

	Додаток 29 до Порядку проведення експертизи 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 (номер реєстраційного посвідчення за наявності)	Influvac® Tetra
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Чотиривалентна вакцина від грипу (поверхневий антиген, інактивована) Лікарський засіб за повним досьє
2) Дослідження лікарського засобу проведене	Так Ні Якщо дослідження не проведене, обґрунтувати
<p>Цільове токсикологічне дослідження щодо запропонованої чотиривалентної вакцини від сезонного грипу не було проведене, проте для токсикологічних характеристик лікарського препарату вакцини було надане посилання на результати дослідження тривалентної та моновалентної вакцини від сезонного грипу. Дані, отримані в результаті дослідження ефективності у разі одноразового й повторного введення, а також репродуктивна токсичність і токсичний вплив на розвиток потомства, не містили ніяких незвичайних або неочікуваних результатів і підтверджують токсикологічні характеристики інактивованої вакцини від сезонного грипу, отже, їх можна вважати обґрунтуванням цієї заяви про реєстрацію чотиривалентної вакцини від сезонного грипу, дизайн і лікарська форма якої є порівнянними.</p> <p>Цільові дослідження фармакодинаміки запропонованої чотиривалентної вакцини від сезонного грипу або тривалентної вакцини від сезонного грипу Influvac® також не були проведені, проте для характеристик фармакодинаміки лікарського препарату запропонованої вакцини було надане посилання на дослідження кінетики титрів антитіл у морських свинок, дослідження імунологічної реакції в мишей і результати дослідження моновалентної вакцини від сезонного грипу, а також літературні дані. Хоча більшість публікацій стосується тривалентної вакцини від грипу, їх також можна вважати обґрунтуванням цієї заяви про реєстрацію чотиривалентної вакцини від сезонного грипу, дизайн і лікарська форма якої є порівнянними з дизайном і лікарською формою тривалентної вакцини Influvac®. Зроблено висновок, що представлені дані та свідчення з</p>	

літератури підтверджують профіль імуногенності чотиривалентної вакцини від грипу відповідно до цієї заяви.	
2. Фармакологія	
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—
5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність:	—

<i>in vitro</i>	
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
5) репродуктивна токсичність і токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна й постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—

лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Загалом представлені дані та свідчення з літератури підтверджують імуногенність і токсикологічні характеристики вакцин від сезонного грипу, отже, їх можна вважати обґрунтуванням цієї заяви про реєстрацію чотиривалентної вакцини від сезонного грипу, дизайн і лікарська форма якої є порівнянними.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Е. Р. М. Генс (E. R. M. Geuns) магістр наук, доктор фармацевтики
Директор нормативно-правового відділу
Abbott Biologicals B.V.

Печатка: АББОТТ
БІОЛОДЖІКАЛЗ Б.В. *
НІДЕРЛАНДИ

	Annex 29 to the Procedure for Expert Evaluation of Materials for Medicinal Products Submitted for State Registration (Re-registration), as well as Expert Evaluation of Materials on Amending Registration Materials During the Validity Period of the Marketing Authorization (paragraph 4, section IV)
--	--

PRECLINICAL STUDIES REPORT

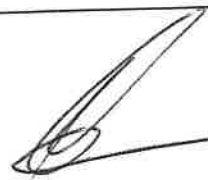
1. Name of the medicinal product (marketing authorization number — if any)	Influvac® Tetra		
1) type of the medicinal product, which was registered or is planned to be registered	Quadrivalent influenza vaccine (surface antigen, inactivated) Full application medicinal product		
2) Studies of the medicinal product conducted	Yes- No	If no study was conducted, justify	
<p>Specific toxicological studies on the proposed quadrivalent seasonal influenza vaccine have not been conducted, however for the toxicological characteristics of the vaccine formulation, reference is made to study results obtained with trivalent and monovalent seasonal influenza vaccine. The data from single-dose, repeated-dose and reproductive and development toxicity studies did not show any unusual or unexpected results, and confirm the toxicological characteristics of seasonal inactivated influenza vaccines and can therefore be considered as supportive for the current application for the quadrivalent seasonal influenza vaccine, of which the design and formulation are comparable.</p> <p>Specific pharmacodynamics studies on the proposed quadrivalent seasonal influenza vaccine or the trivalent seasonal influenza vaccine Influvac® ® have not been conducted either, however for the pharmacodynamics characteristics of the proposed vaccine formulation reference is made to a study on the kinetics of antibody titers in guinea pigs, an immune response study in mice and study results obtained with a monovalent seasonal influenza vaccine, as well as to literature data. Although most publications concern trivalent influenza vaccine, these can also be considered as supportive for the current application for the quadrivalent seasonal influenza vaccine, of which the design and formulation is comparable with those of the trivalent vaccine Influvac® ®. It is concluded that the presented data and evidence from literature support the immunogenicity profile of the quadrivalent influenza vaccine subject to this application.</p>			
2. Pharmacology			

1) primary pharmacodynamics	-
2) secondary pharmacodynamics	-
3) safety pharmacology	-
4) pharmacodynamic interactions	-
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on methods validation	-
2) absorption	-
3) distribution	-
4) metabolism	-
5) elimination	-
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	-
7) other pharmacokinetic studies	-
4. Toxicology:	
1) single dose toxicity	-
2) multiple dose toxicity	-
3) genotoxicity: in vitro	-
in vivo (including additional toxicokinetics evaluation)	-

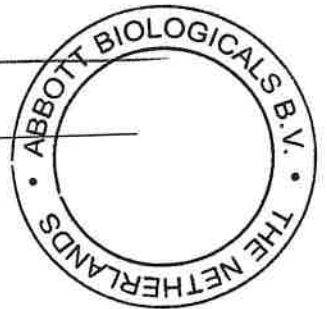
4) carcinogenicity:	-
long-term studies	-
short- and medium-term studies	-
additional studies	-
5) reproductive toxicity and developmental toxicity:	-
impact on fertility and early embryonic development	-
embryotoxicity	-
pre- and postnatal toxicity	-
studies, in which medicinal product is administrated to offspring (immature animals) and/or late effect studies	-
6) local tolerance	-
7) additional toxicity studies	-
antigenicity (antibody production)	-
immunotoxicity	-
mode of action studies	-
drug dependence	-
metabolite toxicity	-
toxicity of impurities	-

other	-
5. Conclusions on preclinical studies	Overall, the presented data and evidence from literature confirm the immunogenicity and toxicological characteristics of seasonal influenza vaccines and can therefore be considered as supportive for the current application for the quadrivalent seasonal influenza vaccine, of which the design and formulation are comparable.

Applicant (marketing
authorisation holder)



E.R.M. Geuns, MSc, PharmD
Director Regulatory Affairs
Abbott Biologicals B.V.



