

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	<i>ПНЕВМОСИЛ/PNEUMOSIL Вакцина для профілактики пневмококової інфекції, полісахаридна, кон'югована (10-валентна, адсорбована)</i>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє): медичний імунобіологічний препарат; Нова діюча речовина</i>
2) проведені дослідження	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p><i>Новозеландські білі кролі були імунізовані 3-ма дозами досліджуваної вакцини і референтної кон'югованої вакцини «Превенар13®» (ліцензований компаратор).</i></p> <p><i>Для трьох внутрішньом'язових ін'єкцій кролям з інтервалом у 2 тижні при одноразовій дозі/ін'єкції для людини використовували три серії одноступової та багаторазової вакцини проти PCV10 S11L та ліцензованого компаратора. Кожна група складалася з 4 кролів/статей у кожному дослідженні.</i></p> <p><i>Сироватки тварин, яким вводили вакцини S11L PCV10 або «Превенар13®», відбирали до (перед вакцинацією) та через 2 тижні після 1-ї, 2-ї та/або 3-ї ін'єкції (14-й, 28-й та/або 42-й день відповідно). Усі зразки сироватки було обстежено на імуногенність за наступними параметрами:</i></p> <p><i>А) Загальні титри IgG: методом мультиплексного серологічного аналізу для оцінки загального IgG щодо різних пневмококових серотипів та CRM197.</i></p> <p><i>Б) Титри функціональних антитіл: з метою оцінки титрів функціональних антитіл було проведено аналіз опсонофагоцитуючої активності (ОФА) проти вакцинних серотипів.</i></p> <p><i>Також в кожній групі тварин визначалися геометричні середні титри (ГСТ) специфічних антитіл до різних серотипів і 95% довірчі інтервали.</i></p> <p><i>Було виявлено, що у сироватках вакцинованих тварин в порівнянні з титрами до вакцинації спостерігалось значне збільшення титрів загальних специфічних до серотипів антитіл, а також титрів функціональних антитіл проти всіх пневмококових серотипів, що входять до складу ПКВ10 СІПЛ (PCV10 S11L). Зафіксовано значне збільшення як загальних титрів IgG, так і титрів ОФА після 2-ї ін'єкції (1-й бустер) порівняно аналогічних показників після 1-ї ін'єкції, що свідчило про бустер-ефект. Після 3-ї дози загальні титри IgG, як і титри ОФА проти всіх серотипів, порівняно з аналогічними показниками після 2-ї дози, або залишалися на попередньому рівні, або збільшувалися. Обидва методи аналізу показали, що кон'югована вакцина здатна індукувати у кролів Т-залежні антипневмококові полісахарид-специфічні IgG та функціональні антитіла проти всіх вакцинних серотипів. Титри антитіл у випадку всіх трьох серій</i></p>

	<p>однодозової і багатодозової форми ПКВ10 СІПЛ (PCV10 SIIЛ) були порівнюваними до «Превенар13®» і за титрами IgG, і за титрами ОФА. Титри анти-CRM197 IgG були також порівняними з аналогічним показником «Превенар13®». По три серії однодозової і багатодозової форми вакцини аналізувалися через 1 рік після їх виробництва, титри IgG і титри ОФА були порівняними з вихідним титром, що був досягнутий на момент виробництва вакцини шляхом 3-дозової схеми імунізації.</p> <p>Дані з імунногенності у кролів слугують як підтвердження фізико-хімічної характеристики продукту. Результати щодо загальної імунногенності ПКВ10 СІПЛ (PCV10 SIIЛ) свідчать про Т-залежну імунну відповідь проти кон'югованих полісахаридів усіх вакцинних серотипів, що входять до складу вакцини, та порівнянність досліджуваної вакцини з ліцензованим компаратором «Превенар13®» в плані імунногенного потенціалу.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	<p>Досліджень вторинної фармакодинаміки Вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (адсорбованої) не проводилось, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень вакцин, такі дослідження не є обов'язковими при проведенні доклінічних досліджень вакцин [WHO guidelines on non-clinical evaluation of vaccines, 2005].</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Дослідження було проведено в рамках дослідження токсичності при повторному введенні. Досліджувана вакцина вводилась внутрішньом'язово або підшкірно двом видам дослідних тварин (щуром та кролям) у дозі 0,5 мл/тварина.</p> <p>У жодної тварини як в контрольній групі, так і в групі досліджуваного препарату значних змін з боку системи крові і біохімічних показників сироватки крові не виявлено, суттєвих змін в макроскопічних та гістопатологічних показниках також не виявлено.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Не проводились, оскільки ніякі нові ад'юванти не використовувались. Це відповідає настановам ВООЗ з доклінічної оцінки вакцин.</p>
3. Фармакокінетика:	<p>Фармакокінетичні дослідження не проводились, оскільки у складі вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не використовується новий ад'ювант. Це відповідає рекомендаціям ВООЗ з доклінічної оцінки вакцин.</p>
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	<p>Для оцінки імунногенності застосовувалися внутрішні кваліфіковані методи аналізу титрів IgG і ОФА.</p> <p>В розробці вакцини не застосовувались нові ад'юванти чи способи введення, тому дослідження фармакокінетики вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої</p>

	<i>(10-валентної, адсорбованої) не проводилися [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</i>
2) всмоктування	<i>В розробці вакцини не застосовувались нові ад'юванти чи способи введення, тому дослідження всмоктування вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилися [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</i>
3) розподіл	<i>В розробці вакцини не застосовувались новий склад, нові ад'юванти чи способи введення, тому дослідження розподілу вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилися [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</i>
4) метаболізм	<i>В розробці вакцини не застосовувались новий склад, нові ад'юванти чи способи введення, тому дослідження метаболізму вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилися [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</i>
5) виведення	<i>В розробці вакцини не застосовувались новий склад, нові ад'юванти чи способи введення, тому дослідження виведення вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилися [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</i>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<i>В розробці вакцини не застосовувались новий склад, нові ад'юванти чи способи введення, тому дослідження фармакокінетичної взаємодії вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) з іншими лікарськими засобами не проводилися [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</i>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<i>В розробці вакцини не застосовувались новий склад, нові ад'юванти чи способи введення, тому ніякі інші фармакокінетичні дослідження вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилися [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</i>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<i>Загалом було проведено 4 доклінічні дослідження токсичності ПКВ 10В (PCV 10V); дослідження проводилися на щурах лінії Sprague-Dawley і новозеландських білих кролях шляхом введення разової дози внутрішньом'язово або підшкірно. Всього: Щури Sprague Dawley із 60 самців та 60 самок були випадковим чином розділені на 12 груп, і кожна група в експерименті складалася з 5 щурів/стать; і новозеландські білі кролики з 48 самців та 48 самок були випадковим чином розділені на 12 груп. Кожна група складалася з 4 самців та 4 самки кроликів.</i>

	<p>Загалом:</p> <p>- щури лінії <i>Sprague-Dawley</i> із 60 самців і 60 самок були випадковим чином розподілені на 12 груп, і кожна група в експерименті складалася з 5 щурів/стать;</p> <p>- новозеландські білі кролі із 48 самців та 48 самок були випадковим чином розподілені на 12 груп, кожна група складалася з 4 самців та 4 самок.</p> <p>За кожною групою щурів і кролів спостерігали протягом 14 днів.</p> <p>Результати дослідження показали, що внутрішньом'язове та підшкірне введення однієї дози (буфер, ад'ювант, референтна речовина IX та пневмококова кон'югована вакцина-I, тобто IX, 10X та 20X) щурам лінії <i>Sprague Dawley</i> та новозеландським білим кролям у дозі (0,5 мл/щур/кролик) не спричинило смертності та несприятливого впливу на стан здоров'я, ріст та споживання їжі щурів/кролів будь-якої статі. Лікування у обох статей не впливало на гематологічні показники та параметри згортання крові.</p> <p>При розтині макроскопічних уражень не спостерігалось та не виявляло жодного ураження в місцях ін'єкцій у жодного з щурів/кролів. Мікроскопічно мінімальний та легкий ступінь хронічного запалення спостерігався у групах, що отримували контроль (ад'ювант), досліджуваний зразок (пневмококова кон'югована вакцина-I) та референтна речовина («Превенар 13®»). Хронічне запалення в місці ін'єкції вважалося місцевою реакцією у відповідь на ад'ювант та ад'ювант у складі вакцини, а не пов'язане з прямою дією вакцини.</p> <p>З огляду на вищевикладені результати спостережуване явище (хронічне запалення в місці ін'єкції) було подібним у щурів/кролів в групі ад'юванта, «Превенар13®» та пневмококової кон'югованої вакцини-I, і в експериментальних умовах при внутрішньом'язовому та підшкірному введенні не викликало побічних реакцій ні у щурів лінії <i>Sprague-Dawley</i>, ні у новозеландських білих кролів навіть при дозі, що була в 20 разів більшою за дозу для людини.</p>
<p>2) токсичність у разі повторних введень</p>	<p>Загалом було проведено 3 доклінічні дослідження токсичності ПКВ 10В (PCV 10V) при повторному введенні; дослідження проводилися на щурах лінії <i>Sprague-Dawley</i> або новозеландських білих кролях:</p> <p>- 43-денне (4 цикли) дослідження токсичності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої, 10-валентної при повторному введенні на новозеландських білих кролях. Вакцину (з тіомерсалом і без тіомерсалу), «Превенар13®» (референтна речовина) і ад'ювант вводили внутрішньом'язово групам кролів, по чотири особи кожної статі в групі, один раз на два тижні (4 цикли) протягом 43 днів (день 1, 15, 29 і 43) дозою 0,5 мл/кроль.</p>

Крім того, додаткові групи по два кролі кожної статі (групи досліджуваної речовини, групи референтної речовини та ад'ювантних контрольних груп) дали спостерігали протягом подальших 28 днів, для оцінки стійкості, зворотності або відтермінування проявів токсичних ефектів.

Кролів щодня оглядали на ознаки токсичності, захворюваності та смертності. Ретельне клінічне обстеження проводилося перед початком дослідження, щотижня протягом періоду введення речовин і періоду відновлення. Протягом періоду введення речовин шкіру тварин на ділянці введення ін'єкції обстежували для виявлення місцевих реакцій.

Серед кролів, які отримували вакцину, протягом дослідження не було зафіксовано жодного летального випадку серед тварин в групі досліджуваної речовини, в групі референтної речовини та в контрольній групі ні протягом періоду введення речовин, ні протягом періоду відновлення.

Так само ані в період введення речовин, ані в період відновлення в жодній із груп відхилень в клінічних показниках не було зафіксовано. Під час клінічних обстежень місцевих реакцій в місці ін'єкції не виявлено в жодній із груп ані в період введення речовин, ані в період відновлення.

Отримані результати свідчать, що вакцина для профілактики пневмококової інфекції полісахаридна, кон'югована, 10-валентна після внутрішньом'язового введення чотирьох ін'єкцій (день 1, 15, 29 і 43) у дозі 0,5 мл/тварина не викликала видимих ознак токсичності у кролів, за винятком місцевої реакції в місці ін'єкції, що в групі досліджуваної речовини була порівняною з аналогічною реакцією в контрольній групі та групі референтної речовини. Тяжкість реакцій в місці ін'єкції зменшувалась з часом, що свідчить на зворотність таких реакцій і відновлення до нормального стану на 72 день.

- Дослідження токсичності пневмококової кон'югованої вакцини-I при повторному внутрішньом'язовому введенні (5 циклів) на щурах лінії Sprague-Dawley з 4-тижневим періодом відновлення та імуногенністю. Дане дослідження проводилося з метою оцінки системного токсичного потенціалу вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої, 10-валентної (пневмококова кон'югована вакцина-I) при введенні 5 внутрішньом'язових ін'єкцій (раз на два тижні) щурам лінії Sprague-Dawley. Це дослідження мало на меті надати інформацію про основні токсичні ефекти, органи-мішені та оцінку "Рівня побічних ефектів, що не спостерігаються (NOAEL)", а також зворотність спостережуваних змін, якщо такі є, після припинення введення вакцини. Аналіз імуногенності проводили з метою оцінки рівнів впливу вакцини.

Загалом 85 самців та 85 самок були випадковим чином розподілені у шість груп. Кожна основна група складалася з 10 щурів/стать, тоді як групи відновлення склалися з 5 щурів/стать/група.

Щурам у відповідних групах внутрішньом'язово вводили буфер, ад'ювант і «Превенар13®» в об'ємі разової дози для людини, а пневмококові вакцини – в об'ємі разової дози для людини, дозою в 10 і дозою в 20 разів більшою за разову дозу для людини. Кожному щуру у дослідженні вводили фіксований об'єм 0,5 мл/щур вводили у двох ділянках (тобто по 0,25 мл/ділянка). Контрольну речовину та досліджувану речовину не вводили групам відновлення протягом 4 тижнів після введення останньої (5-ї) ін'єкції.

Внутрішньом'язове введення (5 циклів) буферу, ад'юванту, «Превенар13®» (1 разова доза для людини) та вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої, 10-валентної при всіх рівнях доз (1, 10 та 20 разів дози для людини) на жодному рівні дози не викликало захворюваності, проявів клінічних ознак, змін в клінічних показниках, змін в споживанні їжі ані у самців, ні у самок.

Значні зміни диференціальних показників (лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів та лімфоцитів), що спостерігалися протягом періоду введення речовин, спостерігалася і в кінці 28-денного періоду відновлення.

Концентрація фібриногену у плазмі крові була значно вищою у всіх досліджуваних самок в усіх групах – і в групах досліджуваної речовини, і в групі референтної речовини, але цей показник повернувся до вихідних

Мінімальне підвищення рівня лейкоцитів спостерігалася у самців в усіх групах досліджуваної речовини. Знижений рівень альбуміну, підвищений рівень глобуліну і понижене співвідношення А/Г спостерігалися у особин обох статей в усіх групах досліджуваної і референтної речовини.

Підвищення рівня глобуліну спостерігалася у самок в групах G5 і G6 в кінці періоду відновлення зі зниженням співвідношення А/Г у особин обох статей в усіх групах досліджуваної речовини.

При загальному обстеженні місць ін'єкцій було виявлено присутність білих цяток.

При мікроскопічному аналізі ці ураження було підтверджено як хронічне активне запалення в місці ін'єкції. В системних органах тварин в групах досліджуваної речовини ніяких мікроскопічних змін не виявлено.

В групах відновлення реакція запалення (хронічне запалення легкого та середнього ступеню тяжкості) була подібною до тієї, що спостерігалася в контрольній групі (G2R) і в групах досліджуваної речовини (G4R, G5R і G6R).

