності (імуногенності) та безпеки " GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу) 'у здорових немовлят віком від 6 місяців до менш ніж 3 років Номер клінічного дослідження GC3110A_IF_P3
6. Фаза клінічного випробування	Фази III
7. Період проведення клінічного випробування	з 19.09.2017 по 09.07.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Корея
9. Кількість досліджуваних	запланована: 210 досліджуваних фактична: 208 досліджуваних

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Так. Мета: Оцінити ефективність (імуногенність) та безпеку "GC3110A (чотиривалентної вакцини проти грипу)" у здорових немовлят віком від 6 місяців до 3 років
11. Дизайн клінічного випробування	Так. Відкрите (частина 1), просте (частина 1), рандомізоване (частина 2), подвійне сліпе (частина 2), активне контрольоване (частина 2) III фази
12. Основні критерії включення	Так. Основні критерії включення: (Будь-які суб'єкти, які виконали всі наведені нижче умови, мали право на це дослідження.) 1) Здорові немовляти віком від ≥ 6 місяців до менш ніж 3 років 2) Віком від 6 місяців до 1 року, які народилися після звичайного терміну гестації (37 тижнів) 3) Юридично прийнятні представники суб'єктів, які вислухали та зрозуміли повні пояснення щодо цього дослідження, добровільно вирішили взяти участь у дослідженні та підписали бланк інформованої згоди
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Так. Досліджуваний лікарський засіб: GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу); спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз); сила дії: 0,5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Так.: Препарат порівняння GC3110A (чотиривалентна вакцина проти грипу); спосіб застосування: вводиться внутрішньом'язово (в дельтоподібний м'яз); сила дії: 0,5 мг
15. Супутня терапія	Дозу 0,5мл досліджуваного препарату та дозу 0,25мл контрольного препарату внутрішньом'язово вводили в передньолатеральний стегновий або дельтоподібний м'яз. Однак суб'єкти, які раніше не отримували вакцинацію проти грипу, отримували вакцинацію дворазовою дозою з інтервалом у 4 тижні або більше.
16. Критерії оцінки ефективності	Кінцева точка первинної імуногенності: (1) Відсоток сероконвертованих * суб'єктів після остаточної вакцинації проти НІ-антитіла * Сероконверсія: Титр антитіл до НІ $< 1:10$ перед вакцинацією досліджуваного продукту (день 0) та титр антитіл до НІ $\geq 1:40$ через 28 днів після

	<p>остаточної вакцинації (випадок 1), або титр антитіл до НІ $\geq 1: 10$ перед щепленням досліджуваного продукту (день 0) та Титр антитіл до НІ збільшився принаймні в 4 рази (випадок 2)</p> <p>(2) Відсоток серопротектованих ** суб'єктів після остаточної вакцинації проти НІ-антитіла</p> <p>** Серозахист:</p> <p>Титр НІ антитіла $\geq 1: 40$ через 28 днів після остаточної вакцинації</p> <p>• Вторинна кінцева точка імуногенності:</p> <p>1) GMT (Геометричний середній титр) та GMR (середнє геометричне співвідношення), виміряні титром НІ антитіл до вакцинації (0 день) та 28 дня після остаточної вакцинації</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>• Крок 1</p> <p>(1) Запрошені побічні явища, що сталися протягом 7 днів після кожної вакцинації досліджуваного продукту</p> <p>-Місцеві побічні явища: біль / хворобливість, еритема / почервоніння, індукція / набряк</p> <p>-Системні побічні явища: лихоманка, сонливість, блювота, діарея, головний біль, міалгія, артралгія, пітливість, озноб</p> <p>(2) Небажані побічні явища, що сталися протягом 28 днів після кожної вакцинації досліджуваного продукту</p> <p>• Крок 2</p> <p>(1) Серйозні побічні явища, що сталися протягом 180 днів після остаточної вакцинації від Візиту 1</p> <p>2) Життєві ознаки</p> <p>3) фізикальне обстеження</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>1. Аналіз кінцевих точок імуногенності</p> <p>1) Аналіз кінцевої точки первинної імуногенності</p> <p>Виміряно відсоток суб'єктів, які досягли сероконверсії та серопротекції до антитіла до інгібіторів НІ після остаточної вакцинації, і кожен 95% довірчий інтервал розраховували з використанням нормального наближення.</p>