INFQ3002

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):	Інфлувак® Тетра
2. Заявник	«Абботт Біолоджікалз Б.В.» (Abbott Biologicals B.V.), Нідерланди
3. Виробник	«Абботт Біолоджікалз Б.В.» (Abbott Biologicals B.V.), Нідерланди
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Чотиривалентна вакцина для профілактики грипу (поверхневий антиген, інактивована) Лікарський засіб, на який подається повна заявка на реєстрацію.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	INFQ3002 Рандомізоване подвійне сліпе та активно контрольоване дослідження у дітей та підлітків віком 3-17 років для оцінки безпеки та імуногенності кандидатної чотиривалентної вакцини «Абботт» (Abbott) для профілактики грипу і її меншої ефективності у порівнянні з тривалентною вакциною для профілактики грипу
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного	з вересня 2016 року по квітень 2017 року

випробування	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Естонія, Фінляндія, Німеччина, Угорщина, Литва, Польща
9. Кількість досліджуваних	запланована: ЧВПГ – 400 осіб: ТВПГ _(Вік) – 400 осіб: ТВПГ _(Ям) – 400 осіб фактична: ЧВПГ – 402 осіб: ТВПГ _(Вік) – 404 особи: ТВПГ _(Ям) – 394 особи
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягала в тому, щоб продемонструвати, що чотиривалентна вакцина для профілактики грипу (ЧВПГ) не менш ефективна, ніж тривалентна вакцина для профілактики грипу (ТВПГ) щодо штамів грипу однакових ліній, на основі визначення післявакцинаційних титрів антитіл шляхом аналізу на інгібування гемаглютинації (АІГ). Вторинні цілі включали демонстрацію переваги ЧВПГ над ТВПГ для В-штамів відмінних ліній і характеристику імуногенності штамів грипу в ЧВПГ за титрами антитіл, визначеними шляхом аналізу на інгібування гемаглютинації (АІГ), аналізу на нейтралізацію вірусу (АНВ) і аналізу на інгібування нейрамінідазної активності (АІНА). Ціллю безпеки цього дослідження було порівняння реактогенності та безпеки ЧВПГ відносно ТВПГ.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе активно контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Діти/підлітки чоловічої та жіночої статі віком від 3 до 17 років включно, зі стабільним здоров'ям, що не були вакциновані для профілактики грипу або перенесли лабораторно підтверджений грип протягом 6 місяців, що передують вакцинації в дослідженні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<u>Кандидатна чотиривалентного вакцина для профілактики грипу (ЧВПГ)</u> Разова доза, що становила 0,5 мл (примовані особи), або дві дози по 0,5 мл (непримовані особи) лікарського засобу Інфлувак® Тетра, що містить приблизно 15 мкг антигену гемаглютиніну на штам вірусу; що вводиться внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз плеча.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Разова доза, що становила 0,5 мл (примовані особи), або дві дози по 0,5 мл (непримовані особи) лікарського засобу Інфлувак®, що містить приблизно 15 мкг антигену гемаглютиніну на штам вірусу або ТВПГ, що міститься відмінний В-штам; що вводиться внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз плеча.
15. Супутня терапія	Не дозволявся прийом будь-яких лікарських засобів, які впливають на імунну систему, під час дослідження до 2-го відвідування (29 день) для примованих осіб або до 3-го відвідування (57 день) для непримованих осіб, у тому числі

	<p>протягом 4 тижнів, що передували початку дослідження (дата підписання форми інформаційної згоди). Не дозволялось застосування кортикостероїдів системної дії. Не дозволялись введення вакцин (живих або інактивованих) протягом 4 тижнів до вакцинації в межах дослідження та планова вакцинація (крім як із використанням досліджуваної вакцини) протягом періоду дослідження до 2-го відвідування (29 день) для примованих осіб або до 3-го відвідування (57 день) для непримованих осіб.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Первинна кінцева точка:</p> <p>Середні геометричні титрів антитіл, визначені шляхом АІГ, проти чотирьох вакцинних штамів через 28 днів після вакцинації (примовані особи – на 29 день) або 28 днів після другої вакцинації (непримовані особи – на 57 день).</p> <p>Вторинні кінцеві точки:</p> <p>Зміна вихідних середніх геометричних титрів антитіл, визначених шляхом АІГ, проти чотирьох вакцинних штамів; середні геометричні післявакцинаційні титри антитіл, визначені шляхом АНВ і АІНА, і їх зміна в порівнянні з вихідним рівнем для рандомізованої групи учасників; рівні сероконверсії та кратність збільшення середнього геометричного значення титрів антитіл, визначених шляхом АІГ, АНВ та АІНА, для рандомізованої групи учасників; післявакцинаційні значення клітинно-опосередкованого імунітету для підгрупи учасників та зміна цих значень відносно вихідного рівня.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Щоб оцінити безпеку та реактогенність вакцини, було виконано такі оцінки: місцеві і системні побічні реакції, не пов'язані з введенням вакцин, загальний дискомфорт, серйозні побічні явища (ПЯ) на вакцині і нові хронічні захворювання.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Розмір вибірки, що становив 1200 учасників, забезпечував загальну статистичну потужність >90%, щоб продемонструвати не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ щодо імуногенності проти однакових штамів. Цей розмір вибірки також забезпечив загальну статистичну потужність $\geq 98\%$, щоб продемонструвати перевагу ЧВПГ по відношенню до ТВПГ щодо імуногенності проти В-штамів відмінних ліній, у той же час допускаючи виключення 5% із вибірки учасників, які завершили участь в дослідженні і виконали всі умови протоколу. Не менша ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ аналізувалась для кожного з чотирьох штамів із використанням двобічного 95-го довірчого інтервалу (ДІ) для відношення середніх геометричних (ВСГ), визначеного як $VSG_{ТВПГ} / VSG_{ЧВПГ}$. Дисперсійний аналіз (ANOVA) було використано для логарифмічно перетворених титрів антитіл, визначених шляхом АІГ, із віковою групою (3-8 і 9-17 років), центром і статусом примування, включеними в модель як фактори стратифікації. Межу не меншої ефективності 1,5 було попередньо встановлено відповідно до нормативної настанови. Висновок про не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ можна зробити, якщо для всіх чотирьох штамів верхня межа 95%-го ДІ для відношення середніх геометричних (ВСГ) буде меншою за попередньо визначену межу не меншої ефективності.</p>

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)
 Більшість учасників належали до європейської раси (98,8%). Середній вік становив 7,6 років. За статтю учасники розподілялись таким чином: чоловіки – 51,8%, жінки – 48,3%. Загалом, демографічні характеристики учасників різних груп вакцинації були подібними.

20. Результати ефективності
Первинний аналіз
 Для всіх чотирьох штамів верхня межа 95%-го ДІ для скоригованого відношення середніх геометричних (ТВПГ у порівнянні з ЧВПГ) титрів була меншою за попередньо визначену межу не меншої ефективності 1,5, що означало, що було продемонстровано не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ.