Підсумовуючи: зміни, що спостерігалися протягом періоду введення речовин, були реверсивними, за винятком показників біохімічного аналізу крові

(підвищений рівень глобуліну у самок в групах G5 і G6, знижене співвідношення А/Г у особин обох статей в усіх групах досліджуваної речовини) з мінімальним діапазоном варіацій у самців і у самок. Реакція запалення (легкого та середнього ступеню тяжкості) в контрольній групі (G2R) і в групах досліджуваної речовини (G4R, G5R і G6R) носила подібний характер і у особин обох статей спостерігалася навіть після закінчення 28-денного періоду відновлення. Тваринам з контрольної групи і групи досліджуваної речовини було потрібно більше, ніж 28 днів для відновлення і повернення в норму. Проте, спостережувані реакції запалення/зміни вважаються очікуваними наслідками імунної реакції на введення референтної речовини та/або досліджуваної речовини.

З огляду на отримані результати є очевидним те, що спостережувані явища (хронічне запалення в місці ін'єкції / зміни в клінічних показниках аналізу крові) в групі «Превенар13®» (1 доза для людини) були подібними до тих, що спостерігалися в групі досліджуваної речовини ПКВ-І (доза в 20 разів більша за дозу для людини). До того ж, в умовах дослідження при дозі в 20 разів більшій за дозу для людини ПКВ-І при повторному внутрішньом'язовому введенні (5 циклів) у щурів лінії Sprague-Dawley ніяких побічних реакцій не викликала.

- Дослідження токсичності пневмококової кон'югованої вакцини-І при повторному внутрішньом'язовому введенні (5 циклів) на новозеландських білих кролях з періодом відновлення та імуногенністю. Дане дослідження проводилося з метою оцінки токсичного потенціалу вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої, 10-валентної після внутрішньом'язових ін'єкцій новозеландським білим кролям.

Загалом 34 самці та 34 самки рандомно розподілили в шість основних груп. Кожна основна група складалася із 4 самців і 4 самок. Груп відновлення було 5, по 2 самці і по 2 самки в групі.

Кролям в групах негативного контролю і в групах відновлення з негативним контролем вводили по 0,5 мл буферу. Кролям в контрольних групах і в групах відновлення вводили по 0,5 мл ад'юванта. В групі референтної речовини кролям вводили по 0,5 мл «Превенар13®». В групах досліджуваної речовини вводили по 0,5 мл ПКВ в об'ємі 1-ї, 10-ти і 20-ти доз для людини відповідно.

В групах досліджуваної речовини, референтної речовини та ад'юванта ані протягом періоду введення речовин, ані протягом періоду відновлення жодних летальних випадків не спостерігалось.

Ані в період введення речовин, ані в період відновлення в жодній із груп відхилень в клінічних показниках не спостерігалось. Під час клінічних обстежень

	<p>місцевих реакцій в місці ін'єкції не виявлено в жодній із груп ані в період введення речовин, ані в період відновлення.</p> <p>Єдиним явищем, що спостерігалось майже в усіх тварин в групі ПКВ-І, «Превенар13®» і ад'юванта, було почервоніння в місці ін'єкції, яке повністю зникало протягом 28 днів після введення останньої ін'єкції.</p> <p>До того ж, в умовах дослідження при дозі в 20 разів більшій за дозу для людини ПКВ-І при повторному внутрішньом'язовому введенні (5 циклів) у новозеландських білих кролів ніяких побічних реакцій не викликало.</p> <p>При розтині ні у щурів, ні у кролів макроскопічних пошкоджень в місці ін'єкції не виявлено.</p> <p>Внутрішньом'язове введення (5 циклів) буфера, ад'юванта, референтної речовини (1 доза для людини) і ПКВ-І (дозою 1, 10 і 20 разів дози для людини) ані у щурів, ані у кролів не викликало летальних наслідків та клінічних ознак, і не впливало на ріст і споживання їжі ні у самців, ні у самок.</p> <p>Мікроскопічних уражень в системних органах не спостерігалось.</p> <p>З огляду на отримані результати є очевидним те, що спостережуване явище (хронічне запалення в місці ін'єкції) у щурів/кролів в групах буфера, ад'юванта, «Превенар13®» (1 доза для людини) носило однаковий характер, а ПКВ-І на всіх рівнях дози (1, 10 і 20 доз для людини) в умовах дослідження, навіть при дозі в 20 разів більшій за дозу для людини, при повторному внутрішньом'язовому введенні у щурів лінії Sprague-Dawley і у новозеландських білих кролів ніяких побічних реакцій не викликала.</p>
<p>3) генотоксичність: in vitro</p>	<p>Дослідження генотоксичності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилось, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</p>
<p>in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)</p>	<p>Дослідження генотоксичності in vivo вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилось, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</p>
<p>4) канцерогенність:</p>	<p>Дослідження канцерогенності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилось, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</p>

довгострокові дослідження	Довгострокові дослідження канцерогенності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводилось, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Короткострокові дослідження та середньої тривалості дослідження канцерогенності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводились, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].
додаткові дослідження	Додаткові дослідження канцерогенності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводились, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>43-денне (4 цикли) дослідження токсичності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої, 10-валентної при повторному введенні на новозеландських білих кролях. Вакцину (із тіомерсалом і без тіомерсалу), «Превенар13[®]» (референтна речовина) і ад'ювант вводили внутрішньом'язово групам кролів, по чотири особи кожної статі в групі, один раз на два тижні (4 цикли) протягом 43 днів (день 1, 15, 29 і 43) у дозі 0,5 мл/кроль.</p> <p>Було сформовано додаткові групи, по два самці в кожній, для дослідження репродуктивних параметрів. Цим додатковим групам вводили ті ж речовини, що й іншим піддослідним тваринам, але вони слугували лише для оцінки конкретних чоловічих репродуктивних параметрів.</p> <p>У кролів в групах для аналізу репродуктивних параметрів, яким вводили досліджувану речовину, референтну речовину і ад'ювант, ніякого впливу на такі параметри, як рухливість та морфологія сперматозоїдів, не спостерігалось.</p>
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження впливу на фертильність та ранній ембріональний розвиток вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводились, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].

ембріотоксичність	Дослідження ембріотоксичності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводились, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].
пренатальна і постнатальна токсичність	Дослідження пренатальної та постнатальної токсичності вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводились, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження, при яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється ефект затримки впливу, не проводились.
6) місцева переносимість	<p>Це дослідження було проведено в рамках досліджень токсичності з повторним введенням. Досліджувана речовина вводилась внутрішньом'язово:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 43-денне дослідження (всього 4 ін'єкції: день 1, 15, 29 та 43) на 16 кролях (самцях і самках) у дозі 0,5 мл/тварина. • 4-тижневе дослідження (всього 5 ін'єкцій) на 85 щурах (самцях і самках) у дозі 0,5 мл/тварина. • дослідження за схемою один раз на два тижні (всього 5 ін'єкцій) на 48 щурах (самцях і самках) у дозі 0,5 мл/тварина. <p>Таким чином, встановлено, що у вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) відсутня місцевоподразнююча дія.</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	
антигенність (утворення антитіл)	<p>Це дослідження було проведено в рамках досліджень токсичності.</p> <p>Дослідження з повторним введення було проведено для оцінки безпеки вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) на щурах та кролях. Досліджувана речовина вводилась внутрішньом'язово:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 43-денне дослідження (всього 4 ін'єкції: день 1, 15, 29 та 43) на 16 кролях (самцях і самках) у дозі 0,5 мл/тварина. • 4-тижневе дослідження (всього 5 ін'єкцій) на 85 щурах (самцях і самках) у дозі 0,5 мл/тварина.

	<ul style="list-style-type: none"> • дослідження за схемою один раз на два тижні (всього 5 ін'єкцій) на 48 щурах (самцях і самках) у дозі 0,5 мл/тварина. <p>Результати дослідження показали, що вакцина для профілактики пневмококової інфекції полісахаридна, кон'югована (10-валентна, адсорбована) здатна викликати утворення специфічних антитіл проти полісахаридних пневмококів усіх серотипів, що входять до складу вакцини.</p>
імунотоксичність	<p>У рамках дослідження токсичності з введення разової дози, що було проведене на новозеландських білих кролях, у дослідних тварин видаляли тимус для гістопатологічних досліджень. Тваринам вводили фіксований об'єм (0,5 мл/тварина), що містить дозу, яка в 1, 10 та 20 разів була вища за дозу для людини. При введенні досліджуваної вакцини, протягом 14 днів спостереження не виявлено ознак токсичної дії на тимус, що свідчить про те що, імунотоксична дія досліджуваної вакцини є малоймовірною.</p> <p>Також у рамках дослідження первинної фармакодинаміки проводили аналіз опсонофагоцитуючої активності (ОФА), досліджувана речовина вводилась внутрішньом'язово новозеландським білим кролям, спостереження тривало 42 доби. Було виявлено, що в сироватках вакцинованих тварин спостерігалось значне збільшення як загального титру IgG, так і титрів ОФА після 2-ї ін'єкції, що свідчить про її виражену імуногенну дію.</p>
дослідження механізмів дії	<p>Додаткові дослідження механізмів дії вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) не проводились, оскільки згідно з настановою ВООЗ про проведення доклінічних досліджень вакцини такі дослідження не є обов'язковими [WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005].</p>
лікарська залежність	
токсичність метаболітів	
токсичність домішок	<p>Виробник – СЕРУМ ІНСТИТУТ ІНДІЇ ПВТ. ЛТД здійснює повний цикл виробництва вакцини для профілактики пневмококової інфекції полісахаридної, кон'югованої (10-валентної, адсорбованої), починаючи від вирощування культур бактеріальних клітин і завершуючи виробництвом готової вакцини. На етапі виробництва моновалентних компонентів вакцини in bulk контроль якості відбувається на кожній із 33 стадій виробництва. Методи контролю якості включають: визначення оптичної густини за довжини 590 нм (OD₅₉₀), рН, чистоти культури, мікроскопічні дослідження, визначення електричної провідності, мікробної контамінації, вмісту полісахаридів, білку, нуклеїнових кислот, молекулярної маси, перевірку цілісності фільтрів, дослідження мікробної</p>

	<p>контамінації, високоефективну ексклюзивну хроматографію.</p> <p>Наступним етапом виробництва вакцини є кон'югація окремих компонентів (монокомпонентів) із специфічним білком бактеріального походження – CRM197. Очищені полісахариди кожного із 10 серотипів характеризують за допомогою ядерно-магнітної спектроскопії. Білок CRM197 аналізують за показниками чистоти, вмісту високомолекулярних домішок, вмісту специфічної домішки – рекомбінантної ДНК (рДНК) CRM197-продукуючого організму та вміст ендотоксинів. Чистота CRM197 визначається методом електрофорезу в поліакриламідному гелі (SDS-PAGE), вміст високомолекулярних домішок – методом високоефективної ексклюзивної хроматографії, рДНК CRM197 – методом ПЦР в реальному часі, ендотоксини – методом кінетичного турбідиметричного аналізу.</p> <p>Після кон'югації полісахаридів білком CRM197 утворені кон'югати аналізують методом високоефективної ексклюзивної хроматографії із застосуванням УФ-спектроскопії та детектору багатокутового розсіювання лазерного випромінювання.</p> <p>Таким чином, контроль якості на всіх етапах виробництва виключає вплив домішок чи контамінантів на профіль безпеки готового продукту. Зважаючи на викладене вище, дослідження токсичності домішок не проводилося.</p>
інше	
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>В підсумку, результати досліджень на щурах та кролях з разовим та повторним введеннями вакцини «ПНЕВМОСИЛ» показують, що вакцина добре переноситься, а видимі зміни, що «ПНЕВМОСИЛ» і вакцина для порівняння «Превенар13®» викликають, є радше наслідком їхньої фармакологічної активності, аніж побічною реакцією, оскільки такі зміни спостерігалися в усіх експериментальних групах, а не лише в групі досліджуваного препарату. Відсутність токсичності була тим фактором, що дозволило перейти до проведення досліджень Фази I на людях.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

ТОВ «Фарма Лайф», Україна



(підпис)

Н.А. Суходольська

ЗВІТ № 1

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<i>ПНЕВМОСИЛ/PNEUMOSIL Вакцина для профілактики пневмококової інфекції, полісахаридна, кон'югована (10-валентна, адсорбована)</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «ФАРМА ЛАЙФ», Україна</i>
3. Виробник	<i>Серум Інститут Індії Пвт. Лтд., Індія</i>
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє): медичний імунобіологічний препарат; Нова діюча речовина</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Фаза 1, проспективне, рандомізоване, порівняльне, з активним контролем, подвійне сліпе дослідження з оцінки безпеки та переносимості Вакцини пневмококової кон'югованої, 10-валентної, виробництва Serum Institute of India (SIIIPC10) за участі здорових дорослих індійців; PCV-10-001</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>з 18.06.2014 по 19.09.2014</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Індія</i>
9. Кількість досліджуваних	запланована: 46 фактична: 34
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Мета: Оцінка безпеки та переносимості Вакцини пневмококової кон'югованої, 10-валентної, виробництва Serum Institute of India (SIIIPC10) на здорових дорослих індійцях протягом 28 днів після вакцинації. Вторинні цілі: Оцінка безпеки та переносимості Вакцини пневмококової кон'югованої, 10-валентної, виробництва Serum Institute of India (SIIIPC10) у порівнянні з активним компаратором на здорових дорослих індійцях протягом 28 днів після вакцинації.</i>
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Прспективне, рандомізоване, порівняльне, подвійне сліпе дослідження з активним контролем за участі здорових дорослих індійців.</i>
12. Основні критерії включення	<i>Здорові дорослі індійці віком від 18 до 40 років (включно)</i>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>Вакцина пневмококова кон'югована, 10-валентна (SIIIPC10); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить сахариди для серотипів 1, 5, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, 7F, 6A по 2 мкг для кожного, і сахарид серотипу 6B – 4 мкг, кон'югований з білком-носієм (CRM197)</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>пневмококова полісахаридна вакцина, 23-валентна (Pneumovax® 23 (MSD Pharmaceuticals)); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить пневмококові серотипи 1, 2, 3, 4, 5, 6b, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F по 25 мкг для кожного</i>