	<p>2) Аналіз вторинної кінцевої точки імуногенності</p> <p>GMT (Геометричний середній титр), вимірний за титром НІ антитіла до вакцинації (день 0) та 28 днів після вакцинації, був розрахований і розраховано довірчий інтервал 95%. Також було розраховано співвідношення після вакцинації та перед вакцинацією (GMR, GMTpost-вакцинація / GMTpre-вакцинація) та представлено 95% довірчий інтервал.</p> <p>2. Аналіз кінцевих точок безпеки</p> <p>1) Побічна подія (AE)</p> <p>(1) Крок 1</p> <p>Кількість суб'єктів, які вимагали місцевих та системних побічних подій, побічних реакцій на лікарські засоби та серйозних побічних явищ, що відбулися протягом 7 днів після кожної вакцинації, та небажаних побічних явищ, побічних реакцій на лікарські засоби та серйозних побічних явищ, що відбулися протягом 28 днів після кожної вакцинації, було представлено відсоток та кількість подій та 95% довірчий інтервал відсотка. Також кількість суб'єктів та відсоток були представлені відповідно до причинно-наслідкового зв'язку та строгості. Небажані побічні явища були класифіковані на SOC (системний органний орган) та PT (бажаний термін) за MedDRA.</p> <p>(2) Крок 2</p> <p>Серйозні побічні явища, які спостерігалися протягом 180 днів після вакцинації, аналізували таким же чином, як і метод, описаний на етапі 1.</p> <p>2) Життєві ознаки та фізикальний огляд</p> <p>Були представлені описові статистичні дані (середнє, стандартне відхилення, медіана, максимальне значення, мінімальне значення) життєвих ознак та результати фізикального обстеження за 28 днів після вакцинації проти вакцинації або нормальні / аномальні показники зміни. Крім того, зміни протягом 28 днів після остаточної вакцинації проти вакцинації були проаналізовані за допомогою парного t-тесту або рангового тесту, підписаного Вілкоксоном, а нормальні / аномальні зміни в групі були проаналізовані за допомогою тесту МакНемара.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові суб'єкти віком від 6 місяців до менше 3 років
20. Результати ефективності	Результат ефективності (імуногенності) 1) Кінцева точка первинної імуногенності

1.1. Відсоток сероконвертованих суб'єктів після остаточної вакцинації проти НІ-антитіла

У групі ПП коефіцієнт сероконверсії (SCR) для чотирьох штамів 28 днів після остаточної вакцинації був таким: у групі GC3110A відсоток сероконвертованих суб'єктів становив 76,3% (116/152 суб'єктів) у штамі А / Н1N1 та нижній межі 95% двосторонній довірчий інтервал становив 69,6%; відсоток сероконвертованих суб'єктів становив 78,9% (120/152 суб'єктів) у штамі А / Н3N2, а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 72,5%; відсоток сероконвертованих суб'єктів становив 73,0% (111/152 суб'єктів) у штамі В Ямагата, а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 66,0%; а відсоток сероконвертованих суб'єктів становив 82,2% (125/152 суб'єктів) у штамі Вікторія, а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 76,2%, що виявило, що всі нижні межі 95% двосторонні. Довірчий інтервал для SCR для кожного штаму перевищував 40% у групі GC3110A і відповідав критеріям, передбаченим FDA «Керівництво для промисловості: клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонних інактивованих вакцин проти грипу».

У FA Set було проаналізовано швидкість сероконверсії (SCR) для чотирьох штамів через 28 днів після остаточної вакцинації, що також виявило, що всі нижчі межі 95% двостороннього довірчого інтервалу для SCR для кожного штаму перевищували 40% у групі GC3110A, та відповідали критеріям, передбаченим FDA «Керівництво для промисловості: клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонних інактивованих вакцин проти грипу».

② Відсоток серопротектованих суб'єктів після остаточної вакцинації проти НІ-антитіла

У групі ПП рівень серопротекції (SPR) для чотирьох штамів через 28 днів після остаточної вакцинації був таким: у групі GC3110A відсоток серопротектованих суб'єктів становив 80,3% (122/152 суб'єктів) у штамі А / Н1N1 та нижній межі 95% двосторонній довірчий інтервал становив 73,9%; відсоток серозахищених суб'єктів становив 84,9% (129/152 суб'єктів) у штамі А / Н3N2, а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 79,2%; відсоток серозахищених суб'єктів становив 79,6% (121/152 суб'єктів) у штамі В Ямагата, а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 73,2%; відсоток