Штам	ЧВПГ		ТВПГ*		ТВПГ*/ЧВПГ Скориговане ВСГ (95% ДІ)
	N	СГТ	N	СГТ	
A(H1N1)	388	548,9	774	622,2	1,1 (0,98, 1,30)
A(H3N2)	388	1150	774	1194	1,0 (0,90, 1,19)
B-Вікторія	388	ЧВПГ	393	ТВПГ(Вікт.)	1,2 (0,98, 1,46)
		СГТ		ТВПГ(Вікт.) / ЧВПГ	
B-Ямагата	388	ЧВПГ	381	ТВПГ(Ям.)	1,0 (0,81, 1,19)
		СГТ		ТВПГ(Ям.) / ЧВПГ	

Примітка: Скориговані ВСГ і 95%-ий ДІ було розраховано з використанням ANOVA для логарифмічно перетворених титрів на 29-й день/57-й день з урахуванням вікових груп, центру і статусу примування, включених до моделі як коваріати.
 Примітка: Висновок про не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ можна зробити, якщо для всіх чотирьох штамів верхня межа 95%-го ДІ буде меншою за 1,5.
 Примітка: N — кількість учасників, для яких отримано дані; СГТ — середній геометричний титр; ВСГ — відношення середніх геометричних.
 Примітка: *Дані титрів антитіл, визначені шляхом АІГ, двох тривалентних вакцин, об'єднані в пул для двох А-штамів.

Вторинний аналіз
 Середні геометричні післявакцинаційних титрів (СМТ) обох B-штамових ліній у ЧВПГ були статистично значуще більшими в порівнянні з перехресно-реактивною відповіддю на відмінну B-штамову лінію в ТВПГ. Скориговане ВСГ для обох штамів було >1 (p<0,0001); отже, було продемонстровано краще імуногенність кожної з B-штамових ліній у ЧВПГ у порівнянні з ТВПГ із відмінною B-штамовою лінією.

Штам	ЧВПГ		ТВПГ		ЧВПГ/ТВПГ	
	N	СГТ	N	СГТ	Скориговане ВСГ (95% ДІ)	p-значення
В-Вікторія	396	306,7	389	104,5	2,9 (2,36, 3,64)	0,0001
В-Ямагата	396	280,8	399	38,3	7,3 (5,83, 9,03)	<0,0001

Примітка: Скориговані ВСГ і 95%-ий ДІ розраховані з використанням ANOVA для логарифмічно перетворених титрів на 29-й день/57-й день з урахуванням вікових груп, центру і статусу примування включених до режиму як коваріати.

Примітка: Висновок про не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ можна зробити, якщо для всіх чотирьох штамів ВСГ > 1 та p-значення < 0,05.

Примітка: N — кількість учасників, для яких отримано дані; СГТ — середній геометричний титр; ВСГ — відношення середніх геометричних.

Загалом, кратність збільшення середнього геометричного (КЗСГ) титрів антитіл для титрів, визначених шляхом АІГ, була подібною для груп вакцинації для всіх чотирьох штамів. КЗСГ знаходилася в діапазоні між 6,6 та 16,7 у групі ЧВПГ та 6,9 та 18,6 у групі ТВПГ (за винятком відмінних ліній).

21. Результати безпеки

Як видно з дослідження, включення до ЧВПГ другої В-штамової лінії не ставить під загрозу безпеку вакцини в цій популяції в порівнянні з ТВПГ. Не відзначались клінічно значущі відмінності у профілях місцевої або системної реактогенності між групами вакцинації або між першою і другою вакцинацією серед непримованих учасників. Біль у місці вакцинації частіше спостерігався в групі ТВПГ, хоча це, ймовірно, було пов'язано з більшим антигенним навантаженням ЧВПГ. Протягом періоду імунізації частота ПЯ, що виникли у зв'язку з вакцинацією, була однаковою в групах ЧВПГ і ТВПГ (вважалося, що для більшості з них не існувало обґрунтованої ймовірності причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваною вакциною). Більшість реакцій були легкого або середнього ступеня тяжкості і у більшості учасників в обох групах вакцинації зазвичай тривали від 1 до 3 днів.

Під час довгострокового подальшого відстеження безпеки вакцини ПЯ, що виникли у зв'язку з вакцинацією, ПЯ за критеріями Національного інституту раку (США) і ПЯ, що представляють особливий інтерес траплялись нечасто як в групах ЧВПГ, так і в групах ТВПГ, і жодне з них не розглядалася як таке, для якого існувала обґрунтована ймовірність причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваною вакциною. У цілому, дані з безпеки узгоджуються з існуючою науковою літературою застосування вакцин у дітей, що, як видно з дослідження, вказує на те, що не спостерігається клінічно значущих відмінностей між ЧВПГ і ТВПГ щодо їх профілів безпеки.

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><i>Загальні висновки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Післявакцинаційні титри антитіл, визначені шляхом АІГ, усіх штамів, що містяться в ЧВПГ, не поступалася тим же штамам в різних складах ТВПГ, тобто відсутня імуноінтерференція з існуючими штамми. • Післявакцинаційні титри антитіл, визначені шляхом АІГ, обох В-штамових ліній у ЧВПГ переважали перехресно-реактивну відповідь на відмінну В-штамову лінію у ТВПГ. • Криві зворотної функції розподілу для титрів антитіл, визначених шляхом АІГ, демонструють порівнянні післявакцинаційні титри однакового штаму між групами ЧВПГ і ТВПГ незалежно від віку або статусу примування. • Отримані серологічні параметри титрів антитіл, визначених шляхом АІГ, були порівнянними між групами ЧВПГ і ТВПГ для однакових штамів. • Отримані серологічні параметри титрів антитіл, визначених шляхом АНВ та АІНА, відповідали серологічним параметрам, визначеним шляхом АІГ. • Загальні профіль безпеки і реактогенність ЧВПГ були порівнянними з загальними профілями безпеки і реактогенністю ТВПГ. <p>У дослідженні INFQ3002 не було виявлено проблем безпеки досліджуваного лікарського засобу. Профілі ЧВПГ і ТВПГ, засновані на місцевих і системних реакціях, а також даних ПЯ під час фази імунізації і 6-місячного періоду подальшого відстеження за безпекою вакцини, були порівнянними. Отже, вважається виправданим застосовувати дані безпеки ТВПГ для ЧВПГ, тобто можна вважати, що профіль безпеки ТВПГ підтримує встановлення профілю безпеки ЧВПГ. Таким чином, безпека цього лікарського засобу підтверджується проведеними раніше клінічними дослідженнями продаваної тривалентної вакцини для профілактики грипу Інфлувак®.</p> <p>Загальний профіль користь/ризик досліджуваної вакцини позитивний.</p>
----------------------------------	---

Заявник
(власник
реєстраційного
посвідчення)

 Е.Р.М. Хьюс (E.R.M. Geuns), Магістр наук, Доктор фармацевтичних наук
 Директор із нормативно-правового регулювання
 «Абботт Біолоджікалз Б.В.» (Abbott Biologicals B.V.)