15. Супутня терапія	<i>Не застосовано</i>
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Не застосовано</i>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><i>Для оцінки безпеки та переносимості застосування досліджуваної вакцини (SIILPCV10) визначали:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • частоту виникнення, ступінь тяжкості та взаємозв'язок побічних реакцій (місцевих та системних) із вакцинацією протягом 7-денного періоду спостереження після щеплення. • частоту виникнення та ступінь тяжкості непередбачуваних побічних реакцій, які, можуть бути пов'язані із введенням вакцини протягом 28-денного періоду спостереження після щеплення. • частоту виникнення, ступінь тяжкості та взаємозв'язок виникнення серйозних побічних реакцій із вакцинацією протягом усього періоду дослідження. • лабораторні показники, що стосуються безпеки (гематологічні, біохімічний аналіз крові, показник згортання), які мали клінічне значення та стосувались вакцинації.
18. Статистичні методи	<i>Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою програмного забезпечення SAS.</i>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<i>Здорові дорослі індійці (жінки та чоловіки) віком від 18 до 40 років (включно).</i>
20. Результати ефективності	<i>Не застосовано.</i>
21. Результати безпеки	<p><i>Первинні аналізи безпеки були оцінені для популяцій ITT (всі пацієнти, що пройшли рандомізацію / отримали не менше 1 дози препарату) та ATP (всі пацієнти, що отримали лікування строго у відповідності до протоколу). Оскільки кількість суб'єктів у популяціях ITT та ATP була однаковою – по 34 суб'єкти у кожній популяції, нижче обговорюються результати лише популяції ITT.</i></p> <p><i>30 з 34 пацієнтів, які отримали досліджувану вакцину, мали щонайменше одне очікуване побічне явище (місцеве або системне). Кількість суб'єктів, що мали щонайменше одне очікуване побічне явище, становила 17 осіб у групі Рнеитовах®23 проти 13 осіб у групі SIILPCV10. У 10 суб'єктів у групі Рнеитовах®23 спостерігалися очікувані побічні явища 2 ступеня порівняно з 6 суб'єктами у групі SIILPCV10. 4 пацієнти в групі SIILPCV10 не мали очікуваних місцевих та системних побічних явищ.</i></p> <p><i>Кількість суб'єктів, що мали щонайменше одне очікуване місцеве побічне явище, становила 16 осіб у групі Рнеитовах®23 проти 13 осіб у групі SIILPCV10. Очікувані місцеві побічні явища, що спостерігались найчастіше – біль та чутливість у місці ін'єкції. Всі очікувані місцеві побічні явища, за винятком одного, були 1 або 2 ступеня тяжкості. У одного суб'єкта в групі SIILPCV10 спостерігалось одне побічне явище 3 ступеня, а саме біль. Загалом очікувані місцеві побічні явища 2 ступеня спостерігались у 10 суб'єктів у групі Рнеитовах®23</i></p>

порівняно з 6 суб'єктами у групі SII LPCV10. Більшість очікуваних місцевих побічних явищ виникли протягом перших 2 днів після вакцинації, а середня тривалість становила від 1 до 3 днів.

Кількість суб'єктів, що мали щонайменше одне очікуване системне побічне явище, становила 11 осіб у групі Rneitovax®23 проти 6 осіб у групі SII LPCV10. Очікувані системні побічні явища, що спостерігались найчастіше – головний біль та міалгія/артралгія. Більшість очікуваних системних побічних явищ були 1 ступеня тяжкості. Кількість суб'єктів із очікуваними системними побічними явищами 1 та 2 ступеня була подібною у двох групах лікування.

Один суб'єкт у групі Rneitovax®23 повідомив про очікувані системні побічні явища 3 ступеня, такі як підвищення температури тіла, головний біль та втома/загальне нездужання, які вважалися не пов'язаними із досліджуваною вакциною, та були віднесені до неочікуваних побічних явищ інфекції верхніх дихальних шляхів. Більшість очікуваних системних побічних явищ виникли протягом перших 3 днів після вакцинації, а середня тривалість становила від 1 до 3,5 днів.

Переважаюча частина випадків реактогенності була низького ступеню (1 і 2) та місцевою за своєю природою. Протягом перших 7 днів не повідомлялося про очікувану місцеву або очікувану системну реактогенність 4 ступеня. Частота неочікуваних побічних явищ була аналогічною в обох групах лікування (9 проти 10 неочікуваних побічних явищ у групах Rneitovax®23 та SII LPCV10 відповідно), і по 7 суб'єктів у кожній групі мали щонайменше одне неочікуване побічне явище. Найчастішими неочікуваними побічними явищами, про які повідомлялося, були риніт та назофарингіт. Всі неочікувані побічні явища, за винятком одного, були 1 ступеня тяжкості; один суб'єкт у групі Rneitovax®23 мав інфекцію верхніх дихальних шляхів 2 ступеня. Дослідник вважав всі неочікувані побічні явища, крім 2, не пов'язаними з досліджуваною вакциною. У одного суб'єкта з кожної групи після вакцинації була парестезія руки, в яку було введено ін'єкцію, першого ступеня, яка зникла самостійно в той самий день.

Всі випадки були 1 ступеня тяжкості, за винятком 2, що не були клінічно значущими відхиленнями лабораторних показників від норми. 2 суб'єктів у групі Rneitovax®23 мали по одному відхиленню лабораторних показників від норми 2 ступеня (зниження рівня гемоглобіну та гіперкаліємія відповідно). Клінічно значущі відхилення лабораторних показників та показників життєдіяльності від норми, зареєстровані як неочікувані побічні явища, спостерігались окремо у 2 суб'єктів у групі Rneitovax®23: у одного суб'єкта спостерігалися аномальні клінічно значущі значення 1 ступеня щодо аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтранспептидази, які були зафіксовані як неочікуване побічне явище у вигляді підвищення рівня

	<p><i>печінкових ферментів (повторне тестування на 28-й день виявило нормальні показники); у іншого суб'єкта спостерігалися аномальні клінічно значущі значення 2 ступеня щодо частоти пульсу та температури тіла, які були включені до побічних явищ інфекції верхніх дихальних шляхів. Клінічно значущі відхилення, що виникли після початку лікування та були виявлені під час фізичного обстеження, були зафіксовані у 2 суб'єктів. 1 суб'єкт у групі Рнептовах®23 мав отоларингологічні прояви, що відповідали інфекції верхніх дихальних шляхів 2 ступеня, а один суб'єкт у групі SIILPCV10 мав біль у ротоглотці 1 ступеня. Дослідник не вважав жодні відхилення (клінічно значущі та незначущі) лабораторних показників життєдіяльності та виявлені під час фізичного обстеження пов'язаними з досліджуваною вакциною. Під час дослідження не виникали смертельні випадки, інші серйозні побічні явища або побічні явища, що призвели до виведення пацієнта з дослідження.</i></p> <p><i>Таким чином, результати безпеки показали, що Вакцина пневмококова кон'югована, 10-валентна, виробництва Serum Institute of India (SIILPCV10) є безпечною і добре переноситься здоровими дорослими індійцями. Частоти запитуваних побічних реакцій (місцевих та загальних), що спостерігалися у SIILPCV10 була нижчою порівняно з Рнептовах®23.</i></p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>Дане клінічне випробування показало, що лікарський засіб Вакцина пневмококова кон'югована, 10-валентна, виробництва Serum Institute of India (SIILPCV10) є безпечною та добре переноситься, а загальний профіль безпеки SIILPCV10 був подібним до профілю безпеки лікарського засобу Рнептовах®23 у здорових дорослих індійцях.</i></p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

ТОВ «Фарма Лайф», Україна



Н.А. Суходольська

ЗВІТ № 2

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<i>ПНЕВМОСИЛ/PNEUMOSIL Вакцина для профілактики пневмококової інфекції, полісахаридна, кон'югована (10-валентна, адсорбована)</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «ФАРМА ЛАЙФ», Україна</i>
3. Виробник	<i>Серум Інститут Індії Пвт. Лтд., Індія</i>
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє): медичний імунобіологічний препарат; Нова діюча речовина</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Фаза I/2, проспективне, одноцентрове, рандомізоване, з активним контролем, подвійне сліпе, дослідження з послідовним зниженням віку суб'єктів для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності Вакцини пневмококової полісахаридної кон'югованої (10-валентної, адсорбованої) (SIILPCV10) за участі здорових дорослих пацієнтів віком від 18 до 40 років, які раніше не отримували ПКВ, дітей віком від 12 до 15 місяців, яким було введено першу дозу ПКВ, та немовлят віком від 6 до 8 тижнів, які раніше не отримували ПКВ у Гамбії; VAC-017.</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза I/II</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>з 12.01.2015 по 28.11.2016</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Гамбія</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>запланована: 34 дорослих, 112 дітей, 200 немовлят фактична: 34 дорослих, 112 дітей, 200 немовлят та 98 немовлят (що отримали бустерну дозу)</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><i>Основні цілі</i></p> <p><i>Безпека:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Оцінка безпечності та переносимості SIILPCV10, що вводиться в режимі разової дози здоровим молодим дорослим пацієнтам, які раніше не отримували ПКВ, у Гамбії, та дітям, яким було введено першу дозу пневмококової кон'югованої вакцини (ПКВ), протягом 4 тижнів після вакцинації.</i> <i>• Оцінка безпечності та переносимості SIILPCV10, що вводиться у 3 дозах в рамках первинної серії здоровим немовлятам з Гамбії, які раніше не отримували ПКВ, при одночасному застосуванні з ліцензованими вакцинами, які на даний момент включені до програми імунізації в Гамбії (п'ятивалентна проти дифтерії, правця, кашлюка (цільноклітинний компонент), гепатиту В та гемофільної інфекції типу b [DTwP-НерВ-Hib], ОПВ [OPV], ротавірусна вакцина [Rotateq] [RV] та ІПВ [IPV]), протягом 12 тижнів після завершення вакцинації.</i> <p><i>Вторинні цілі</i></p> <p><i>Імуногенність:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Оцінка серотип-специфічної відповіді IgG для 10 серотипів, що входять до складу SIILPCV10 (всі суб'єкти), та в порівнянні з вакциною Prevenar 13 для 10 серотипів,</i>

	<p>що входять до складу <i>SIILPCV10</i> (діти та немовлята після 3-дозової первинної серії вакцинації).</p> <ul style="list-style-type: none"> Оцінка імунологічної відповіді на 5 компонентів п'ятивалентної вакцини (<i>DTwP-НерВ-НіВ</i>) після одночасного застосування з <i>SIILPCV10</i> та у порівнянні з одночасним застосуванням з вакциною <i>Prevenar 13</i> у здорових немовлят, які раніше не отримували ПКВ.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Проспективне, одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження з активним препаратом порівняння, з послідовним зниженням віку суб'єктів за участі здорових дорослих (18–40 років) з Гамбії, які раніше не отримували ПКВ, дітей (12–15 місяців), яким було введено першу дозу ПКВ, та немовлят (6–8 тижнів), які раніше не отримували ПКВ.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові дорослі віком від 18 до 40 років (включно), діти віком від 12 до 15 місяців (включно) або немовлята віком від 6 тижнів до 8 тижнів (включно) станом на день рандомізації (день 0). У дітей повинен бути виконаний графік РПІ, передбачений в Гамбії для немовлят, що включає щонайменше 3 щеплення вакцинами <i>Prevenar 13</i>, <i>DTwP-НерВ-НіВ</i> та <i>OPV</i>, а також 1 щеплення вакцинами проти кору та жовтої лихоманки. Немовлята повинні отримувати дози вакцин <i>Bacillus Calmette–Guérin</i> (БЦЖ), проти гепатиту В та ОПВ при народженні, але без додаткових вакцин. Дорослі та немовлята, які раніше були вакциновані проти <i>S. pneumoniae</i>, або суб'єкти, які мали в анамнезі інфекцію <i>S. pneumoniae</i>, підтверджену культурою зі стерильного середовища, були виключені.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>10-валентна пневмококова кон'югована вакцина (<i>SIILPCV10</i>); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить сахарид для серотипів 1, 5, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, 7F, 6A по 2 мкг для кожного, і сахарид серотипу 6B – 4 мкг, кон'югований з білком-носієм (<i>CRM197</i>); для суб'єктів – дорослих і дітей які отримали 3 дози з інтервалом 28 днів у первинній серії і 1 бустерна доза у віці 9 місяців для немовлят.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина (<i>Pneumovax® 23</i>; (<i>MSD Pharmaceuticals</i>)); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить пневмококові серотипи 1, 2, 3, 4, 5, 6b, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F по 25 мкг кожного; дорослим суб'єктам.</p> <p>13-валентна пневмококова кон'югована вакцина (<i>Prevenar 13®</i>; <i>Pfizer-Wyeth</i>); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить пневмококові серотипи 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F по 2,2 мкг кожного, і пневмококові серотипи 6B – 4,4 мкг, індивідуально кон'юговані з дифтерійним білком <i>CRM197</i>, нетоксичним варіантом дифтерійного токсину; для дітей які отримали 3 дози з інтервалом 28 днів у первинній серії вакцинації і 1 бустерна доза у віці 9 місяців для немовлят.</p>
15. Супутня терапія	<p>Не застосовано</p>

16. Критерії оцінки ефективності	<i>Не застосовано</i>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Імуногенність:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Імунна відповідь IgG, виміряна за допомогою ІФА, була оцінена для 10 серотипів, що містяться в SIILPCV10, на основі наступних аналізів: <ul style="list-style-type: none"> ○ Середнє геометричне концентрацій (СГК) IgG за 4 тижні після завершеної вакцинації (дорослі, діти, немовлята – первинна серія з 3 дозами). ○ Кратність зростання середнього геометричного значення (GMFR) СГК IgG відносно вихідного рівня до 4 тижнів після вакцинації дітей (SIILPCV10 у порівнянні з Prevenar 13). ○ Відсоток респондерів (суб'єктів з об'єктивною відповіддю на препарат) (IgG \geq 0,35 мкг/мл) через 4 тижні після завершення первинної схеми вакцинації у немовлят (SIILPCV10 у порівнянні з Prevenar 13).
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою програмного забезпечення SAS.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові дорослі віком від 18 до 40 років (включно), діти віком від 12 до 15 місяців (включно) та немовлята віком від 6 тижнів до 8 тижнів (включно) станом на день рандомізації (день 0). Частка немовлят чоловічої (49,5%) та жіночої (50,5%) статей, а також середній вік (стандартне відхилення – СВ) усіх немовлят становив 47,2 дня. Більшість дітей були жіночої статі (55,4%), а середній (СВ) вік становив 13,3 місяця. Більшість дорослих були чоловічої статі (76,5%), а середній (СВ) вік становив 25,9 років.
20. Результати ефективності	<p>Результати імуногенності: Було продемонстровано, що SIILPCV10 є імуногенним для всіх 10 серотипів, що входять до складу вакцини, у всіх 3-х вікових когортах, а у дітей та немовлят рівень відповідей на кожен серотип був аналогічним до відповідей, що спостерігалися в контрольній групі Prevenar 13. Відсоток немовлят, у яких концентрація IgG досягла 0,35 мкг/мл (референтна концентрація для оцінки ефективності вакцини проти інвазивної пневмококової інфекції, визначена ВООЗ), був суттєвим для всіх серотипів в обох групах лікування, при цьому показники гуморальної імунної відповіді становили 91% або вище у всіх випадках, за винятком серотипів 6А (79,0%) і 6В (89,0%) в групі SIILPCV10. Тоді як вони були загалом вищими в групі Prevenar 13, СГК IgG становили $>$ 1 мкг/мл для всіх 10 серотипів в обох групах лікування.</p> <p>Аналогічним чином, тоді як функціональна імунна відповідь на декілька серотипів (типи 6А, 7F, 9V та 19А) була вищою для групи Prevenar 13, як вимірюється за СГК за допомогою ОФА (і як показано на зворотних кумулятивних кривих розподілу, що розходяться), відсоток немовлят з функціональною відповіддю IgG (титр за ОФА \geq 1:8) був суттєвим для всіх серотипів в обох групах лікування і був чисельно вищим для групи SIILPCV10 для більшої кількості серотипів (4 проти 1). Невелика кількість суб'єктів з даними ОФА у всіх 3</p>

когортах обмежує можливі змістовні висновки з цих аналізів.