	<p>серопротектованих суб'єктів становив 85,5% (130/152) у штамі Вікторія, а нижня межа 95% двостороннього довірчого інтервалу становила 79,9%, що виявило, що всі нижні межі 95% двостороннього довірчого інтервалу для SPR для кожного штаму перевищував 70% та відповідав критеріям, передбаченим FDA «Керівництво для промисловості: Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонних інактивованих вакцин проти грипу».</p> <p>У програмі FA Set показник серопротекції (SPR) для чотирьох штамів був проаналізований через 28 днів після остаточної вакцинації, який також виявив, що всі нижні межі 95% двостороннього довірчого інтервалу для SPR для кожного штаму перевищували 70% та відповідали критеріям відповідно до «Керівництва для промисловості: Клінічні дані, необхідні для підтримки ліцензування сезонних інактивованих вакцин проти грипу».</p> <p>2) Кінцева точка вторинної імуногенності Mean Середній геометричний титр (GMT) та середнє геометричне співвідношення (GMR), виміряний титром НІ антитіла до вакцинації (0 день) та 28 дня після остаточної вакцинації Коли GMT (95% ДІ) вимірювали титром НІ антитіла перед вакцинацією (день 0) та 28 днів після вакцинації оцінювали для кожного штаму (одиниця: МО / мл) у групі GC3110A у групі PP, перед вакцинацією GMT (95% ДІ)) становив 8,37 (7,21, 9,71), а після вакцинації GMT було 82,97 (67,09, 102,62) у штамі А / Н1N1, і GMT зросло з 10,37 (9,05, 11,88) перед вакцинацією до 72,36 (60,15, 87,05) після вакцинації в штамі А / Н3N2. Також перед вакцинацією GMT було 8,92 (8,06, 9,88), а після вакцинації GMT - 52,11 (43,90, 61,86) у штамі В Yamagata, а GMT зросло з 9,73 (8,11, 11,67) перед вакцинацією до 97,78 (79,52, 120,22) після вакцинація в штамі Вікторія, а GMR для кожного штаму становила 9,91 (8,01, 12,27) у штамі А / Н1N1, 6,98 (5,96, 8,16) у штамі А / Н3N2, 5,84 (5,00, 6,82) у штамі В Ямагата та 10,05 (8,64, 11,69) в штамі Вікторія.</p> <p>У FA Set GMR (95% ДІ) для кожного штаму групи GC3110A становив 9,69 (7,88, 11,91) у штамі А / Н1N1, 6,99 (6,00, 8,14) у штамі А / Н3N2, 5,84 (5,03, 6,79) у штамі В Ямагата, та 10.04 (8.67, 11.61) у штамі Вікторія.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні несприятливі події були зібрані шляхом класифікації місцевих / системних побічних подій та небажаних</p>

	<p>побічних подій, щоб оцінити безпеку досліджуваного продукту від відвідування 1 до відвідування 5 (кінець навчання) та зміни життєвих ознак та фізичного обстеження. також спостерігалися.</p> <p>Рівень захворюваності (загальний / предмет) всіх побічних явищ у всіх суб'єктів, які відбулися незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваними продуктами, склав 40,0% (4/10 суб'єктів, 13 подій) у частині 1 та 69,4% (111/160 суб'єктів, 295 подій) у групі GC3110A та 66,7% (26/39 суб'єктів, 67 подій) у GC Flu Prefilled Syringe Inj. група в частині 2. З них показник захворюваності на побічні реакції на наркотики, причинний зв'язок яких із досліджуваними продуктами неможливо було виключити, становив 20,0% (2/10 випробовуваних, 5 подій) у групі GC3110A у частині 1 та 50,0% (80/160 предметів, 156 подій) у групі GC3110A та 35,9% (14/39 предметів, 29 подій) у GC Flu Prefilled Syringe Inj. група у ч. 2. Серйозні побічні явища мали місце лише у групі GC3110A, у частині 2 та 4 події повідомлялися у 2,5% (4/160 осіб). У ПТ (Кращий термін) повідомлялося про кожну 1 подію "Бронхіоліт", "Пневмонія", "Інфекція сечовивідних шляхів" та "Порушення зцілення". Усі зареєстровані серйозні побічні явища були небажаними побічними подіями і оцінювались як "Не пов'язані" з досліджуваним продуктом і показували результат "Відновлено". Жодних гострих реакцій не спостерігалось протягом 30 хвилин після введення досліджуваного препарату, і жодні суб'єкти не відмовилися через побічні явища.</p> <p>У цьому дослідженні показник захворюваності на місцеві побічні реакції становив 10,0% (1/10 випробовуваних, 3 події) у групі GC3110A у частині 1 та 30,6% (49/160 осіб, 74 події) у групі GC3110A та 20,5% (8/39 предметів, 10 подій) у GC Flu Prefilled Syringe Inj. групи в частині 2, і всі вони були оцінені як сприйнятні місцеві побічні реакції. Тяжкість клопотань про місцеві несприятливі події, що відбулися в частині 1 та частині 2, здебільшого становила "1 клас" або "2 клас". Три події (3 суб'єкти) «Еритеми / почервоніння» були оцінені як «3 клас» у групі GC3110A у частині 2 та показали результат «Відновлено» без вжиття заходів.</p> <p>Частота захворюваності на запитувані системні побічні події становила 40,0% (4/10</p>
--	--