INFQ3001

	<p>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)</p>
--	---

**ЗВІТ
про клінічне випробування**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Інфлувак® Тетра
2. Заявник	«Абботт Біолоджікалз Б.В.» (Abbott Biologicals B.V.), Нідерланди
3. Виробник	«Абботт Біолоджікалз Б.В.» (Abbott Biologicals B.V.), Нідерланди
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Чотиривалентна вакцина для профілактики грипу (поверхневий антиген, інактивована) Лікарський засіб, на який подається повна заявка на реєстрацію.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	INFQ3001 Рандомізоване подвійне сліпе активно контрольоване дослідження у дорослих для оцінки безпеки та імуногенності кандидатної чотиривалентної вакцини «Абботт» (Abbott) для профілактики грипу і її меншої ефективності у порівнянні з тривалентною вакциною для профілактики грипу.
6. Фаза клінічного	Фаза III

випробування	
7. Період проведення клінічного випробування	з ТРАВНЯ 2015 РОКУ по СІЧЕНЬ 2016 РОКУ
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Німеччина, Угорщина, Латвія та Литва
9. Кількість досліджуваних	запланована: ЧВПГ – 1 540 осіб: ТВПГ _(Вікт.) – 220 осіб: ТВПГ _(Ям.) – 220 осіб фактична: ЧВПГ – 1 535 осіб: ТВПГ _(Вікт.) – 221 особа: ТВПГ _(Ям.) – 221
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета полягала в тому, щоб продемонструвати, що чотиривалентна вакцина для профілактики грипу (ЧВПГ) не менш ефективною, ніж тривалентна вакцина для профілактики грипу (ТВПГ) у штаммах грипу однакових ліній, на основі визначення післявакцинаційних титрів антитіл шляхом аналізу на інгібування гемаглютинації (АІГ). Вторинні цілі полягали в тому, щоб показати перевагу ЧВПГ над ТВПГ у В-штамах грипу відмінних ліній і детально охарактеризувати імунну відповідь за допомогою кривих зворотної функції розподілу (ЗФР) титрів антитіл і серологічних параметрів, визначених у АІГ і аналізі на нейтралізацію вірусу (АНВ).</p> <p>Профіль безпеки ЧВПГ у порівнянні з ТВПГ було оцінено шляхом аналізу реактогенності, а також частоти небажаних побічних явищ (ПЯ) на вакцину.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе активно контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Дорослі та люди літнього віку зі стабільним здоров'ям, висновок щодо стабільності якого зроблений на основі медичного анамнезу, медичного огляду і клінічної оцінки Дослідником. Учасники дослідження могли мати основні захворювання, якщо симптоми/ознаки цих захворювань були під контролем. Якщо учасник дослідження приймав призначені лікарські засоби для будь-якого стану на постійній основі, доза лікарських засобів мала бути стабільною протягом щонайменше трьох місяців, що передували вакцинації у межах дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p><u>Кандидатна чотиривалентного вакцина для профілактики грипу (ЧВПГ)</u></p> <p>Разова доза, що становила 0,5 мл, чотиривалентної субдиничної вакцини для профілактики грипу (зі штамми, рекомендованими для сезону грипу NH2014/2015), що містить приблизно 15 мкг антигену гемаглютинину на штам вірусу; що вводиться внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз плеча.</p>
14. Препарат	Разова доза, що становила 0,5 мл, ліцензованого лікарського засобу

порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Інфлувак®, що містить приблизно 15 мкг антигену гемаглютиніну на штам вірусу, або разова доза 0,5 мл ТВПГ, що містить відмінний штам В (обидві вакцини містять штами, рекомендовані для сезону грипу NH2014/2015), що вводиться внутрішньом'язово в дельтоподібний м'яз плеча.
15. Супутня терапія	Не дозволявся прийом будь-яких лікарських засобів, які впливають на імунну систему, під час дослідження до 2-го відвідування (22 день), у тому числі протягом 4 тижнів, що передували початку дослідження (дата підписання форми інформаційної згоди). Не дозволялись введення вакцин (живих або інактивованих) протягом 4 тижнів до вакцинації в межах дослідження та планова вакцинація (крім як із використанням досліджуваної вакцини) протягом періоду дослідження до 2-го відвідування (22 день).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Основна змінна ефективності: Первинними вимірюваними результатами в цьому дослідженні були геометричні післявакцинаційні титри антитіл проти двох штамів А- і двох штамів В-, визначені шляхом АІГ.</p> <p>Вторинні змінні ефективності: Вторинними вимірюваними результатами в цьому дослідженні були середні геометричні довакцинаційних титрів антитіл проти двох штамів А- і двох штамів В-, визначені шляхом АІГ; середні геометричні довакцинаційних та післявакцинаційних титрів антитіл для підгрупи учасників, визначені шляхом АНВ; рівні сероконверсії та кратність збільшення середнього геометричного (КЗСГ) титрів антитіл, визначених шляхом АІГ і АНВ; і довакцинаційні та післявакцинаційні значення клітинно-опосередкованого імунітету для підгрупи учасників.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	Щоб оцінити безпеку та реактогенність вакцини, було виконано такі оцінки: місцеві і системні побічні реакції, не пов'язані з введенням вакцин, загальний дискомфорт, серйозні побічні явища (ПЯ) на вакцини і нові хронічні захворювання.
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки, що становив 1540 учасників, вакцинованих ЧВПГ, і двічі по 220 учасників, вакцинованих ТВПГ, забезпечував загальну статистичну потужність >95%, щоб продемонструвати не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ щодо імуногенності проти однакових штамів. Логарифмічно перетворені титри антитіл, визначені шляхом АІГ, було порівняно між групами за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Висновок про не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ можна зробити, якщо всі чотири двобічні 95%-і довірчі інтервали (ДІ) для відношення середніх геометричних (ВСГ) будуть меншими за попередньо визначену межу не меншої ефективності 1,5. Межу не меншої ефективності 1,5 було встановлено відповідно до чинної нормативної настанови.</p> <p>Перевагу ЧВПГ над ТВПГ (що стосується індукції сильнішої імунної відповіді) було досліджено з використанням моделі ANOVA, описаної вище. Висновок про перевагу ЧВПГ над ТВПГ можна зробити, якщо</p>

двосторонній 95%-вий ДІ буде меншим за 1.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)
 Більшість учасників належали до європейської раси (99,5%). За статтю учасники розподілялись таким чином: чоловіки – 859 (43,4%), жінки – 1121 (56,6%). Середній (СВ) вік при скринінгу становив 55,7 (17,7) років. Співвідношення дорослих і людей літнього віку було однаковим у всіх групах вакцинації.

20. Результати ефективності
Не менша ефективність однакових штамів
 Не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ щодо індукованої імуногенності проти однакового штаму було досліджено шляхом порівняння між чотиривалентною і тривалентною вакцинами середніх геометричних післявакцинаційних титрів антитіл, визначених шляхом АІГ, проти цих штамів (див. таблицю нижче).

Штам	ЧВПГ		ТВПГ ^а		ТВПГ ^а /ЧВПГ Скориговане ВСГ (95%-ий ДІ)
	N	СГТ	N	СГТ	
A(H1N1)	1511	186,6	433	220,9	1,18 (1,023, 1,370)
A(H3N2)	1524	393,1	436	413,5	1,06 (0,928, 1,213)
V-Вікторія	1521	152,9	215	142,0	0,88 (0,726, 1,071)
V-Ямагата	1520	102,1	215	86,1	0,82 (0,677, 0,998)

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; ВСГ — відношення середніх геометричних; СГТ — середній геометричний титр; ІГ — інгібування гемаглютинації; N — кількість учасників, для яких отримано дані; ЧВПГ — чотиривалентна вакцина для профілактики грипу; ТВПГ — тривалентна вакцина для профілактики грипу; Вікт. — Вікторія; Ям. — Ямагата. ^а Дані титрів антитіл, визначені шляхом АІГ, двох тривалентних вакцин було об'єднано в пул для двох А-штамів.