Prevenar 13, враховуючи невелику кількість суб'єктів, що отримали бустерну дозу, більш високі показники СГК на етапі включення в групі *SIILPCV10* та потенційну імунологічну перевагу бустерної дози вакцини (*Prevenar 13*), яка використовувалася для первинної вакцинації. Крім того, СГТ за ОФА були аналогічними у дітей, що отримали бустерну дозу *Prevenar 13*, і не було розбіжностей у зворотних кумулятивних кривих розподілу титрів за ОФА на користь *Prevenar 13*.

Результати додаткової фази з бустерною дозою для немовлят дослідження VAC 017 з бустерною дозою *SIILPCV10*:

- Припущення щодо імуногенності додаткової фази дослідження було підтверджене, оскільки бустерна доза *SIILPCV10* продукувала імунологічну відповідь, аналогічну до відповіді препарату *Prevenar 13*.

- Бустерна вакцинація препаратом *SIILPCV10* продемонструвала помітний бустерний ефект для всіх пневмококових серотипів, за винятком серотипу 5. Слід зазначити, що СГК IgG для серотипу 5 було значно вищим у групі *SIILPCV10* через 4 тижні після вакцинації 3 порівняно з групою *Prevenar 13*, а також що кратність зростання середнього геометричного значення (GMFR) від моменту до введення бустерної дози до 4 тижнів після бустерної вакцинації для серотипу 5 була значно вищою у групі *SIILPCV10* порівняно з групою *Prevenar 13*, а також що немає різниці в імунній відповіді на серотип 5 між групами лікування після бустерної вакцинації.

- СГК IgG для всіх пневмококових серотипів суттєво знизилися в період з 4 тижнів після вакцинації 3 до здійснення бустерної вакцинації як в групі *SIILPCV10*, так і в групі *Prevenar 13*.

- Концентрації IgG через 4 тижні після вакцинації 3 були значно нижчими в групі *SIILPCV10* порівняно з групою *Prevenar 13* для серотипів 6B, 7F, 9V та 19A. Однак, за винятком серотипів 5 та 14, концентрації IgG в усіх серотипах знижувалися швидше в групі *Prevenar 13*, ніж в групі *SIILPCV10*, так що відмінності між групами лікування, виражені у СГК IgG безпосередньо перед бустерною вакцинацією для серотипів, які були значно вищими після первинної серії, зменшувалися (серотипи 7F, 19A), більше не були значними (серотип 9V) або змінилися на користь групи *SIILPCV10* (серотип 6B).

- Група *SIILPCV10* мала відносно вищу GMFR в період з до бустерної вакцинації до 4 тижнів після бустерної вакцинації для серотипів 5 та 14, тоді як група *Prevenar 13* мала відносно вищу GMFR для серотипу 6B.

- Загалом, відмінності в СГК IgG між групами зменшувалися з плином часу в період з 4 тижнів після вакцинації 3 до моменту введення бустерної дози і ще більше знижувалися після бустерної вакцинації, зокрема для серотипів 6B, 7F, 9V та 23F.

	<p>У когорті дорослих СГК IgG та функціональні (СГТ за ОФА) імунні відповіді, як правило, були подібними через 4 тижні після введення разової дози SIIЛРСV10 або Рнеитовах 23. Послідовними винятками були серотипи 6А та 6В на користь SIIЛРСV10 та серотип 1 на користь Рнеитовах 23. Невелика кількість дорослих, що оцінюються, та очікувані високі рівні природним чином набутого імунітету обмежують можливі змістовні висновки з цих аналізів.</p> <p>На основі огляду показників серопротекції та СГК до компонентних антигенів (а також зворотних кумулятивних кривих розподілу рівнів IgG), це дослідження ранньої стадії не надає доказів, що введення SIIЛРСV10 перешкоджає імунній відповіді на будь-який компонент п'ятивалентної вакцини, коли ці вакцини вводяться одночасно в якості 3-дозової первинної серії немовлятам.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Результати щодо безпечності: Загалом вакцина SIIЛРСV10 добре переносилась у всіх 3 вікових когортах, значних сигналів щодо безпечності виявлено не було.</p> <p>Відмінності в місцевій або системній реактогенності між групами SIIЛРСV10 і Prevenar 13 були в основному незначними і спостерігалися лише після вакцинації 1 або 2. Крім того, явища, про які частіше повідомлялося після введення SIIЛРСV10 (сонливість та зниження апетиту), були тимчасовими та минали протягом 24–48 годин. За наявності, очікувані явища реактогенності були в основному легкої або помірної тяжкості у всіх когортах. У когорті немовлят частота очікуваних явищ реактогенності, як правило, залишалася стабільною (наприклад, чутливість в місці ін'єкції) або знижувалася (наприклад, гарячка) при повторному введенні SIIЛРСV10. Тоді як частота виникнення ущільнення/набряку збільшувалася при повторному введенні SIIЛРСV10, вона була вищою в групі Prevenar 13 після всіх 3 щеплень.</p> <p>У жодній когорті не було ПЯ, що виникли під час лікування (ПЯЛ), або важких ПЯЛ, а також відсутні тривожні тенденції у частоті виникнення будь-яких ПЯЛ будь-якого ступеня чи важких ПЯЛ, або важких ПЯЛ, пов'язаних з вакцинацією. Існував дисбаланс у серйозних випадках бронхіоліту в когорті немовлят (4 явища в групі SIIЛРСV10 та 1 явище в групі Prevenar 13), але не було дисбалансу в загальній кількості ПЯЛ – бронхіоліту для цієї або інших когорт. Єдиним важким ПЯЛ, зареєстрованим у більш ніж 1 суб'єкта, було 2 випадки бронхіоліту в групі немовлят SIIЛРСV10 та 2 випадки мікроцитарної анемії в групі дітей SIIЛРСV10.</p> <p>Немовлята в групі SIIЛРСV10 мали більше ПЯЛ; багато поширених ПЯЛ спостерігалися з більшою частотою в групі SIIЛРСV10. Різниця в частоті цих ПЯЛ між групами лікування перебувала в межах очікуваного діапазону для цього клінічного дослідження ранньої стадії.</p> <p>Єдиним ПЯЛ, пов'язаним з вакцинацією, зареєстрованим у більш ніж 1 суб'єкта, був легкий набряк місця вакцинації у</p>

	<p>немовлят (1,0% немовлят в групі SIIЛРСV10 та 6,0% немовлят в групі Prevenar 13) та легкий біль під пахвою у дорослих (6,0% дорослих в групах SIIЛРСV10 та Рнеитовах 23).</p> <p>У когортах дорослих або дітей не було помітних тенденцій від вихідного рівня до періоду після вакцинації за будь-якими лабораторними параметрами.</p> <p>Припущення щодо безпечності додаткової фази дослідження було підтверджене, оскільки SIIЛРСV10 добре переносився когортою немовлят, що отримували бустерну дозу, значних сигналів щодо безпечності виявлено не було.</p> <p>Явища реактогенності були загалом тимчасовими та легкої або помірної тяжкості. Між групами SIIЛРСV10 і Prevenar 13 не було значних відмінностей у частоті виникнення, тяжкості або тривалості явищ реактогенності.</p> <p>Найпоширенішими ПЯЛ ($\geq 5\%$ суб'єктів у будь-якій групі лікування) були інфекція верхніх дихальних шляхів, дерматит, діарея, імпетиго, пустульозний висип та підвищена температура; всі ці ПЯЛ були легкими. Що стосується порівнянь між групами, інфекція верхніх дихальних шляхів була більш поширеною в групі SIIЛРСV10, тоді як діарея була більш поширеною в групі Prevenar 13; однак, не було статистично значущих відмінностей між групами лікування у частках суб'єктів з ПЯЛ, оцінених окремо за типом побічного явища.</p> <p>ПЯЛ, пов'язані з вакцинацією, були рідкісними (2 в групі SIIЛРСV10 та 1 в групі Prevenar 13) і легкими за ступенем тяжкості.</p> <p>Суб'єкт-немовля у групі SIIЛРСV10 мав єдине СПЯ (важка малярія з важкою анемією), яке виникло в фазі бустерної вакцинації немовлят. Вважалося, що СПЯ не пов'язане з досліджуваною вакциною, і немовля одужало.</p> <p>Не було значних відмінностей в основних показниках життєдіяльності або фізичних показниках для будь-якої групи лікування після вакцинації.</p> <p>Незалежний комітет з моніторингу даних (НКМД) надав дозвіл на перехід до когорт дітей та немовлят на основі відкритого огляду цих лабораторних показників безпечності на додаток до очікуваних зареєстрованих явищ та неочікуваних ПЯЛ і основних показників життєдіяльності.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Вакцина SIIЛРСV10 добре переносилась у всіх вікових когортах, і жодних значущих сигналів щодо безпечності не було виявлено в жодній когорті, в тому числі когорті немовлят, які отримували 3-дозову первинну серію SIIЛРСV10 (у віці 6, 10 і 14 тижнів) одночасно з вакцинами РПІ, в тому числі п'ятивалентною вакциною; бустерна доза SIIЛРСV10 у віці приблизно 10 місяців є безпечною, добре переноситься і викликає аналогічну імунну відповідь до Prevenar 13. Реактогенність (за наявності) була в основному легкої або помірної тяжкості та обмеженої тривалості. Під час дослідження не повідомлялося про</p>

серйозні ПЯЛ або важкі ПЯЛ, пов'язані з вакцинацією, а також про суттєві тенденції щодо СПЯ, ПЯЛ, пов'язаних з вакцинацією, або загальних ПЯЛ.

У цьому дослідженні також було продемонстровано, що препарат SIILPCV10 є імуногенним для всіх 10 серотипів, що містяться в вакцині. Важливо, що це спостерігалось в когорті немовлят, при цьому показники гуморальної імунної відповіді становили 91% або вище у всіх випадках, за винятком серотипів 6A (79,0%) і 6B (89,0%), а СГК IgG становило > 1 мкг/мл для всіх 10 серотипів при вимірюванні через 4 тижні після 3-дозової первинної серії SIILPCV10. Також було продемонстровано, що SIILPCV10 викликає серотип-специфічну функціональну імунну відповідь (на основі титру за ОФА $\geq 1:8$) у 93,8–100% немовлят (n = 20), включених в аналіз за ОФА після первинної серії. Також не було доказів того, що введення SIILPCV10 перешкоджало імунній відповіді на будь-який компонент одночасно введеної п'ятивалентної вакцини.

СГК IgG суттєво знизилась в період з 4 тижнів після вакцинації 3 до моменту безпосередньо перед бустерною вакцинацією як в групі SIILPCV10, так і в групі Prevenar 13. Незважаючи на те, що показники СГК, як правило, були вищими в групі Prevenar 13 через 4 тижні після вакцинації 3, показники СГК до бустерної вакцинації, як правило, були аналогічними між групами через більш суттєве зниження концентрацій IgG в групі Prevenar 13 для серотипів, які були значно вищими в групі Prevenar 13 після первинної серії. І вакцина SIILPCV10, і вакцина Prevenar 13 продемонстрували суттєвий бустерний ефект для всіх серотипів, що вказує на те, що початкові 3-дозові серії обох вакцин здійснювали ефективну первинну вакцинацію немовлят для підвищення імунної відповіді. Вакцина SIILPCV10 викликала значну бустерну реакцію для всіх серотипів у суб'єктів-дітей.

