

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

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (Автономне досьє). Медичний імунобіологічний препарат.
2) проведені дослідження	<u>так</u> ні Ця частина містить відповідні доклінічні дослідження щодо імуногенності та безпеки чотирьохвалентної вакцини проти грипу (розщеплений віріон, інактивована) (далі-QIV).
2. Фармакологія:	Розділи 4.2.1.2 та 4.2.1.4 нижче не надаються. Чотирьохвалентна вакцина проти грипу (спліт віріон, інактивована) - це пул із чотирьох одновалентних балків вірусного зборув із розщепленого, інактивованого грипу типу H1N1 та H3N2 та грипу В (BV та BY). Кожен штамп вирощується окремо на зародкових яйцях та інактивується розчином формальдегіду. Вакцина не містить консервантів, злегка опалесцентна суспензія без ад'юванта. Компанією Sinovac було проведено фармакологічне дослідження QIV з вивченням імуногенності. Також була вивчена перехресна імунна реакція між двома штамми типу В.
1) первинна фармакодинаміка	4.2.1.1 Первинна фармакодинаміка Дослідження імуногенності чотиривалентної вакцини проти грипу (спліт віріон, інактивована) проводили на мишах лінії BALB/c. Мишей лінії BALB/c імунізували вакциною QIV та сезонною вакциною проти грипу (далі - чотиривалентна вакцина проти грипу та TIV) відповідно, і виявляли титр імунізованих сироваток для порівняння відмінностей у імуногенності між двома вакцинами. У дослідженні перехресних імунних реакцій двох штамів типу В в імунній сироватці тварин, визначалося, чи мають два штами типу В перехресну імунну реакцію, щоб надати статистичну підтримку для визначення імуногенності QIV. Деталі див. у Додатку 4.2.1.1 Звіт про дослідження імуногенності чотиривалентної вакцини проти грипу (розщеплений віріон, інактивований).

	<p>4.2.1.2.1 Дизайн дослідження</p> <p>Випробувані тварини розділяють на 4 групи, по 10 тварин у кожній групі. Була проведена одна доза внутрішньочеревної імунізації QIV, TIV, приготованої різними штамами типу В та розчином PBS. Сироватку збирали від 10 тварин у кожній групі через 28 днів після імунізації, титр антитіл до вірусу грипу тестували за допомогою антитіл штампів H1N1, H3N2, ВУ та BV за допомогою антитіл, що інгібують гемаглютинацію (HI).</p> <p>Результати титру HI $\geq 1:40$ вважалися як позитивні, і менше 1:40 вважалися негативними; тим часом PBS використовували як негативний контроль, а титр HI контрольної групи у відношенні менше 1:10 вважався дійсним. Відмінності в імуногенності між QIV та TIV та чи існувала перехресна імунна система реакції між двома штамами вірусу типу В порівнювали за допомогою статистичного аналізу результатів кожної тестової групи титрів антитіл.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	Не надається
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	4.2.2. для вакцин не застосовується
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	<p>4.2.3 Токсикологія Для наведених нижче 7 пунктів, Розділи 4.2.3.3 до 4.2.3.5 нижче не застосовуються до продуктів вакцин.</p> <p>Токсикологічні дослідження QIV були проведені Центром оцінки безпеки лікарських засобів, Пекінським інститутом контролю за лікарськими продуктами з кваліфікацією GLP, продукти були ретельно оцінені за допомогою тесту активної анафілаксії на морських свинках, тесту на гостру токсичність - внутрішньом'язове введення мишам та тесту на подразнення м'язів на кроликах. Подальша інформація описана нижче.</p>

1) токсичність у разі одноразового введення

4.2.3.1 Токсичність одноразової дози: гостра токсичність внутрішньом'язового введення мишам.

Гостру токсичність QIV досліджували у мишей лінії ICR шляхом внутрішньом'язової ін'єкції для оцінки токсичних реакцій, спричинених передозуванням. При введенні 1200 разів клінічної дози для людського застосування спостерігали та реєстрували масу тіла та споживання їжі. Після завершення розтину проводиться макроскопічне та гістопатологічне дослідження аномальних органів. Деталі див. У Додатку 4.2.3.1

Тест на гостру токсичність чотирьохвалентної вакцини проти грипу (розщеплений віріон, інактивований) шляхом внутрішньом'язової ін'єкції у мишей. 40 мишей лінії ICR були випадковим чином поділені на групу негативного контролю та досліджувану групу відповідно до маси тіла після карантину: по 20 мишей у кожній групі, половина самців і половина самок. На момент введення самці мишей важили від 19,5 до 22,4 г, а самки - від 19,3 до 22,3 г. Мишам у групі негативного контролю вводили 0,9% хлорид натрію шляхом внутрішньом'язової ін'єкції в обидві задні кінцівки, а мишам у досліджуваній групі вводили основну масу чотиривалентної вакцини проти грипу (розщеплений віріон, інактивований) один раз протягом однієї доби. Миші спостерігалися один раз перед введенням і безперервно протягом 4 годин після введення, а їх загальні стани, токсичні реакції та смерть спостерігалися протягом 14 днів поспіль. Після періоду спостереження мишей у кожній групі розсікали та макроскопічно спостерігали за змінами у різних тканинах та органах. Усі миші в групі досліджуваних виробів вижили протягом 4 годин після введення та протягом 14-денного періоду спостереження при нормальному споживанні їжі. Значних відхилень у м'язах, зовнішньому вигляді, ознаках, поведінковій діяльності, секреції залоз, диханні та фекаліях у місці ін'єкції не спостерігалось. Не було значної різниці у збільшенні маси тіла між двома статями мишей та групою негативного контролю (усі $P > 0,05$). Наприкінці періоду спостереження мишей у кожній групі розсікали, і гістопатологічних змін у тканинах та органах при візуальному огляді не спостерігалось.