випробовуваних, 8 подій) у групі GC3110A у частині 1 та 33,1% (53/160 осіб, 93 події) у групі GC3110A та 25,6% (10/39 суб'єктів, 21 подія) у групі GC Flu Prefilled Syringe Inj. група в частині 2. Частота захворюваності на запрошені системні побічні реакції на наркотики становила 20,0% (2/10 випробовуваних, 2 події) у групі GC3110A у частині 1 та 28,8% (46/160 осіб, 75 подій) у групі GC3110A та 25,6% (10/39 суб'єктів, 17 подій) у групі попередніх наповнених шприцом GC Flu у частині 2. Важкість викликаних системними побічними подіями здебільшого оцінювали як "1 клас" або "2 клас". Шість подій (6 предметів) "Лихоманки" були оцінені як "3 клас" та 1 подія (1 тема) як "4 клас" у групі GC3110A у частині 2, всі з яких показали результат "Відновлено".

У частині 2 щодо місцевих побічних побічних реакцій найвищий показник захворюваності на "біль / хворобливість" був показаний в обох групах та 28,8% (46/160 суб'єктів, 46 подій) "біль / хворобливість", а потім 11,9% (19 / 160 суб'єктів, 19 подій) "Еритеми / почервоніння" та 5,6% (9/160 суб'єктів, 9 подій) "Індукція / набряк" у групі GC3110A, і 20,5% (8/39 суб'єктів, 8 подій) "Болно / ніжність" та 5,1% (2/39 суб'єктів, 2 події) «Еритеми / почервоніння» у попередньо заповненому шприцом GC Flu. групи.

У частині 2 для побічних системних побічних явищ найвищий показник захворюваності на «Сонливість» був показаний в обох групах, і 18,8% (30/160 суб'єктів, 32 події) «Сонливості», а за ними 8,8% (14/160 суб'єкти, 14 подій) "Лихоманка" та "Пренос", 7,5% (12/160 суб'єктів, 12 подій) "Міалгії" у групі GC3110A та 20,5% (8/39 осіб, 9 подій) "Сонливості", 12,8% (5/39 суб'єктів, 5 подій) «Діареї» та 5,1% (2/39 суб'єктів, 2 події) «Блювоти», «Пітливості» та «Застуди» у попередньо заповненому шприцом GC Flu. Групи.

Небажані побічні явища, що сталися протягом 28 днів після остаточної вакцинації, показали частоту захворюваності 10,0% (1/10 випробовуваних, 2 події) у групі GC3110A у частині 1. У частині 2 частота захворюваності небажаними побічними подіями становила 47,5% (76 / 160 предметів, 128 подій) у групі GC3110A і 53,8% (21/39 предметів, 36 подій) у групі GC Flu Prefilled Syringe Inj. групи. З них частота небажаних побічних реакцій на препарат становила 2,5% (4/160 суб'єктів, 7 подій) у групі