Враховуючи ці спостережувані результати щодо безпечності, переносимості та імуногенності в дослідженні VAC-017, необхідна подальша клінічна розробка SIILPCV10, в тому числі запланована оцінка вакцини-кандидата у великому дослідженні не меншої ефективності фази 3 у немовлят.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

ТОВ «Фарма Лайф», Україна



(підпис)

Н.А. Суходольська

ЗВІТ № 3

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<i>ПНЕВМОСИЛ/PNEUMOSIL Вакцина для профілактики пневмококової інфекції, полісахаридна, кон'югована (10-валентна, адсорбована)</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «ФАРМА ЛАЙФ», Україна</i>
3. Виробник	<i>Серум Інститут Індії Пвт. Лтд., Індія</i>
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє): медичний імунобіологічний препарат; Нова діюча речовина</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Фаза 2, проспективне, багатоцентрове рандомізоване, порівняльне, подвійне сліпе дослідження з активним препаратом порівняння з оцінки безпечності, переносимості та імуногенності Вакцини пневмококової кон'югованої, 10-валентної (SIILPCV10) виробництва компанії «Серум Інститут Індії» (Serum Institute of India) за участі дітей з Індії віком від 12 до 15 місяців, які раніше не отримували ПКВ; PCV-10-002</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза II</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>з 06.01.2016 по 23.07.2016</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Індія</i>
9. Кількість досліджуваних	запланована: 156 фактична: 114
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Мета: Безпечність: • Оцінка безпечності та переносимості 10-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (SIILPCV10) як 2-дозової схеми в/м вакцинації здорових індійських дітей, які раніше не отримували ПКВ, протягом 28 днів після завершення вакцинації. Вторинні цілі: Безпечність: • Оцінка безпечності та переносимості 10-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (SIILPCV10) у порівнянні з препаратом Prevenar 13®. Імуногенність: • Оцінка серотип-специфічних відповідей IgG, індукованих препаратом SIILPCV10, та їх порівняння з відповідями, індукованими препаратом Prevenar 13®, для 10 серотипів, що входять до складу SIILPCV10.
11. Дизайн клінічного випробування	<i>Прспективне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження з активним препаратом порівняння за участі здорових дітей віком від 12 до 15 місяців, які раніше не отримували ПКВ.</i>
12. Основні критерії включення	<i>Здорові індійські діти віком від 12 до 15 місяців (включно), які раніше не отримували ПКВ, зі співвідношенням вага/вік $Z \geq -2$ (стандарт зростання дитини ВООЗ) та актуальним мінімальним статусом вакцинації для свого віку на момент включення («мінімальний» визначається як одна</i>

	<p>доза БЦЖ, 3 дози ОПВ, вакцини КДП та проти гепатиту В, а також одна доза вакцини проти кору на момент включення), батьки яких надали інформовану згоду. Діти з результатами будь-яких скринінгових лабораторних досліджень за межами нормального діапазону, які головний дослідник вважає клінічно значущими, з наявним середнім або важким гострим захворюванням та/або лихоманкою (температура під пахвою $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) на момент включення, які отримували антибіотики (пероральні або ін'єкційні) протягом 5 днів після рандомізації/ вакцинації, зі свідченнями клінічно значущих пороків розвитку (за рішенням дослідника), а також діти, які отримали щеплення проти <i>Streptococcus pneumoniae</i> або мали в анамнезі підозру на інфекцію <i>S. pneumoniae</i> з моменту народження, були виключені з участі в дослідженні.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>10-валентна пневмококова кон'югована вакцина (SIILPCV10); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить сахарид для серотипів 1, 5, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, 7F, 6A 2 мкг для кожного, і сахарид серотипу 6B – 4 мкг, кон'югований з білком-носієм (CRM197)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>13-валентна пневмококова кон'югована вакцина (Prevenar 13®; Pfizer-Wyeth); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить пневмококові серотипи 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F – 2,2 мкг кожного, і пневмококові серотипи 6B – 4,4 мкг, індивідуально кон'юговані з дифтерійним білком CRM197, нетоксичним варіантом дифтерійного токсину</p>
15. Супутня терапія	<p>Не застосовано</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Імунна відповідь IgG, виміряна за допомогою ферментного імуносорбентного аналізу (ІФА), буде оцінена для 10 серотипів, що містяться в SIILPCV10, на основі наступних аналізів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середнє геометричне концентрацій (СГК) IgG через 28 днів після завершення вакцинації. • Кратність зростання середнього геометричного значення (GMFR) СГК IgG відносно вихідного рівня до 28 днів після завершення вакцинації. (SIILPCV10 у порівнянні з Prevenar 13®) • Відсоток респондерів (пацієнтів з відповіддю на препарат) (IgG $\geq 0,35$ мкг/мл) через 28 днів після завершення вакцинації. (SIILPCV10 у порівнянні з Prevenar 13®).
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпечність та переносимість вакцини SIILPCV10 після в/м ін'єкції оцінена в порівнянні з вакциною Prevenar 13® на основі наступних аналізів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота виникнення, ступінь тяжкості та зв'язок із препаратом очікуваної місцевої та системної реактогенності протягом перших 7 днів після кожної вакцинації. • Частота виникнення, ступінь тяжкості та зв'язок із препаратом всіх неочікуваних побічних явищ (ПЯ) і серйозних побічних явищ (СПЯ) протягом 28 днів після остаточної вакцинації.

	<ul style="list-style-type: none"> • Частота виникнення, ступінь тяжкості та зв'язок із препаратом клінічно значущих гематологічних та біохімічних вимірювань через 7 днів після першої вакцинації.
18. Статистичні методи	Здійснено статистичний аналіз даних параметричних та непараметричних методів.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові індійські діти (дівчатка та хлопчики) віком від 12 до 15 місяців (обидва значення включно), які раніше не отримували ПКВ. Кількість дівчаток, які були залучені до дослідження, була вищою порівняно з хлопчиками [63 проти 51 (55,3% проти 44,7%)]. На момент включення до дослідження всі діти отримали актуальну мінімальну кількість вакцин відповідно до свого віку.
20. Результати ефективності	<p>Препарат SIILPCV10 був імуногенним для всіх 10 серотипів після введення 2 внутрішньом'язових доз з інтервалом 8 тижнів здоровим індійським дітям, які раніше не отримували ПКВ. Загальні імунні відповіді (загальні відповіді, виміряні за допомогою ІФА, а також функціональні відповіді, виміряні за допомогою опсонофагоцитарної проби (ОФА)) після SIILPCV10 були аналогічними до відповідей, що спостерігалися з Prevenar 13[®]. Незважаючи на те, що показники СГК, як правило, були вищими в групі Prevenar 13[®], СГК IgG становили > 1 мкг/мл для всіх 10 серотипів в обох групах лікування. Хоча в групі SIILPCV10 серотип 5 показав найнижче СГК (1,89) з низькою точковою оцінкою співвідношення ГМС, цей рівень перевищує встановлене ВООЗ порогове значення захисту 0,35 (насправді, навіть >1), а крім того, стійка функціональна відповідь спостерігалася у 98% дітей, які мали показники функціональної відповіді вище порогу за ОФА. Серотип 9V в групі SIILPCV10 був єдиним серотипом, в якому % >0,35 становив <90%, з частотою відповідей 89,09%. Однак точкова оцінка співвідношення СГК IgG становила >0,5% (0,53), зі стійкою функціональною відповіддю антитіл (співвідношення СГТ за ОФА 0,91 і показником гуморальної імунної відповіді за ОФА 100%) для серотипу 9V в групі SIILPCV10.</p> <p>Функціональна відповідь антитіл (титр за ОФА \geq нижче ліміту кількісного визначення) була суттєвою для всіх серотипів в обох групах лікування, а функціональна відповідь антитіл на всі серотипи, згідно з вимірюваннями за допомогою СГК за ОФА (і як показано на зворотних кумулятивних кривих розподілу), була подібною між групами лікування, за винятком серотипу 6A в групі SIILPCV10 (точкова оцінка співвідношення СГТ <0,50). Однак кратність зростання середнього геометричного значення (GMFR) IgG для серотипу 6A була суттєвою в обох групах лікування, з 12- і 18-кратним зростанням в групах SIILPCV10 і Prevenar 13[®] відповідно. На основі огляду показників гуморальної імунної відповіді IgG та СГК, а також функціональних відповідей антитіл на компонентні антигени, вакцина SIILPCV10 є імуногенною для всіх 10 серотипів. Результати дослідження імуногенності підтверджують доцільність застосування</p>

	<i>SIILPCV10 у дітей, які попередньо не отримували ПКВ, у 2-дозовому режимі.</i>
21. Результати безпеки	<p><i>Вакцина SIILPCV10 добре переносилась, значних сигналів щодо безпечності виявлено не було. Місцева та системна реактогенність після першої дози вакцинації була подібною у групах SIILPCV10 та Prevenar 13[®]. Хоча кількість випадків реактогенності після другої дози вакцини була дещо вищою для SIILPCV10 у порівнянні з Prevenar 13[®] [n (%), E: SIILPCV10: Prevenar 13[®]; 16 (29,1%) 25: 10 (18,9%), 16] різниця не була статистично значущою (р-значення 0,2630). Незайна реактогенність, що проявлялася почервонінням, була легкою (інтенсивність 1 ступеня) і минала за 2 години. Чутливість 1 ступеня була найпоширенішим очікуваним місцевим явищем і була зареєстрована у дещо більшої частини дітей у групі Prevenar 13[®] [n (%), E: SIILPCV10: Prevenar 13[®]; 5 (8,8%), 5: 12 (21,1%), 13, P-значення: 0,1128]. Набряк у місці ін'єкції відзначався частіше після дози 1 порівняно з дозою 2. Гарячка була найпоширенішою очікуваною системною реакцією [n (%), E: SIILPCV10: Prevenar 13[®]; 12 (21,1%) 13: 9 (15,8%) 11, P-значення: 0,6297], за якою слідувало подразнення [n (%), E: SIILPCV10: Prevenar 13[®]; 9 (15,8%) 10: 8 (14,0%) 8, P-значення: 1,0000]. Незважаючи на те, що дещо більше дітей зазнали очікуваних системних явищ у групі SIILPCV10 у порівнянні з групою Prevenar 13[®], різниця не була статистично значущою для жодного з явищ.</i></p> <p><i>Побічні явища, що виникли протягом лікування, були зареєстровані у трьох дітей в кожній групі – як в групі SIILPCV10 (5,3%, 4 явища), так і в групі Prevenar 13[®] (5,3%, 3 явища), вони були 1 або 2 ступеня інтенсивності і повністю минулись. Єдиним побічним явищем 3 ступеня, що виникло протягом лікування, про яке повідомлялося в групі SIILPCV10, був випадок гострого гастроентериту, який повністю минувся. У дослідженні було зареєстровано лише три СПЯ: один суб'єкт у групі SIILPCV10 та двоє дітей в групі Prevenar 13[®]. Жодне з цих явищ не вважалося пов'язаним з вакциною і всі вони повністю минулись.</i></p>
22. Висновок (заключення)	<p><i>На основі результатів можна зробити висновок, що препарат SIILPCV10 є безпечним та добре переноситься, а також є імуногенним для всіх 10 серотипів при введенні у 2 в/м дозах з інтервалом 8 тижнів у дітей, які раніше не отримували ПКВ. Результати дослідження забезпечують основу для просування клінічної розробки SIILPCV10 в базове дослідження фази 3 за участі немовлят, а також підтримують його застосування у дітей, які раніше не отримували ПКВ, в кампаніях з надолужувальної імунізації дітей.</i></p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

ТОВ «Фарма Лайф», Україна



Н.А. Суходольська

ЗВІТ № 4

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<i>ПНЕВМОСИЛ/PNEUMOSIL Вакцина для профілактики пневмококової інфекції, полісахаридна, кон'югована (10-валентна, адсорбована)</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «ФАРМА ЛАЙФ», Україна</i>
3. Виробник	<i>Серум Інститут Індії Пвт. Лтд., Індія</i>
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє): медичний імунобіологічний препарат; Нова діюча речовина</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Фаза 3, рандомізоване подвійне сліпе дослідження оцінки безпечності, переносимості, однорідності характеристик між серіями, імуногенності та сумісності з супутніми щепленнями 10-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (PNEUMOSIL®) виробництва компанії «Серум Інститут Індії» (Serum Institute of India) у здорових немовлят у Гамбії; VAC-056</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза III</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>з 21.06.2017 по 27.07.2018</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Гамбія</i>
9. Кількість досліджуваних	<i>запланована: 2514 фактична: популяція немовлят – 2250 та 675, що отримували бустерну дозу</i>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основні цілі:</p> <p>Імуногенність:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Продемонструвати, що імунні відповіді на 10 пневмококових серотипів у PNEUMOSIL (1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, 23F), викликані 3 різними серіями PNEUMOSIL, є еквівалентними при вимірюванні через 4 тижні після 3-дозової первинної серії.</i> • <i>Продемонструвати імунні реакції не меншої ефективності принаймні для 7 з 10 серотипів у PNEUMOSIL у порівнянні з відповідними серотипами (для 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 19F, 23F) або суб'єкт з найнижчою об'єктивною відповіддю (для 6A, 19A) у препараті Synflorix на основі (a) % імуноглобулінової (Ig) G відповіді $\geq 0,35$ мкг/мл або (b) середнього геометричного концентрацій IgG (СГК IgG), виміряного через 4 тижні після 3-дозової первинної серії.</i> • <i>Продемонструвати, що імунні відповіді, викликані стандартними дитячими вакцинами (п'ятивалентна, поліомієлітна та ротавірусна) при одночасному застосуванні з 3-дозовою первинною серією PNEUMOSIL, не є нижчими за ті, що викликані цими вакцинами при одночасному застосуванні з вакциною Synflorix (підгрупа суб'єктів).</i> <p>Безпечність, переносимість:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Продемонструвати прийнятний профіль безпечності</i>