Для всіх чотирьох штамів верхня межа 95%-го ДІ для відношення середніх геометричних (ВСГ; ТВПГ у порівнянні з ЧВПГ) титрів, визначених шляхом АІГ, була меншою за попередньо визначену межу не меншої ефективності 1,5, що означало, що було продемонстровано не меншу ефективність ЧВПГ по відношенню до ТВПГ.

Перевага відмінних штамів

Для обох В-штамових ліній ВСГ титрів антитіл, визначених шляхом АІГ, для групи ТВПГ було меншим за половину ВСГ для групи ЧВПГ: 64,1 та 153,1 відповідно (лінія В – Вікторія) і 47,2 та 101,9 відповідно (лінія В – Ямагата). Обидві відмінності були статистично значущими (P < 0,0001, для обох порівнянь). Таким чином, визначена шляхом АІГ імуна відповідь, породжена антигенами до В-штамів, переважала імунону відповідь, породжену антигенами, що володіють перехресною реактивністю, відмінних В-штамових ліній (див. таблицю нижче).

Штам	ЧВПГ		ТВПГ		ТВПГ/ЧВПГ	
	N	СГТ	N	СГТ	Скориговане ВСГ (95% ДІ)	P-значення
В-Вікторія	1526	153,1	218	64,1	ТВПГ _(Ям.) /ЧВПГ 0,41 (0,334, 0,493)	< 0,0001
В-Ямагата	1525	101,9	220	47,2	ТВПГ _(Вікт.) /ЧВПГ 0,45 (0,374, 0,552)	< 0,0001
Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; ВСГ — відношення середніх геометричних; СГТ — середній геометричний титр; N — кількість учасників, для яких отримано дані; ЧВПГ — чотиривалентна вакцина для профілактики грипу; ТВПГ — тривалентна вакцина для профілактики грипу; Вікт. — Вікторія; Ям. — Ямагата.						
21. Результати безпеки	<p>Результати цього дослідження показують, що додатковий В-штам у ЧВПГ не ставить під загрозу безпеку в порівнянні з ТВПГ. Частота повідомлення про ПЯ на вакцину була низькою і однаковою в групах вакцин до 22-го дня, і не існувало обґрунтованої ймовірності причинно-наслідкового зв'язку з досліджуваною вакциною ні для одного з зареєстрованих протягом тривалого періоду подальшого відстеження серйозних ПЯ або ПЯ за критеріями Національного інституту США з раку. Місцеві і системні профілі реактогенності також були подібними для груп вакцинації; більшість побічних реакцій були легкого або середнього ступеня тяжкості і тривала протягом 1-3 днів. Ці дані узгоджуються з результатами метааналізу п'яти рандомізованих клінічних випробувань, що свідчить про те, що не було значної різниці між ЧВПГ і ТВПГ із точки зору частоти агрегованих місцевих і системних ПЯ протягом 7 днів після вакцинації.</p>					
22. Висновок (заключення)	<p><i>Загальні висновки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Імунна відповідь (післявакцинаційні титри антитіл, визначені шляхом АІГ) усіх штамів, що містяться в ЧВПГ, не поступалася в ефективності тим же штамам в різних ТВПГ, тобто відсутня імуноінтерференція з існуючими штамми. • Для кожної В-штамової лінії в ЧВПГ (післявакцинаційні титри антитіл, визначені шляхом АІГ) було продемонстровано сильнішу імунну відповідь у порівнянні з ТВПГ із відмінною В-штамовою лінією. • Значення отриманих в АІГ серологічних параметрів для кожного з штамів у ЧВПГ були вищими, як для дорослих, так і для людей літнього віку за критерії задовільної імунної відповіді на вакцинацію для профілактики грипу, встановлені Комітетом ЕМА з лікарських засобів для людини. • Дані АНВ відповідали даним АІГ, підтверджуючи, що імунна відповідь індукує утворення функціональних антитіл. • У присутності в ЧВПГ другого В-штаму реактогенність і загальні профілі безпеки вакцини залишаються порівнянними з ТВПГ. 					

- 12 -

	<p>У дослідженні INFQ3001 не було виявлено проблем безпеки досліджуваного лікарського засобу. Профілі ЧВПГ і ТВПГ, засновані на місцевих і системних побічних реакціях, а також короткострокові і довгострокові дані ПЯ були порівнянними. Отже, вважається виправданим застосовувати дані безпеки ТВПГ для ЧВПГ, тобто профіль безпеки ТВПГ можна вважати таким, що підтримує профіль безпеки ЧВПГ. Таким чином, безпека цього лікарського засобу підтверджується проведеними раніше клінічними дослідженнями продаваної тривалентної вакцини для профілактики грипу Інфлувак®.</p> <p>Загальний профіль користь/ризик досліджуваної вакцини позитивний.</p>
--	---

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Е.Р.М. Хьюс (E.R.M. Geuns), Магістр наук, Доктор фармацевтичних наук

Директор із нормативно-правового регулювання
«Абботт Біолоджікалз Б.В.» (Abbott Biologicals B.V.)

INFQ3002

	<p>Annex 30 to the Procedure for Expert Evaluation of Materials for Medicinal Products Submitted for State Registration (Re-registration), as well as Expert Evaluation of Materials on Amending Registration Materials During the Validity Period of the Marketing Authorization (paragraph 4, section IV)</p>
--	---

**CLINICAL TRIALS
REPORT**

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number — if any):	Influvac® Tetra
2. Applicant	Abbott Biologicals B.V., The Netherlands
3. Manufacturer	Abbott Biologicals B.V., The Netherlands
4. Studies of the medicinal product conducted	Yes, <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> If no study was conducted, justify
1) type of the medicinal product, which was registered or is planned to be registered	<p>Quadrivalent influenza vaccine (surface antigen, inactivated)</p> <p>Full application medicinal product</p>
5. Full title of the clinical trial,	<p>INFQ3002</p> <p>Randomized, Double-Blind and Active-Controlled Study in Children and Adolescents Aged 3–17 Years to Assess the Safety and Immunogenicity of</p>

clinical trial code number	Abbott's Candidate Quadrivalent Influenza Vaccine and its Non-Inferiority versus Trivalent Influenza Vaccine
6. Phase of the clinical trial	Phase III
7. Duration of the clinical trial	SEP 2016 to APR 2017
8. Countries where the clinical trial was conducted	Estonia, Finland, Germany, Hungary, Lithuania, Poland
9. Number of clinical trial subjects	planned: 400 QIV: 400 TIV _(Vic) : 400 TIV _(Yam) actual vaccinated: 402 QIV: 404 TIV _(Vic) : 394 TIV _(Yam)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	The primary objective was to demonstrate the non-inferiority of QIV to TIV for shared influenza strains, based on post-vaccination HI titres. Secondary objectives included demonstrating the superiority of QIV to TIV for alternate-lineage B-strains and characterizing the immunogenicity of the influenza strains in QIV, with respect to HI, VN, and NI titres. The safety objective of this study was to compare the reactogenicity and safety of QIV with that of TIV.
11. Design	Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study
12. Main inclusion criteria	Male or female children/adolescent subjects aged between 3 and 17 years inclusive, in stable health, who had not been vaccinated against influenza or had laboratory-confirmed influenza in the 6 months preceding the study vaccination.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<u>Candidate Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV)</u> A single 0.5 mL dose (primed subjects) or two 0.5 mL doses (unprimed subjects) of Influvac® Tetra given intramuscularly and containing approximately 15 µg HA antigen per virus strain.
14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	A single 0.5 mL dose (primed subjects) or two 0.5 mL doses (unprimed subjects) of Influvac® given intramuscularly and containing approximately 15 µg of HA antigen per virus strain, or TIV containing the alternate B-strain.