	<p>GC3110A та 5,1% (2/39 суб'єктів, 2 події) у попередньо заповненому шприцом GC Flu група у ч. 2.</p> <p>Щодо частоти захворюваності на небажані побічні явища за кращим терміном MedDRA, "Назофарингіт" та "Пірексія" припадає на кожну 10,0% (1 суб'єкт, 1 випадок) у групі GC3110A в частині 1. У групі GC3110A у частині 2 "Назофарингіт" для 20,6% (33 особи, 40 подій), "Інфекція верхніх дихальних шляхів" 8,8% (14 осіб, 21 подія) та "Риніт" та "Отит медіа" кожен 4,4% (7 осіб, 8 подій), "Пневмонія" 3,8% (6 суб'єктів, 6 подій), а також "Гастроентерит" та "Бронхіт" кожен по 3,1% (5 суб'єктів, 5 подій), тоді як GC Flu попередньо заповнював шприц Inj. група "Назофарингіт" становила 23,1% (9 осіб, 12 подій), "Гастроентерит" 12,8% (5 осіб, 5 подій), "Інфекція верхніх дихальних шляхів" 7,7% (3 особи, 4 події), "Риніт", "Бронхіт", "Пронос" та "Пірексія" кожен на 5,1% (2 суб'єкти, 2 події). Відповідно до класифікації MedDRA System Organ Class, несприятливі події, що потрапили до категорії «Інфекції та зараження», склали найбільшу частку в обох групах.</p> <p>Для подій, оцінених як побічні реакції на лікарські засоби серед небажаних побічних подій, «Назофарингіт» становив 1,9% (3 особи, 4 події), а «Отит-носій», «Пневмонія» та «Еритема» по 0,6% (1 суб'єкт, 1 подія) загалом 7 подій групи GC3110A у частині 2, тоді як у GC Flu Prefilled Syringe Inj. група "Назофарингіт" та "Пронос" припадала на 2,6% (1 суб'єкт, 1 подія). Більшість небажаних несприятливих подій у частині 1 та частині 2 потрапила до видання "1 клас" або "2 клас". Усі побічні події були оцінені як "Не пов'язані" з досліджуваним продуктом і показали результат "Відновлено". Для побічних подій, які оцінені як "3 ступінь", 2 події (2 суб'єкти) "Назофарингіту" та кожна 1 подія (1 тема) "Отис медіа", "Пневмонія", "Бронхіоліт", "Тонзиліт" та "Порушення зцілення" "Повідомлялося в групі GC3110A у частині 2, як загалом 7 подій (5 суб'єктів). Серед них „Бронхіоліт” та „Порушення зцілення” потрапили під серйозні побічні явища. Усі побічні події були оцінені як "Не пов'язані" з досліджуваним продуктом і показали результат "Відновлено". Жодні події не були оцінені як "3 ступінь" або "4 клас" у GC Flu, попередньо заповненому шприцом. групи.</p>
--	--

	<p>Що стосується змін життєвих ознак після вакцинації (артеріального тиску, частоти пульсу та температури барабанної мембрани) та фізичного обстеження порівняно з вакцинацією, то клінічних значущих змін у зв'язку із застосуванням досліджуваного продукту не виявлено.</p> <p>Рівень захворюваності серйозними побічними подіями, що сталися протягом 180 днів з дати остаточної вакцинації (відвідування 1 ~ візит 6), становив 8,1% (13/160 осіб, 20 подій) у групі GC3110A та 7,7% (3/39 суб'єктів, 6 подій) в GC Flu Prefilled Syringe Inj. група в частині 2. Серед них було включено 4 події, які відбулися в групі GC3110A під час дослідження Частини 1, частина 1. Побічні події за класифікацією ПТ включали 5 подій «Пневмонії», 3 події «Грипу», 2 події «Бронхіту» та 1 подія «Пневмонія респіраторно-синцитіальний вірусний», «Бронхіоліт», «Крупний інфекційний», «Гастроентерит норовірус», «гастроентерит ротавірус», «інфекція сечовивідних шляхів», «запалення шлунково-кишкового тракту», «ослаблене загоєння», «чужорідне тіло в шлунково-кишковому тракті», «фебрильна судомо» в GC3110A та 5 подій «пневмонії» та 1 подія "Пневмонічний респіраторно-синцитіальний вірус" у шприц із попередньо заповненим грипом GC Inj. групи. Усі серйозні побічні явища потрапили під "Якщо потрібна госпіталізація або продовження періоду госпіталізації", були оцінені як "Не пов'язані" з досліджуваним продуктом та показали результат "Відновлено" без вжиття заходів.</p>
--	---

22. Висновок (заключення)

У цьому дослідженні GC3110A показав імуногенність, що відповідає критеріям FDA, коли його вводили здоровим немовлятам віком від 6 місяців до менше 3 років, і це не показало проблем щодо безпеки в порівнянні з контрольним препаратом GC Flu Prefilled Syringe Inj. Таким чином робиться висновок, що GC3110A може ефективно та безпечно застосовуватися у здорових немовлят для профілактики грипу.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)



Сарвеш Варма
(П. І. Ф.)