	<p><i>та переносимості вакцини PNEUMOSIL, що вводиться у вигляді 3-дозової первинної серії та бустерної дози, а також при одночасному застосуванні зі стандартними дитячими вакцинами протягом 4 тижнів після бустерної дози (підгрупа суб'єктів для вивчення переносимості).</i></p> <p>Вторинні цілі: Імуногенність:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Продемонструвати, що імунні відповіді на серотипи 6A та 19A у PNEUMOSIL перевищують перехресно-реакційні відповіді на ці серотипи, викликані Synflorix на основі (a) % відповіді IgG $\geq 0,35$ мкг/мл або (b) СГК IgG, виміряні через 4 тижні після 3-дозової первинної серії.</i> • <i>Оцінити функціональні серотип-специфічні антитіла, індуковані PNEUMOSIL, у порівнянні з Synflorix, що вимірюється опсонофагоцитарною активністю (ОФА) через 4 тижні після 3-дозової первинної серії (підгрупа суб'єктів).</i> • <i>Оцінка бустерних імунних відповідей (концентрацій антитіл та функціональних відповідей) на PNEUMOSIL у порівнянні з Synflorix, в період від 4 тижнів після 3-дозової первинної серії до 4 тижнів після бустерної дози (підгрупи суб'єктів).</i> • <i>Продемонструвати, що імунні відповіді, викликані вакциною проти кору та краснухи і вакциною проти жовтої гарячки при одночасному застосуванні з бустерною дозою PNEUMOSIL, не є нижчими за ті, що викликані цими вакцинами при одночасному застосуванні з вакциною Synflorix (підгрупа суб'єктів).</i>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p><i>Проспективне, одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження з активним препаратом порівняння 3 фази у здорових немовлят з Гамбії, які раніше не отримували пневмококової кон'югованої вакцини (ПКВ) (віком від 6 до 8 тижнів).</i></p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><i>Право на включення мали здорові немовлята, народжені доношеними (тобто у гестаційному віці ≥ 37 тижнів), яким було від 6 до 8 тижнів (тобто від 42 до 56 днів) включно, зі співвідношенням ваги до зросту $z \geq -2$ (стандарт зростання дитини ВООЗ) і мали вагу $\geq 3,5$ кг.</i></p> <p><i>Були виключені наступні суб'єкти: суб'єкти, які раніше були вакциновані проти Streptococcus pneumoniae, або які мали в анамнезі інфекцію S. pneumoniae, підтверджену культурою зі стерильного середовища; суб'єкти, які мали в анамнезі алергічне захворювання або серйозну реакцію на будь-яку попередню вакцинацію або відому гіперчутливість до будь-якого компонента досліджуваних вакцин (в тому числі всіх компонентів вакцин РП); суб'єкти, які мали в анамнезі анафілактичний шок; суб'єкти з будь-якими аномальними (ступінь ≥ 1) показниками життєдіяльності або будь-яким помірним чи важким (ступінь ≥ 2) гострим захворюванням; суб'єкти, які мали позитивний експрес-діагностичний тест (ЕДТ) на малярію.</i></p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>PNEUMOSIL (10-валентна пневмококова кон'югована вакцина виробництва «Серум Інститут Індії» (Serum Institute of India)); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить сахарид для серотинів 1, 5, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, 7F, 6A – 2 мкг для кожного, і сахарид серотину 6B – 4 мкг, кон'югований з білком-носієм (CRM197)</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>Synflorix (10-валентна пневмококова полісахаридна вакцина виробництва компанії GlaxoSmithKline Biologicals S.A.); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить полісахарид для серотинів 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F – 1 мкг для кожного, і полісахарид для серотинів 4, 18C, 19F – 3 мкг для кожного</i>
15. Супутня терапія	<p><i>Одночасно з усіма 4 дозами досліджуваних вакцин:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ін'єкційні вакцини РПП (п'ятивалентна – комбінована вакцина проти дифтерії, правця, цільноклітинного кашлюка, гепатиту В та гемофільної інфекції типу b [DTwP-НерВ-Hib], інактивована поліовірусна вакцина [ППВ], вакцина проти кору і краснухи та вакцина проти вірусу жовтої гарячки) вводились у вигляді в/м ін'єкції.</i> • <i>Вакцину проти ротавірусу та пероральну поліовірусну вакцину вводили перорально.</i>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><i>Імуногенність:</i></p> <p><i>Оцінюється за 4 тижні після вакцинації 3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Серотин-специфічні IgG: СГК та відсоток суб'єктів з концентраціями $\geq 0,35$ мкг/мл.</i> • <i>Відсоток суб'єктів з концентрацією IgG до дифтерійного анатоксину (ДА) $\geq 0,1$ МО/мл.</i> • <i>Відсоток суб'єктів з концентрацією IgG до правцевого анатоксину (ПА) $\geq 0,1$ МО/мл.</i> • <i>Відсоток суб'єктів з концентрацією IgG до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) ≥ 10 мМО/мл.</i> • <i>Відсоток суб'єктів з концентрацією IgG до гемофільної інфекції типу b (полірибозилрибітол фосфат (PRP)) $\geq 0,15$ мкг/мл.</i> • <i>Кашлюковий анатоксин та СГК IgG до фімбрії.</i> • <i>Відсоток суб'єктів з титрами нейтралізуючих антитіл до поліовірусів типів 1, 2 і 3 $\geq 1:8$.</i> • <i>Відсоток суб'єктів з концентрацією IgG до ротавірусного анатоксину (РА) ≥ 20 ОД/мл.</i>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><i>Безпечність та переносимість вакцини PNEUMOSIL оцінювалась на основі наступних аналізів:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Кількість та ступінь тяжкості очікуваних місцевих та системних ПЯ (випадки реактогенності [BR]) до 6-го дня після кожної вакцинації.</i> • <i>Кількість, ступінь тяжкості та зв'язок всіх ПЯ і СПЯ протягом усього періоду дослідження протягом 4 тижнів після останньої вакцинації для когорти.</i>
18. Статистичні методи	<i>Здійснено статистичний аналіз даних параметричних та непараметричних методів.</i>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<i>Здорові немовлята, яким було від 6 до 8 тижнів, вік усіх немовлят-суб'єктів вакцинації 1 становив 47 днів, чоловічої статі (51 %) та (всі, крім одного суб'єкта) були африканської раси.</i>

20. Результати ефективності

Результати імуногенності:

Первинна мета 1 була досягнута: імунологічна еквівалентність була продемонстрована для 3 серій PNEUMOSIL, оцінених у цьому дослідженні. Для кожного з 10 серотипів у групі PNEUMOSIL та кожної пари серії 95% ДІ для співвідношень СГК IgG між серіями входили в межі інтервалу (0,5, 2).

Первинна мета 2 була досягнута: не менша ефективність була продемонстрована для всіх 10 серотипів у групі PNEUMOSIL у порівнянні з імунними відповідями, викликаними відповідними серотипами (1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 19F і 23F) або серотипом з найнижчою гуморальною імунною відповіддю IgG у групі Synflorix (для 6A і 19A) через 4 тижні після серії первинної вакцинації. Усі нижні межі ДІ 97,5% для різниці у частках пацієнтів з відповіддю на препарат IgG, становили щонайменше -2,2%. Усі нижні межі ДІ 97,5% для СГК IgG становили не менше 0,67.

Спостережувана частка пацієнтів з відповіддю на препарат IgG у групі PNEUMOSIL перевищувала 94% для всіх серотипів, за винятком 6A (81,8%) і 6B (78,7%). У групі Synflorix найменша частка пацієнтів, які відповідали на лікування IgG, серед 8 серотипів, спільних з PNEUMOSIL, спостерігалася для серотипу 6B (76,7%). Спостережувана частка пацієнтів, які відповідали на лікування IgG, була чисельно вищою в групі PNEUMOSIL для всіх, окрім 2 серотипів (14 [різниця -0,3%] і 19F [різниця -0,8%]) і була значно вищою в групі PNEUMOSIL (тобто нижча довірча межа 97,5% для різниці в показниках > 0) для 4 серотипів (5, 6A, 19A, 23F). Спостережувані СГК IgG були чисельно вищими в групі PNEUMOSIL для всіх, окрім 3 серотипів; співвідношення СГК IgG для серотипів 6A, 9V і 19F становили 0,89 (97,5% ДІ: 0,78-1,01), 0,92 (97,5% ДІ: 0,85-1,00) і 0,73 (97,5% ДІ: 0,67-0,80) відповідно. СГК IgG були значно вищими в групі PNEUMOSIL (тобто нижча довірча межа 97,5% для співвідношення СГК > 1) для 6 серотипів (1, 5, 7F, 14, 19A, 23F) і були значно вищими (тобто верхня довірча межа 97,5% для співвідношення СГК < 1) в групі Synflorix для одного серотипу (19F).

Первинна мета 3 була досягнута: не менша ефективність імунних відповідей була продемонстрована для всіх вакцин РПП, які одночасно застосовувалися з 3-дозовою первинною серією; всі нижні межі 95% ДІ для різниці у частках пацієнтів, які відповідали на вакцини РПП, становили щонайменше -7,1%. Нижня межа 95% ДІ для співвідношення СГК становила щонайменше 0,62 для антигенів кашлюка.

Частка пацієнтів, що відповідали на вакцини ЕПІ антитілами, перевищувала 98% в обох групах для дифтерії, правця, гепатиту В та PRP. Частка суб'єктів з титрами антитіл до поліомієліту $\geq 1:8$ перевищувала 97% в обох групах для типу 1 і типу 3; однак для поліомієліту типу 2 частка суб'єктів з титрами

антитіл до поліомієліту $\geq 1:8$ становила 83,7% у групі PNEUMOSIL і 80,9% у групі Synflorix. Частка суб'єктів з концентрацією антитіл до ротавірусу ≥ 20 ОД/мл була низькою в обох групах вакцин: 27,3% у групі PNEUMOSIL та 27,1% у групі Synflorix. Спостережувана частка пацієнтів з відповіддю антитіл до дифтерії, правця, гепатиту В та ротавірусу була однаковою або дещо вищою (різниця менше 0,5%) у групі PNEUMOSIL. Спостережувана частка пацієнтів з відповіддю антитіл до PRP, поліомієліту типів 1 і 3 була дещо вищою (менше 1% різниці) в групі Synflorix. Для антигенів кашлюка спостережувані СГК антитіл були дещо нижчими в групі PNEUMOSIL; співвідношення СГК становили 0,82 (95% ДІ: 0,62–1,09) і 0,98 (95% ДІ: 0,77–1,25) для антитіл до кашлюка і фімбрії 2/3

відповідей антитіл відповідно.

Імунні відповіді на серотипи 6А і 19А у групі PNEUMOSIL через 4 тижні після серії первинної вакцинації були вищими за перехресно-реакційні відповіді на серотипи 6А і 19А, викликані Synflorix. Частка пацієнтів, які відповідали на лікування IgG, була значно вищою ($p < 0,001$) у групі PNEUMOSIL для серотипів 6А і 19А (73,3% [97,5% ДІ: 69,8–76,3] і 54,7% [97,5% ДІ: 50,3–58,9] відповідно), з нижчими межами, які значно перевищували значущий поріг у 10% більшої частоти відповідей.

Аналогічно, співвідношення СГК IgG були значно вищими ($p < 0,001$) в групі PNEUMOSIL для серотипів 6А і 19А (співвідношення СГК 8,51 [97,5% ДІ: 7,68–9,43] і 5,64 [97,5% ДІ: 5,14–6,18] відповідно), з нижчими межами, які значно перевищували значущий поріг 2,0.

Спостережувана частка пацієнтів, що відповідали на лікування після первинної серії за ОФА (титр за ОФА $\geq 1:8$), становила $> 92\%$ для всіх 10 серотипів у групі PNEUMOSIL. У групі Synflorix найменша частка суб'єктів з об'єктивною відповіддю IgG серед 8 серотипів, спільних з PNEUMOSIL, спостерігалася для серотипу 1 (75,5%). Спостережувана частка суб'єктів з об'єктивною відповіддю за ОФА була чисельно вищою в групі PNEUMOSIL для всіх, окрім 2 серотипів (14 [різниця -0,8%] і 19F [різниця -1,6%]) і була значно вищою в групі PNEUMOSIL (тобто нижча довірча межа 95% для різниці в показниках > 0) для 4 серотипів (1, 6А, 19А, 23F). СГТ за ОФА після первинної серії вакцинації були значно вищими (тобто нижча довірча межа 95% для співвідношення СГК > 1) в групі PNEUMOSIL для 6 з 10 серотипів (1, 5, 6А, 6В, 19А, 23F) і були значно вищими (верхня довірча межа 95% для співвідношення СГК < 1) в групі Synflorix для 2 серотипів (9V, 19F).

Бустерна імунна відповідь була продемонстрована для всіх 10 серотипів в обох групах вакцин. Як для PNEUMOSIL, так і для Synflorix була продемонстрована значна бустерна імунна відповідь для 9 з 10 серотипів на основі СГК IgG (без бустерного ефекту для серотипу 5) та для 10 з 10 серотипів на основі СГТ за ОФА.

	<p><i>Бустерна імунна відповідь (СГК після бустерної дози/СГК після первинної серії) була значно вищою в групі PNEUMOSIL для 5 серотипів (1, 5, 6A, 6B, 7F) і значно вищою в групі Synflorix для одного серотипу (19A).</i></p> <p><i>Бустерна імунна відповідь (СГТ після бустерної дози/СГТ після первинної серії) була значно вищою в групі PNEUMOSIL для серотипу 9V і значно вищою в групі Synflorix для серотипів 1 і 6A.</i></p> <p><i>СГК IgG після бустерної дози були значно вищими в групі PNEUMOSIL для 8 серотипів (1, 5, 6A, 6B, 7F, 14, 19A, 23F) і значно вищими в групі Synflorix для 2 серотипів (9V, 19F).</i></p> <p><i>СГТ за ОФА після бустерної дози були значно вищими в групі PNEUMOSIL для 7 серотипів (1, 6A, 6B, 7F, 14, 19A, 23F). У групі Synflorix не було серотипу зі значно вищим СГТ за ОФА.</i></p> <p><i>Спостережувані відмінності та подібності у зворотних кумулятивних кривих розподілу серотип-специфічних IgG та титрів за ОФА між групами вакцин узгоджувалися з первинними та вторинними даними щодо співвідношення СГК IgG та СГТ за ОФА.</i></p> <p><i>Вторинна мета 4 була досягнута: не менша ефективність імунних відповідей була продемонстрована для вакцин РПІ (проти кору і краснухи та вірусу жовтої гарячки), які одночасно застосовувалися з бустерною дозою; всі нижні межі 95% ДІ для різниці у частках суб'єктів з об'єктивною відповіддю на вакцини РПІ, становили щонайменше -3,3%.</i></p> <p><i>Частка суб'єктів з об'єктивною відповіддю антитіл на вакцини РПІ перевищувала 96% в обох групах для краснухи та вірусу жовтої гарячки. Частка суб'єктів з антитілами IgG до кору ≥ 150 мМО/мл становила 89,6% у групі PNEUMOSIL та 88,0% у групі Synflorix. Спостережувані частки суб'єктів з об'єктивною відповіддю антитіл до вірусу кору, краснухи та жовтої гарячки були вищими в групі PNEUMOSIL порівняно з групою Synflorix (1,7%, 1,0% і 2,4% різниці відповідно).</i></p>
21. Результати безпеки	<p>Переносимість:</p> <p><i>Реактогенність була в основному легкої або помірної тяжкості для обох груп вакцин.</i></p> <p><i>У когорті первинної реактогенності 50,2% суб'єктів у групі PNEUMOSIL та 55,8% суб'єктів у групі Synflorix мали щонайменше одну очікувану місцеву реакцію щодня до 6-го дня після будь-якої вакцинації.</i></p> <p><i>В обох групах вакцин найчастішою місцевою реакцією, про яку повідомлялося або через 30 хвилин після вакцинації, або щоденно до 6-го дня після вакцинації, була чутливість.</i></p> <p><i>У когорті первинної реактогенності не було суттєвої різниці в місцевих реакціях між групами вакцин після будь-якої первинної серії вакцинації, за винятком ущільнення/набряку, про який було повідомлено значно частіше в групі Synflorix, ніж в групі PNEUMOSIL ($p=0,0032$).</i></p> <p><i>Значна різниця в першу чергу була пов'язана зі спостережуваною різницею після вакцинації 1 ($p=0,0264$).</i></p>

В когорті первинної реактогенності не повідомлялося про місцеву реакцію 3-го ступеня до 6-го дня після будь-якої вакцинації.