15. Concomitant treatment	Any medication that influences the immune system was not permitted during the study until Visit 2 (Day 29) for primed subjects or Visit 3 (Day 57) for unprimed subjects, including the 4 weeks preceding the start of the study (date of signature on the ICF). Use of systemic corticosteroids was forbidden. Receipt of vaccines (live or inactivated) within 4 weeks before study vaccination or planned vaccination (other than with the study vaccine) during the study period until Visit 2 (Day 29) for primed subjects or Visit 3 (Day 57) for unprimed subjects was not allowed.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Primary endpoint:</p> <p>Geometric mean HI antibody titers against the four vaccine strains 28 days after vaccination (Day 29, primed subjects) or 28 days after the second vaccination (Day 57, unprimed subjects).</p> <p>Secondary endpoints:</p> <p>Change from baseline geometric mean HI antibody titers against the four vaccine strains; Postvaccination geometric mean VN and NI titers and change from baseline for a randomized subset of subjects; Seroconversion rates and GMFIs for HI, VN, and NI for a randomized subset of subjects; Postvaccination CMI values for a subset of subjects and change from baseline.</p>
17. Safety evaluation criteria	To assess safety and reactogenicity, the following assessments were made: solicited local and systemic reactions, overall inconvenience, serious unsolicited AEs and new chronic illnesses.
18. Statistical methods	A sample size of 1200 subjects secured an overall statistical power of $\geq 90\%$ to demonstrate non-inferiority of QIV to TIV with respect to immunogenicity against the shared strains. This sample size also secured an overall statistical power of $\geq 98\%$ to demonstrate superiority of QIV to TIV with respect to immunogenicity against the alternate-lineage B-strains, while allowing for an exclusion rate of 5% from the per-protocol sample. Non-inferiority of QIV to TIV was analysed for each of the four strains using a two-sided 95% confidence interval (CI) for the geometric mean ratio (GMR), defined as GMT_{TIV}/GMT_{QIV} . An analysis of variance (ANOVA) model was used for the log-transformed HI titres, with age group (3–8 and 9–17 years of age), centre, and priming status included in the model as stratification factors. The non-inferiority margin of 1.5 was predefined according to regulatory guidance. Non-inferiority of QIV to TIV was demonstrated if, for all four strains, the upper limit of the 95% CI for the GMR fell below the non-inferiority margin.

19. Demographic characteristics of studied population (gender, age, race, etc.)

The majority of subjects were white (98.8%). The mean age was 7.6 years. Overall, 51.8% of subjects were males and 48.3% of subjects were females. In general, the demographics of subjects were similar across vaccination groups.

20. Efficacy results

Primary Analysis

For all 4 strains, the upper limit of the 95% CI for the adjusted GMR (TIV versus QIV) fell below the predefined noninferiority margin of 1.5; therefore, noninferiority of QIV to TIV was demonstrated.

Strain	QIV		TIV*		TIV*/QIV
	N	GMT	N	GMT	Adjusted GMR (95% CI)
A(H1N1)	388	548.9	774	622.2	1.1 (0.98, 1.30)
A(H3N2)	388	1150	774	1194	1.0 (0.90, 1.19)
		QIV		TIV(Vic)	TIV(Vic)/QIV
B-Victoria	388	302.6	393	364.0	1.2 (0.98, 1.46)
		QIV		TIV(Yam)	TIV(Yam)/QIV
B-Yamagata	388	277.6	381	270.7	1.0 (0.81, 1.19)

Note: Adjusted GMR and 95% CI are calculated using ANOVA on the log-transformed titers at Day29/Day 57 with age group, center and priming status included as covariates in the model.

Note: Noninferiority of QIV to TIV can be concluded if for all four strains the upper limit of the 95% CI falls below 1.5.

Note: N = Number of subjects with non-missing data; GMT = Geometric mean titer; GMR = Geometric Mean Ratio.

Note: *HI titer data of the two trivalent formulations pooled for the two A-strains.

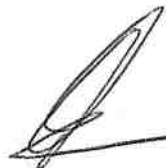
Secondary Analysis

The postvaccination geometric mean titers (GMTs) of both B strain lineages in QIV were statistically significantly higher compared with the cross-reactive response to the alternate B-strain lineage in TIV. The adjusted GMR for both strains was >1 (p<0.0001); therefore, a superior immunogenicity for

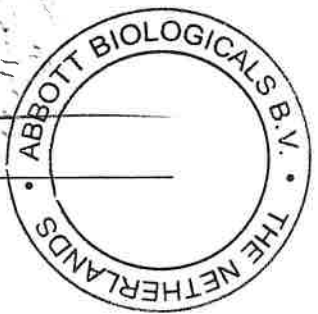
each of the B-strain lineages in QIV when compared to the TIVs with the alternate B-strain lineage was demonstrated.						
Strain	QIV		TIV		QIV/TIV	
	N	GMT	N	GMT	Adjusted GMR (95% CI)	p-value
		QIV		TIV(Yam)	QIV/TIV(Yam)	
B-Victoria	396	306.7	389	104.5	2.9 (2.36, 3.64)	<0.0001
		QIV		TIV(Vic)	QIV/TIV(Vic)	
B-Yamagata	396	280.8	399	38.3	7.3 (5.83, 9.03)	<0.0001
<p>Note: Adjusted GMR and 95% CI are calculated using ANOVA on the log-transformed titers at Day 29/Day 57 with age group, center and priming status included as covariates in the model.</p> <p>Note: Superiority of QIV to TIV against the alternate lineage B-strains can be concluded if for both strains GMR > 1 and p-value <0.05.</p> <p>Note: N = Number of subjects with non-missing data; GMT = Geometric mean titer; GMR = Geometric Mean Ratio.</p> <p>Overall, the geometric mean fold increases (GMFIs) in HI titers were similar across vaccination groups for all four strains. The GMFIs varied between 6.6 and 16.7 in the QIV group and 6.9 and 18.6 in the TIV group (excluding alternate lineages).</p>						
21. Safety results	<p>The inclusion of the second B-strain lineage in QIV did not appear to compromise safety in this population compared with TIV. There were no clinically relevant differences in local or systemic reactogenicity profiles between the vaccine arms, or between first and second vaccinations among unprimed subjects. Vaccination site pain was more commonly observed in the QIV arm, although this was likely due to the higher antigen load of the QIV formulation. During the immunization period, the incidence of unsolicited TEAEs was similar in the QIV and TIV arms (most of which were considered as having no reasonable possibility for a causal relationship with the study vaccine). Most of the reactions were mild or moderate in severity and generally lasted for 1 to 3 days for the majority of subjects in both vaccination groups.</p> <p>During long-term safety follow-up, TESAEs, NCIs, and AESIs were infrequent in both the QIV and TIV arms, and none were considered as having a reasonable possibility of a causal relationship with the study vaccine. Overall, the safety data are consistent with the existing literature in</p>					

	children, indicating that there appears to be no clinically relevant difference between QIV and TIV with respect to their safety profiles.
22. Conclusion	<p><i>Overall conclusions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The postvaccination HI titers of all influenza strains contained in QIV were noninferior to the same strains in the TIV formulations, i.e., there was no immuno-interference with existing strains. • The postvaccination HI titers of both B-strain lineages in QIV were superior to the cross-reactive responses to the alternate B-strain lineage in TIV. • The reverse cumulative distribution curves for HI titers demonstrate comparable postvaccination titers for the shared strain between QIV and TIV groups independent of age or priming status. • The derived serology parameters of HI titers were comparable between QIV and TIV groups for the shared strains. • The derived serology parameters of VN and NI titers were in line with those of HI. • The overall safety profile and reactogenicity of QIV were comparable with those of TIV. <p>Study INFQ3002 did not reveal any new safety concern. The profiles between QIV and TIV, based on local and systemic reactions as well as AE data during the immunization phase and the 6-month safety follow-up period, were comparable. Therefore, it was deemed justified to bridge safety data from TIV to QIV, i.e., the safety profile of TIV can be considered supportive to establishing the safety profile of QIV. Thus, the safety of this product is supported by the previously conducted clinical studies with the marketed trivalent influenza vaccine Influvac® .</p> <p>The overall risk benefit analysis is positive.</p>

Applicant
(marketing
authorisation
holder)



E.R.M. Geuns, MSc, PharmD
Director Regulatory Affairs
Abbott Biologicals B.V.



KVK Netherlands Chamber of Commerce
Kamer van Koophandel

Original
E002 91251

Legalized
6
23 JUL 2020

r8f94b3h0z
UTRECHT

R.D.M. van den Dool
Electronic Certifying Stamp

INFQ3001

	Annex 30 to the Procedure for Expert Evaluation of Materials for Medicinal Products Submitted for State Registration (Re-registration), as well as Expert Evaluation of Materials on Amending Registration Materials During the Validity Period of the Marketing Authorization (paragraph 4, section IV)
--	--

CLINICAL TRIALS REPORT

1. Name of the medicinal product (marketing authorization number — if any):	Influvac® Tetra
2. Applicant	Abbott Biologicals B.V., The Netherlands
3. Manufacturer	Abbott Biologicals B.V., The Netherlands
4. Studies of the medicinal product conducted	Yes No If no study was conducted, justify
1) type of the medicinal product, which was registered or is planned to be registered	Quadrivalent influenza vaccine (surface antigen, inactivated) Full application medicinal product
5. Full title of the clinical trial, clinical trial code number	INFQ3001 Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study in Adults to Assess the Safety and Immunogenicity of Abbott's Candidate Quadrivalent Influenza Vaccine and Its Noninferiority to Trivalent Influenza Vaccine.

6. Phase of the clinical trial	Phase III
7. Duration of the clinical trial	MAY 2015 to JAN 2016
8. Countries where the clinical trial was conducted	Belgium, Germany, Hungary, Latvia, and Lithuania
9. Number of clinical trial subjects	planned: 1,540 QIV: 220 TIV _(Vic) : 220 TIV _(Yam) actual vaccinated: 1,535 QIV: 221 TIV _(Vic) : 221 TIV _(Yam)
10. Primary and secondary objectives of the clinical trial	<p>The primary aim was to demonstrate the noninferiority of QIV to TIV for shared-lineage influenza strains based on the post-vaccination HI-titres. Secondary aims were to show the superiority of QIV to TIV for alternate-lineage influenza B-strains and to characterise the immune responses in detail by means of reverse cumulative distribution (RCD) curves of antibody titres and derived serological parameters for HI and VN.</p> <p>The safety profile of QIV compared to that of TIV was assessed by analysing reactogenicity as well as the occurrence of unsolicited adverse events (AEs)</p>
11. Design	Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study
12. Main inclusion criteria	Adults and elderly subjects in stable health as judged by medical history, physical examination, and clinical judgment of the Investigator. Subjects may have had underlying illnesses as long as their symptoms/signs were controlled. If regular prescribed medication was being taken for a condition, the medication dose must have been stable for at least three months preceding study vaccination.
13. Investigational medicinal product, method of administration, strength	<p><u>Candidate Quadrivalent Influenza Vaccine (QIV)</u></p> <p>A single 0.5 mL dose of quadrivalent influenza subunit vaccine (with the strains recommended for the influenza season NH2014/2015) containing approximately 15 µg HA antigen per virus strain, given intramuscularly in the deltoid muscle of the upper arm.</p>


14. Comparator medicinal product, dosage, method of administration, strength	A single 0.5 mL dose of licensed Influvac® containing approximately 15 µg of HA antigen per virus strain, or a single 0.5 mL dose of TIV containing the alternate B-strain (both vaccines with the strains recommended for the influenza season NH2014/2015), administered by intramuscular injection in the deltoid muscle of the upper arm.
15. Concomitant treatment	Any medication that influences the immune system was not permitted during the study until Visit 2 (Day 22), including during the 4 weeks preceding the start of the study (date of the signature on the ICF). Receipt of vaccines (live or inactivated) within 4 weeks before study vaccination or planned vaccination (other than with the study vaccine) during the study period until Visit 2 (Day 22) was not allowed.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Primary Efficacy Variable: The postvaccination geometric HI antibody titers against the two A- and the two B-strains were the primary outcome measures in this study.</p> <p>Secondary Efficacy Variables: The secondary measurement outcomes in this study were the prevaccination geometric mean HI titers against the two A- and the two B-strains; the pre- and postvaccination geometric mean VN titers for a subset of subjects; the seroconversion rates and GMFIs for HI and VN; and the pre- and postvaccination CMI values for a subset of subjects.</p>
17. Safety evaluation criteria	To assess safety and reactogenicity, the following assessments were made: solicited local and systemic reactions, overall inconvenience, serious unsolicited AEs and new chronic illnesses.
18. Statistical methods	<p>A sample size of 1540 subjects vaccinated with QIV and two times 220 subjects vaccinated with TIV secured an overall statistical power of >95% to demonstrate the non inferiority of QIV to TIV with respect to the immunogenicity against the shared strains. Log-transformed HI titres were compared between the groups by means of analysis of variance (ANOVA). Non-inferiority of QIV to TIV could be concluded if all four two-sided 95% confidence intervals (CIs) for the geometric mean ratios (GMRs) would fall below the predefined non-inferiority margin of 1.5. The non inferiority margin of 1.5 was set in accordance with current regulatory guidance.</p> <p>Superiority of QIV over TIV (with regard to inducing higher immune responses) was investigated using the ANOVA model described above. Superiority could be concluded if the two-sided 95% CI fell below 1.</p>