Після бустерної вакцинації чутливість у місці ін'єкції була найпоширенішою очікуваною місцевою реакцією, яку спостерігали у 7,7% суб'єктів у групі PNEUMOSIL та у 6,1% суб'єктів у групі Synflorix.

Найчастішою негайною системною реакцією, про яку повідомлялося, було подразнення в обох групах вакцин.

У когорті первинної реактогенності 66,0% суб'єктів у групі PNEUMOSIL та 65,9% суб'єктів у групі Synflorix мали щонайменше одну очікувану системну реакцію щодня до 6-го дня після будь-якої вакцинації.

Найчастіше повідомлялося про системну реакцію, що виникала щодня до 6-го дня після будь-якої вакцинації у когорті первинної реактогенності, була гарячка в обох групах вакцин (52,1% суб'єктів у групі PNEUMOSIL та 51,4% суб'єктів у групі Synflorix).

Не було суттєвої різниці в системних реакціях, про які повідомлялось, між групами вакцин в когорті первинної реактогенності протягом шести днів після будь-якої первинної серії вакцинації. Однак після вакцинації 3 про гарячку повідомлялось значно частіше в групі PNEUMOSIL, ніж в групі Synflorix ($p=0,0310$).

Не було випадків гарячки ≥ 3 ступеня після вакцинації 3 у групі PNEUMOSIL, і лише один суб'єкт у групі Synflorix мав гарячку 3 ступеня після вакцинації 3.

Не було суттєвих відмінностей між групами вакцинації за рівнем тяжкості будь-якої очікуваної реакції після бустерної вакцинації.

Безпечність:

Не було суттєвих відмінностей в жодній категорії ПЯЛ (ПЯЛ, серйозні ПЯЛ, пов'язані з вакцинацією ПЯЛ, ПЯЛ, що призвели до припинення участі, та ПЯЛ, що призвели до смерті) між групами вакцин.

Найчастіше повідомлялося про наступні ПЯЛ після будь-якої первинної серії вакцинації: інфекція верхніх дихальних шляхів (48,6% суб'єктів у групі PNEUMOSIL та 50,7% суб'єктів у групі Synflorix), діарея (18,7% та 17,7% суб'єктів відповідно), гастроентерит (10,2% суб'єктів в обох групах) та фурункул (10,0% та 8,7% суб'єктів відповідно).

Найчастіше повідомлялося про наступні пов'язані з вакциною ПЯЛ: набряк у місці вакцинації (0,3% суб'єктів) і підвищена температура (0,3% суб'єктів) у групі PNEUMOSIL та набряк у місці вакцинації (0,7% суб'єктів) у групі Synflorix.

Більшість ПЯЛ були 1 або 2 ступеня інтенсивності. У групі PNEUMOSIL 3,3% суб'єктів мали щонайменше одне ПЯЛ 3+ ступеня, а 0,2% суб'єктів мали одне пов'язане з вакциною ПЯЛ 3 ступеня (підвищена температура у всіх цих суб'єктів). У групі Synflorix 2,9% суб'єктів мали щонайменше одне ПЯЛ 3+ ступеня. Жодне з цих ПЯЛ ступеня 3+ не вважалося пов'язаним з досліджуваною

	<p>вакциною Дослідником.</p> <p>Повідомлялося про три летальні випадки внаслідок ПЯЛ: один у групі PNEUMOSIL (пневмококовий менінгіт 5-го ступеня [серотип 10A]) та два у групі Synflorix (пневмонія 5-го ступеня, пов'язана з перинатальною ВІЛ-інфекцією 4-го ступеня та пневмонія 5-го ступеня). Жодна з цих смертей не вважалася пов'язаною з досліджуваними вакцинами.</p> <p>Загалом 2,4% суб'єктів у кожній групі вакцинації мали щонайменше одне серйозне ПЯЛ. Серйозними ПЯЛ, про які повідомлялося найчастіше, були бронхіоліт, гастроентерит та пневмонія в обох групах вакцин. Жодне з серйозних ПЯЛ не вважалася пов'язаним з досліджуваними вакцинами.</p> <p>У групі PNEUMOSIL 1,8% суб'єктів мали щонайменше одне серйозне ПЯЛ 3 ступеня. У чотирьох суб'єктів спостерігалася серйозне ПЯЛ 4 ступеня (гастроентерит, пневмонія та 2 випадки інвазіації). У групі Synflorix 2,0% суб'єктів мали серйозне ПЯЛ 3 ступеня. Жоден суб'єкт у групі Synflorix не мав серйозного ПЯЛ 4 ступеня (крім випадків, що призвели до смерті).</p> <p>Не було суттєвих відмінностей у показниках життєдіяльності між групами вакцин після будь-якого з 4 досліджуваних щеплень.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Всі підтверджуючі первинні та вторинні цілі були досягнуті:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Було продемонстровано, що 3 серії препарату PNEUMOSIL є імунологічно еквівалентними для всіх 10 серотипів, що містяться в вакцині. 2. Продемонстровано, що PNEUMOSIL імунологічно не поступається ліцензованим і попередньо кваліфікованим ВООЗ порівняльній вакцині Synflorix для всіх 10 серотипів у PNEUMOSIL після 3-дозової серії первинної вакцинації у віці 6, 10 і 14 тижнів, як на основі відсоткової величини суб'єктів з об'єктивною гуморальною відповіддю IgG, так і на основі критеріїв співвідношення СГК IgG. 3. Продемонстровано, що імунні відповіді, викликані стандартними педіатричними вакцинами, які застосовуються одночасно з 3-дозовою первинною серією PNEUMOSIL (п'ятивалентна, поліомієлітна та ротавірусна), не є нижчими за відповіді, викликані цими вакцинами при одночасному застосуванні з вакциною Synflorix. 4. Продемонстровано, що PNEUMOSIL має прийнятний профіль безпечності та добре переноситься при одночасному застосуванні зі стандартними педіатричними вакцинами протягом 4 тижнів після бустерної вакцинації. <p>Серед вторинних цілей, які були досягнуті, вакцина PNEUMOSIL продемонструвала свою здатність індукувати імунологічну пам'ять для всіх 10 серотипів, на що вказує бустерна імунна відповідь за СГК IgG та СГТ за ОФА.</p>

	<p><i>Таким чином, вакцина PNEUMOSIL продемонструвала в дослідженні VAC-056, що вона відповідає всім характеристикам ліцензованої та попередньо кваліфікованої ПКВ, як детально описано в Частині С Серії технічних доповідей ВООЗ № 977, Додаток 3.</i></p>
--	--

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

ТОВ «Фарма Лайф», Україна

Н.А. Суходольська

(підпис)



ЗВІТ № 5

про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<i>ПНЕВМОСИЛ/PNEUMOSIL Вакцина для профілактики пневмококової інфекції, полісахаридна, кон'югована (10-валентна, адсорбована)</i>
2. Заявник	<i>ТОВ «ФАРМА ЛАЙФ», Україна</i>
3. Виробник	<i>Серум Інститут Індії Пвт. Лтд., Індія</i>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<i>Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє): медичний імунобіологічний препарат; Нова діюча речовина</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<i>Фаза 3, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження з оцінки імуногенності, безпечності та переносимості 10-валентної пневмококової кон'югованої вакцини (PNEUMOSIL®) виробництва компанії «Серум Інститут Індії» (Serum Institute of India) за участі здорових немовлят з Індії; PCV-10-003.</i>
6. Фаза клінічного випробування	<i>Фаза III</i>
7. Період проведення клінічного випробування	<i>з 02.04.2019 по 13.02.2020</i>
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	<i>Індія</i>
9. Кількість досліджуваних	запланована: 448 фактична: 448
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основні цілі: Імуногенність: <i>Оцінити за схемою 3+0 відповіді антитіл імуноглобуліну G (IgG) у сироватці крові [показники гуморальної імунної відповіді та середнє геометричне концентрацій (СГК)] на 10 відповідних серотипів у PNEUMOSIL (1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) окремо та у порівнянні з відповідями антитіл на ці серотипи, викликаними препаратом Prevenar 13®.</i></p> <p>Безпечність, переносимість: <i>Оцінити безпечність та переносимість схеми PNEUMOSIL 3+0 окремо, а також у порівнянні з препаратом Prevenar 13®.</i></p> <p>Вторинні цілі: Імуногенність: <i>1. Оцінити за схемою 3+0 показники функціональної відповіді антитіл у сироватці крові [показники гуморальної імунної відповіді та середнє геометричне титрів (СГТ)] на 10 відповідних серотипів у PNEUMOSIL, виміряні за допомогою опсонофагоцитарною активністю (ОФА), окремо та у порівнянні з функціональною відповіддю антитіл до цих серотипів, індукованою препаратом Prevenar 13® (підгрупа суб'єктів).</i> <i>2. Оцінити за схемою 3+0 відповіді антитіл IgG у сироватці крові (показники гуморальної імунної відповіді та СГК) на 10 серотипів у PNEUMOSIL (1, 5, 6A, 6B, 7F,</i></p>

	<p>9V, 14, 19A, 19F, 23F) окремо та у порівнянні з Synflorix для 8 відповідних серотипів (1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 19F, 23F), а також суб'єктів з найнижчими об'єктивними відповідями на 6A і 19A у Synflorix.</p> <p>3. Оцінити за схемою 3+0 показники функціональної відповіді антитіл у сироватці крові (показники гуморальної імунної відповіді та СГТ) на 110 серотипів у PNEUMOSIL (1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) окремо і у порівнянні з Synflorix для 8 відповідних серотипів (1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 19F, 23F), а також суб'єктів з найнижчими об'єктивними відповідями на 6A і 19A у Synflorix (підгрупа суб'єктів).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було проспективне, багаточентрове, рандомізоване, подвійне сліпе описове дослідження з активним препаратом порівняння Фази 3 на основі досвіду Індії за участі немовлят (віком від 6 до 8 тижнів), які раніше не отримували пневмококову кон'юговану вакцину (ПКВ). У дослідження було включено 448 здорових немовлят з Індії, які отримували 3 дози (у 6, 10 і 14 тижні) або PNEUMOSIL, або Prevenar 13®, або Synflorix у співвідношенні 2:1:1.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>До участі у дослідженні допускалися здорові немовлята віком від 6 до 8 тижнів, народжені доношеними, які на момент рандомізації мали співвідношення ваги до зросту $Z \geq -2$ [стандарт зростання дитини BOO3] та актуальний мінімальний статус вакцинації за віком на момент включення до дослідження відповідно до графіку Універсальної програми імунізації (УПІ).</p> <p>Були виключені наступні суб'єкти: суб'єкти, яким вводили імуноглобуліни та/або будь-які препарати крові, імунодепресанти або інші імуномодифікуючі препарати, які були вакциновані проти <i>Streptococcus pneumoniae</i> до періоду дослідження; суб'єкти, які мали в анамнезі інфекцію <i>Streptococcus pneumoniae</i>, алергічне захворювання або анафілактичний шок, будь-який неврологічний розлад, відоме порушення коагуляції або захворювання крові; суб'єкти, які контактували з ВІЛ-позитивною особою або за наявності підозри на первинний імунодефіцит у суб'єкта або його/її родича першого ступеня; суб'єкти, які мали в анамнезі серйозну реакцію або реакцію гіперчутливості на будь-які компоненти досліджуваних вакцин/вакцин УПІ, в разі смерті брата/сестри суб'єкта, ймовірно через синдром раптової дитячої смерті, а також суб'єкти з наявністю будь-яких аномальних (ступінь ≥ 1) показників життєдіяльності або помірних чи важких (ступінь ≥ 2) гострих захворювань на момент скринінгу, які вважались тимчасовим відстроченням. Суб'єктам, які відповідали критеріям тимчасового відстрочення під час скринінгового візиту, було дозволено бути включеними у дослідження після вирішення хвороби, якщо суб'єкт підлягав включенню на основі інших критеріїв включення та виключення.</p>

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<i>PNEUMOSIL (10-валентна пневмококова кон'югована вакцина виробництва «Серум Інститут Індії» (Serum Institute of India)); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить сахарид для серотинів 1, 5, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, 7F, 6A – 2 мкг для кожного, і сахарид серотину 6B – 4 мкг, кон'югований з білком-носієм (CRM197).</i>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<i>13-валентна пневмококова кон'югована вакцина (Prevenar 13®; Pfizer-Wyeth); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить пневмококові серотини 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F – 2,2 мкг кожного, і пневмококові серотини 6B – 4,4 мкг, індивідуально кон'юговані з дифтерійним білком CRM197, нетоксичним варіантом дифтерійного токсину. Synflorix (10-валентна пневмококова полісахаридна вакцина виробництва компанії GlaxoSmithKline Biologicals S.A.); внутрішньом'язово; 0,5 мл/доза, містить полісахарид для серотинів 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F – 1 мкг для кожного, і полісахарид для серотинів 4, 18C, 19F – 3 мкг для кожного.</i>
15. Супутня терапія	<i>Стандартні щеплення УПІ в Індії повинні були здійснюватися одночасно з усіма 3 дозами досліджуваних вакцин:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ін'єкційні вакцини УПІ (вакцини проти дифтерії, правця, цільноклітинного кашлюка, гепатиту В та гемофільної інфекції типу b [DTwP-НерВ-НіВ]) вводили у вигляді в/м ін'єкції на 6, 10 і 14 тижні, тоді як фракційна доза інактивованої поліовірусної вакцини 0,1 мл вводилася у вигляді внутрішньошкірної ін'єкції на 6 і 14 тижнях. • Пероральну поліовірусну вакцину вводили перорально на 6, 10 і 14 тижні.
16. Критерії оцінки ефективності	<i>Відповіді IgG через 4 тижні після 3-дозової серії окремо та у порівнянні з Prevenar 13® (первинна мета імуногенності):</i> <ul style="list-style-type: none"> • Відсоток суб'єктів з концентраціями серотин-специфічних IgG $\geq 0,35$ мкг/мл. • СГК серотин-специфічних IgG.
17. Критерії оцінки безпеки	<i>Самостійно та у порівнянні з Prevenar 13® (первинна мета щодо безпечності):</i> <ul style="list-style-type: none"> • Кількість та ступінь тяжкості очікуваних місцевих та системних побічних явищ протягом перших 7 днів після введення всіх 3 доз досліджуваної вакцини. • Кількість, ступінь тяжкості та зв'язок всіх неочікуваних ПЯ протягом 4 тижнів після всіх 3 доз досліджуваної вакцини. • Кількість, ступінь тяжкості та зв'язок СПЯ, що виникли протягом 4 тижнів після 3-дозової серії.
18. Статистичні методи	<i>Здійснено статистичний аналіз даних параметричних та непараметричних методів.</i>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<i>Здорові немовлята, яким було від 6 до 8 тижнів, вік усіх немовлят-суб'єктів вакцинації 1 становив 47,2 дня, отримали 3 дози досліджуваної вакцини з інтервалом 28 (+14) днів.</i>
20. Результати ефективності	<i>Оцінки імуногенності окремо в групі PNEUMOSIL з</i>