19. Demographic characteristics of studied population (gender, age, race, etc.)	<p>The majority of subjects were white (99.5%). A total of 859 subjects (43.4%) were males and 1,121 subjects (56.6%) were females. The mean (SD) age at screening was 55.7 (17.7) years.</p> <p>The proportion of adult and elderly subjects was similar in each vaccination group.</p>																																		
20. Efficacy results	<p>Noninferiority of Shared Strains</p> <p>The non-inferiority of QIV to TIV with respect to the induced immunogenicity against the shared strain was tested by comparing the postvaccination geometric means of the HI titers against these strains between the quadrivalent formulation and the trivalent formulations (see table below).</p> <table border="1" data-bbox="550 761 1404 1332"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strain</th> <th colspan="2">QIV</th> <th colspan="2">TIV^a</th> <th rowspan="2">TIV^a/QIV Adjusted GMR (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>GMT</th> <th>N</th> <th>GMT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A(H1N1)</td> <td>1511</td> <td>186.6</td> <td>433</td> <td>220.9</td> <td>1.18 (1.023, 1.370)</td> </tr> <tr> <td>A(H3N2)</td> <td>1524</td> <td>393.1</td> <td>436</td> <td>413.5</td> <td>1.06 (0.928, 1.213)</td> </tr> <tr> <td>B-Victoria</td> <td>1521</td> <td>QIV 152.9</td> <td>215</td> <td>TIV_(Vic) 142.0</td> <td>TIV_(Vic)/QIV 0.88 (0.726, 1.071)</td> </tr> <tr> <td>B-Yamagata</td> <td>1520</td> <td>QIV 102.1</td> <td>215</td> <td>TIV_(Yam) 86.1</td> <td>TIV_(Yam)/QIV 0.82 (0.677, 0.998)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; HI = hemagglutinin inhibition; N = number of subjects with nonmissing data; QIV = quadrivalent influenza vaccine; TIV = trivalent influenza vaccine; Vic = Victoria; Yam = Yamagata. ^a HI titer data of the two trivalent formulations were pooled for the two A-strains.</p> <p>For all four strains, the upper limit of the 95% CI for the HI geometric mean ratio (GMR; TIV versus QIV) fell below the predefined noninferiority margin of 1.5, meaning that the noninferiority of QIV to TIV was demonstrated.</p> <p>Superiority of Alternate Strains</p> <p>For both B-strain lineages, the HI GMT of the TIV group was less than half of the GMT in the QIV group: 64.1 versus 153.1 (B-Victoria lineage) and 47.2 versus 101.9 (B-Yamagata lineage). Both differences were statistically significant (P < 0.0001, both comparisons). Thus, the HI antibody responses elicited by the B-strain antigens were superior to the antibody responses elicited by</p>	Strain	QIV		TIV ^a		TIV ^a /QIV Adjusted GMR (95% CI)	N	GMT	N	GMT	A(H1N1)	1511	186.6	433	220.9	1.18 (1.023, 1.370)	A(H3N2)	1524	393.1	436	413.5	1.06 (0.928, 1.213)	B-Victoria	1521	QIV 152.9	215	TIV _(Vic) 142.0	TIV _(Vic) /QIV 0.88 (0.726, 1.071)	B-Yamagata	1520	QIV 102.1	215	TIV _(Yam) 86.1	TIV _(Yam) /QIV 0.82 (0.677, 0.998)
Strain	QIV		TIV ^a		TIV ^a /QIV Adjusted GMR (95% CI)																														
	N	GMT	N	GMT																															
A(H1N1)	1511	186.6	433	220.9	1.18 (1.023, 1.370)																														
A(H3N2)	1524	393.1	436	413.5	1.06 (0.928, 1.213)																														
B-Victoria	1521	QIV 152.9	215	TIV _(Vic) 142.0	TIV _(Vic) /QIV 0.88 (0.726, 1.071)																														
B-Yamagata	1520	QIV 102.1	215	TIV _(Yam) 86.1	TIV _(Yam) /QIV 0.82 (0.677, 0.998)																														

	cross-reactivity antigens of the alternate B-strain lineages (see table below).						
	Strain	QIV		TIV		TIV/QIV	
		N	GMT	N	GMT	Adjusted GMR (95% CI)	P value
	B-Victoria	1526	153.1	218	64.1	0.41 (0.334, 0.493)	< 0.0001
	B-Yamagata	1525	101.9	220	47.2	0.45 (0.374, 0.552)	< 0.0001
	Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titer; N = number of subjects with nonmissing data; QIV = quadrivalent influenza vaccine; TIV = trivalent influenza vaccine; Vic = Victoria; Yam = Yamagata.						
21. Safety results	Results of this study demonstrate that the additional B-strain in QIV did not compromise safety compared to TIV. Reporting rates of unsolicited AEs were low and similar between the vaccine groups up to Day 22 and none of the reported SAEs or NCIs during the long-term follow-up period had a reasonable possibility for a causal relationship with the study vaccine. Local and systemic reactogenicity profiles were also similar between vaccine groups; the majority of reactions were mild or moderate in severity and lasted for 1-3 days. These data are consistent with the results of a meta-analysis of five randomised clinical trials, demonstrating that there was no significant difference between QIV and TIV in terms of the frequency of aggregated local and systemic AEs within 7 days post-vaccination.						
22. Conclusion	<p><i>Overall conclusions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The immune response (postvaccination HI titers) of all strains contained in QIV was noninferior to the same strains in the TIVs, i.e., no immuno-interference with existing strains. • Superior immune responses (postvaccination HI titers) were demonstrated for each of the B-strain lineages in QIV when compared with the TIVs with the alternate B-strain lineage. • The derived HI serological parameters for each of the strains in QIV showed levels higher than the criteria that have been defined by the CHMP for a satisfactory immune response to influenza vaccination, both for adult and elderly subjects. 						

	<ul style="list-style-type: none"> • Virus neutralization data were in line with HI data, confirming that the immune response induces functional antibodies. • The presence of a second B-strain in QIV leaves the reactogenicity and overall safety profiles comparable with those of TIV. <p>Study INFQ3001 did not reveal any safety concern. The profiles between QIV and TIV, based on local and systemic reactions as well as short-term and long-term AE data, were comparable. Therefore, it is deemed justified to bridge safety data from TIV to QIV, i.e., the safety profile of TIV can be considered supportive to the safety profile of QIV. Thus, the safety of this product is supported by the previously conducted clinical studies with the marketed trivalent influenza vaccine Influxac®.</p> <p>The overall risk benefit analysis is positive.</p>
--	--

Applicant (marketing authorisation holder)



 E.R.M. Geuns, MSc, PharmD
 Director Regulatory Affairs
 Abbott Biologicals B.V.