використанням обох визначених ВООЗ кінцевих точок імуногенності показали, що препарат PNEUMOSIL є високоімуногенним та індукував надійну серотип-специфічну відповідь IgG проти всіх 10 серотипів, що містяться в вакцині. СГК IgG (в тому числі нижня межа 95% ДІ) в групі PNEUMOSIL були значно вище 0,35 мкг/мл для всіх

10 серотипів у вакцині. Фактично, точкові оцінки СГК IgG в групі PNEUMOSIL були значно вищими за 1 мкг/мл для 9 з 10 серотипів, при цьому серотип 6В демонстрував СГК IgG 0,78 (95% ДІ: 0,66, 0,93) мкг/мл, що значно перевищувало прийнятий поріг захисту. Крім того, навіть нижні межі СГК IgG в групі PNEUMOSIL становили набагато більше 1 мкг/мл для більшості з 10 серотипів, при цьому 6В мав нижню межу 0,66, що значно перевищує порогове значення 0,35 мкг/мл, яке використовувалося при визначенні суб'єктів з об'єктивною гуморальною відповіддю. Більшість (> 86%) суб'єктів, які отримували PNEUMOSIL, досягли визначених ВООЗ критеріїв гуморальної імунної відповіді, тобто $\geq 0,35$ мкг/мл для 9 з 10 серотипів, при цьому насправді > 95% немовлят, вакцинованих PNEUMOSIL, досягли цього захисного порогу для 7 основних серотипів, що викликають інвазивні пневмококові захворювання (ПЗ) (1, 5, 7F, 9V, 14, 19A і 19F), в тому числі > 98% суб'єктів з об'єктивною гуморальною відповіддю для серотипів 1, 5 і 14, які є найпоширенішими серотипами ПЗ у світі.

Порівняння групи лікування з групою Prevenar 13® показало вищі точкові оцінки для серотипів 1, 5, 7F і 14 з використанням обох визначених ВООЗ кінцевих точок імуногенності (різниця у відсотковій частці суб'єктів з об'єктивною відповіддю IgG була позитивною, а співвідношення СГК IgG становило > 1 на користь групи PNEUMOSIL).

Аналогічним чином, порівняння в групі лікування препаратом Synflorix показало сприятливі результати для PNEUMOSIL для 6 з 10 серотипів (1, 5, 6A, 14, 19A і 23F) для обох визначених ВООЗ кінцевих точок імуногенності.

Таким чином, були відзначені вищі точкові оцінки для порівняння груп лікування як з ліцензованими, так і з попередньо кваліфікованими ВООЗ ПКВ за обома критеріями ВООЗ для серотипів 1, 5 і 14, які є найпоширенішими серотипами, що викликають ПЗ, у світі. Порівняння групи лікування з обома препаратами порівняння показали, що PNEUMOSIL викликає аналогічні відповіді IgG (показники гуморальної імунної відповіді IgG та СГК IgG) з Prevenar 13® для 8 з 10 серотипів (крім серотипів 6A та 6B), тоді як PNEUMOSIL мав аналогічні результати до Synflorix для всіх 10 серотипів на основі визначених ВООЗ критеріїв імуногенності. Хоча порівняння PNEUMOSIL з Prevenar 13® неможливо встановити для серотипів 6A і 6B з

використанням визначених ВООЗ критеріїв щодо СГК IgG, можливо, доцільно зазначити, що не було достатньо доказів, щоб продемонструвати порівняння між вакцинами, враховуючи невеликий розмір вибірки і відсутність потужності в цьому описовому дослідженні. Крім того, в групі PNEUMOSIL спостерігався значно вищий відсоток суб'єктів з об'єктивною відповіддю IgG (нижня межа 95% ДІ > 10%), порівняно з Synflorix для серотипів 19A і 23F. Аналогічно, суб'єкти, які отримували PNEUMOSIL, мали вищі СГК IgG порівняно з Synflorix для серотипів 1, 5, 6A, 7F, 19A і 23F (нижня межа 95% ДІ співвідношення > 1).

Спостережувані відмінності у зворотних кумулятивних кривих розподілу між групами лікування були подібними до результатів СГК IgG, описаних вище. Загалом, криві СГК IgG для всіх груп лікування, за винятком серотипів 6A і 19A, дотримувалися однакових контурів з незначними розбіжностями, і більшість розбіжностей, де б вони не спостерігалися, були, як правило, на значно вищих рівнях СГК, які значно виходили за межі діапазону спектра від 0,35 до 1 мкг/мл, що містив максимальну кількість немовлят для всіх трьох груп лікування. Таким чином, хоча розбіжності мали загальний сукупний вплив на СГК груп, для більшості серотипів кількість немовлят, що перевищувала захисний поріг 0,35 мкг/мл (суб'єкти з об'єктивною гуморальною відповіддю), була набагато більш подібною між трьома групами. Важливо зауважити, що перехресно-реакційні відповіді на Synflorix представлені на зворотних кумулятивних кривих розподілу для серотипів 6A і 19A.

Вакцина PNEUMOSIL викликала суттєві функціональні імунні відповіді, виміряні за допомогою ОФА, з СГТ (точкова оцінка, а також нижня межа 95% ДІ СГТ), що значно перевищують пороговий рівень (СГТ \geq 1:8) для всіх 10 серотипів. Більшість (> 86%) суб'єктів, які отримували PNEUMOSIL, досягли критеріїв відповіді за ОФА (СГТ \geq 1:8) для 9 з 10 серотипів, при цьому насправді > 95% немовлят, вакцинованих PNEUMOSIL, досягли цього захисного порогу для 6 основних серотипів, що викликають ПЗ (5, 7F, 9V, 14, 19F і 23F).

Порівняння груп лікування показало, що вакцина PNEUMOSIL індукувала вищі точкові оцінки функціональної імунної відповіді з використанням обох кінцевих точок за ОФА (різниця у відсотковій частці суб'єктів з об'єктивною відповіддю за ОФА була позитивною, а співвідношення СГТ становило > 1 на користь PNEUMOSIL) проти серотипів 1, 5, 14, 19A і 19F у порівнянні з Prevenar 13® і проти серотипів 1, 5, 6A, 19A і 19F у порівнянні з Synflorix. Ці результати підтвердили, що вакцина PNEUMOSIL є кращою порівняно з обома препаратами порівняння для серотипів 1, 5, 19A і 19F з використанням обох кінцевих точок за ОФА. Результати показали, що вакцина PNEUMOSIL є аналогічною до обох препаратів порівняння за однією (або обома) кінцевою

	<p>точкою за ОФА (нижня межа 95% ДІ для різниці у відсоткових частках суб'єктів з об'єктивною відповіддю за ОФА > -10,0% та/або нижня межа 95% ДІ для співвідношення СГТ становила > 0,5) для всіх 10 серотипів, що містяться у вакцині. Крім того, було помічено, що вакцина PNEUMOSIL досягла значно вищих титрів функціональних антитіл IgG (нижня межа 95% ДІ співвідношення СГТ за ОФА > 1) для серотипу 14 у порівнянні з Prevenar 13® і для серотипів 6А і 19А проти Synflorix. Спостережувані відмінності у зворотних кумулятивних кривих розподілу між групами лікування були подібними до результатів СГТ за ОФА, описаних вище. Загалом, на зворотних кумулятивних кривих розподілу для СГТ за ОФА для більшості серотипів спостерігалось перекриття, за винятком незначних розбіжностей, помічених між PNEUMOSIL та обома препаратами порівняння у деяких серотипах. Цей висновок є значущим у світлі зростання важливості, якої набуває ОФА порівняно з концентрацією IgG, оскільки опсонофагоцитоз вважається основним механізмом захисту господаря від пневмококової хвороби.</p> <p>Вакцина PNEUMOSIL індукувала сильну імунну відповідь проти всіх 10 серотипів, що містяться у вакцині, після схеми вакцинації 3+0. Крім того, результати дослідження продемонстрували функціональність серотип-специфічних антитіл, індукованих вакциною, що свідчить про захист від серотипів, що викликають ПЗ. Порівняння групи лікування з використанням визначених ВООЗ кінцевих точок СГК IgG та/або кінцевих точок за ОФА показало, що вакцина PNEUMOSIL індукує імунологічні відповіді, аналогічні до тих, що були отримані в результаті застосування Prevenar 13® і Synflorix для всіх 10 серотипів.</p>
21. Результати безпеки	<p>Переносимість:</p> <p>Частка суб'єктів, які повідомили про щонайменше одне очікуване побічне явище, була чисельно нижчою у групі PNEUMOSIL порівняно з групами Prevenar 13® та Synflorix; 211 (93,8%) суб'єктів у групі PNEUMOSIL, 107 (96,4%) суб'єктів у групі Prevenar 13® та 110 (98,2%) суб'єктів у групі Synflorix.</p> <p>Загалом у чотирьох суб'єктів спостерігалось 6 очікуваних ПЯ з негайним проявом з наступним розподілом очікуваних місцевих явищ: по одному – почервоніння, набряк, чутливість після введення дози 1 у суб'єктів Prevenar 13®, а у 3 окремих суб'єктів PNEUMOSIL – очікувані системні явища, по одному – шкірний висип, гарячка та сонливість після введення дози 2. Усі явища були легкого або помірного ступеня інтенсивності, були оборотними за характером (минулись того ж дня, коли виникли) і були оцінені як пов'язані з досліджуваною вакциною.</p> <p>Більшість очікуваних побічних явищ мали легку або помірну інтенсивність; 17 (3,8%) суб'єктів повідомили</p>

про щонайменше одне важке (ступінь 3) очікуване побічне явище під час дослідження, з наступним розподілом: 12 (2,7%) суб'єктів повідомили про щонайменше одне очікуване місцеве побічне явище та 6 (1,3%) суб'єктів повідомили про щонайменше одне очікуване системне побічне явище. Найчастішим очікуваним місцевим побічним явищем була чутливість, при цьому частота виникнення була чисельно

нижчою в групі PNEUMOSIL порівняно з обома іншими [87 (38,7%), 49 (44,1%) і 51 (45,5%) в групах PNEUMOSIL, Prevenar 13® і Synflorix відповідно]. Серед очікуваних системних побічних явищ найчастіше повідомлялося про гарячку [183 (81,3%), 93 (83,8%) та 99 (88,4%) у групах PNEUMOSIL, Prevenar 13® та Synflorix відповідно] та подразнення [164 (72,9%), 87 (78,4%) та 88 (78,6%) у групах PNEUMOSIL, Prevenar 13® та Synflorix відповідно], при цьому частота їх виникнення була чисельно нижчою у групі PNEUMOSIL порівняно з обома іншими. Всі очікувані ПЯ повністю минулись, жодне з них не було > 3 ступеня інтенсивності і жодне не призвело до припинення участі суб'єкта у дослідженні.

Безпечність:

Не було суттєвих відмінностей в жодній категорії ПЯЛ (ПЯЛ, серйозні ПЯЛ та пов'язані з вакцинацією ПЯЛ). Жодне з ПЯЛ, зареєстрованих в будь-якій з груп, не було летальним та не призводило до припинення участі суб'єкта у дослідженні. Загальна частота виникнення ПЯЛ була чисельно нижчою в групі PNEUMOSIL порівняно з обома іншими групами ПКВ [162 (72%), 84 (75,7%) і 86 (76,8%) в групах PNEUMOSIL, Prevenar 13® і Synflorix відповідно]. Найчастіше повідомлялося (частота >10% у будь-якій групі вакцин) про наступні ПЯЛ за часом прояву після будь-якої вакцинації: «Біль у місці ін'єкції», «Набряк у місці ін'єкції», «Діарея», «Еритема у місці ін'єкції» та «Інфекція верхніх дихальних шляхів». Реакції в місці ін'єкції, в тому числі біль, набряк та еритема, були віднесені до

одночасного введення п'ятивалентної вакцини. У групі Prevenar 13® було зареєстровано лише одне пов'язане з досліджуваною вакциною ПЯЛ; ПЯ «Зниження апетиту» було очікуваним системним ПЯ, що тривало довше 6-го дня після вакцинації, отже, було представлено як неочікуване ПЯ. Одне ПЯЛ «Гастроентерит» з критеріями серйозності «госпіталізація у стаціонар» було зареєстроване в групі PNEUMOSIL; оцінене як 3 ступеня інтенсивності та не пов'язане з досліджуваною вакциною. Явище зникло протягом 9 днів із застосуванням лікування. Відповідно до протоколу засідання Комісії з моніторингу даних щодо безпечності (КМДБ), за обговоренням між Головою КМДБ та головним дослідником було зроблено висновок, що причину СПЯ можна пов'язати з отриманням ROTASIL® разом з досліджуваною вакциною.

	<p><i>Не було суттєвих відмінностей у фізичних обстеженнях та показниках життєдіяльності між групами вакцин після будь-якого щеплення.</i></p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><i>Підтверджуючі дані, отримані в ході дослідження Фази 3, переконливо демонструють, що попередньо кваліфікована ВООЗ вакцина PNEUMOSIL викликала сильну імунну відповідь, яка продемонструвала суттєву функціональну активність проти всіх 10 серотипів, що містяться в вакцині.</i></p> <p><i>Порівняння групи лікування з двома ліцензованими та попередньо кваліфікованими ВООЗ ПКВ з використанням визначених ВООЗ кінцевих точок СГК IgG та/або кінцевих точок за ОФА продемонструвало, що вакцина PNEUMOSIL є аналогічною до Prevenar 13® і Synflorix для всіх 10 серотипів. Вакцина PNEUMOSIL має хороши профіль безпеки та добре переносилась при застосуванні в основному за схемою вакцинації 3+0 у цьому дослідженні фази 3 в Індії, з профілем безпеки та переносимості, аналогічним до профілів як ліцензованих, так і попередньо кваліфікованих ВООЗ ПКВ – Prevenar 13® і Synflorix.</i></p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

ТОВ «Фарма Лайф», Україна



(підпис)

Н.А. Суходольська