4.2.1.2.2 Результат дослідження

Спостереження за тваринами: протягом усього експериментального періоду всі тварини були здорові та живі, без відхилень у поведінці.

Аналіз результатів імуногенності QIV та TIV: Результати показали, що віруси H1N1, H3N2 та BV можуть виробляти деякі захисні антитіла після імунізації мишей чотиривалентною вакциною проти грипу та тривалентною вакциною проти грипу, і різниці в рівні антитіл одного типу не було. Після того, як мишей імунізували чотиривалентною вакциною проти грипу та тривалентною вакциною проти грипу, вірус BV міг виробляти деякі захисні антитіла, а рівні антитіл були різними. Рівень захисних антитіл, вироблений вірусом BV чотиривалентної

	<p>вакцини проти грипу, був вищим, ніж у вакцині проти тривалентного грипу.</p> <p>Тест на перехресну імунну реакцію штаму типу В: Після імунізації мишей тривалентною вакциною проти грипу, приготовленою двома різними штамами типу В, імунована сироватка виробляла деякі захисні антитіла проти цього типу вірусу грипу через 28 днів, а антитіла до вірусу грипу в сироватці групи негативного контролю були негативними після імунізації. Існує статистично значуща різниця в результатах виявлення антитіл у сироватках мишей імунованих тривалентною вакциною проти грипу, приготовленою з двох різних штамів типу В (P = 0), що вказує на відсутність перехресної імунної реакції у сироватках мишей, імунованих тривалентними вакцини проти грипу, приготованої з двох різних штамів типу В, і використання двох штамів типу В у розробці чотиривалентної вакцини проти грипу має клінічне значення. Крім того, з ряду звітів про клінічні дослідження, проведені Sinovac, Ло Фенг з Пекінського центру Чаоян отримав дані про три вакцини проти грипу, Sinovac, GSK та Sanofi Pasteur, проведені у 2010 році. У статті оцінювалися результати імуногенності тривалентної вакцини для профілактики грипу, виробленої трьома виробниками з використанням штамів вірусу грипу в різних епідемічних сезонах у немовлят, дітей, дорослих та людей похилого віку. Результати показали, що імунний ефект тривалентної вакцини проти грипу, виробленої компанією Sinovac, на вірусах грипу H1N1, H3N2 та В відповідали критеріям ЄС та США FDA для оцінки імуногенності вакцини проти грипу.</p> <p>Детальніше див. У Додатку 4.2.1.2.2 Імуногенність та безпека трьох сезонних тривалентних вакцин проти грипу сезону 2010-2011 рр. у китайських малюків, дітей та дорослих.</p>
2) токсичність у разі повторних введень	4.2.3.2 Токсичність у разі повторних введень (за видом, шляхом введення, тривалістю; в тому числі додаткова оцінка з токсикокінетики) відсутні
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	4.2.3.4 Канцерогенність Не вимагається для вакцин згідно з настановами ВООЗ та ІСН
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-

додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства -
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
б) місцева переносимість	<p>Місцева переносимість: Тест на подразнення м'язів на кроликах.</p> <p>Оцінку реакції патологічної стимуляції внутрішньом'язової ін'єкції QIV проводили на кроликах. Через 48 годин і 16 днів після введення в місці ін'єкції не спостерігалось жодної видимої реакції стимуляції чотириголового м'яза стегна. Деталі див. Додаток 4.2.3.6 Тест на подразнення м'язів чотиривалентною вакциною проти грипу (розщеплений віріон, інактивований) у кроликів.</p> <p>Всього було використано 6 здорових кроликів з рівною кількістю самців і самок. Був обраний метод порівняння між лівою та правою сторонами одного і того ж тіла: у лівій чотириголовій м'яз лівій задньої кінцівки вводили 0,5 мл QIV як досліджувану групу, а у правий - 0,5 мл розчину хлориду натрію як негативну контрольну групу. Його вводять один раз на день протягом 2 днів з інтервалом більше 24 годин. На 48 -й годині після останнього введення та на 16 -й день після останнього введення м'язи чотириголового м'яза стегна 4 та 2 кроликів (половина самця та половина самки) були розсічені відповідно. Після спостереження неозброєним оком відбирали проби для істопатологічного дослідження.</p> <p>На 48 -й годині після останнього введення та на 16 -й день після останнього введення не спостерігалось явної подразнюючої реакції в місці ін'єкції в групі негативного контролю та групі досліджуваних виробів, а середня оцінка реакції становила 0. Результати гістологічного дослідження показали що не спостерігалось патологічних змін у м'язовій тканині чотириголового м'яза стегна кроликів у групі негативного контролю та у досліджуваній групі.</p>

7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	<p>4.2.3.7.2 Імунотоксичність: активна системна анафілаксія на морських свинках.</p> <p>Потенційну сенсibilізацію QIV оцінювали за допомогою системної анафілаксії на морських свинках.</p> <p>За цих експериментальних умов результат активного системного анафілактичного тесту морських свинок з QIV був негативним. Детальніше див. у Додатку 4.2.3.7.2. Тест на активну анафілаксію чотиривалентної вакцини проти грипу (розщеплений віріон, інактивований) у морських свинок.</p> <p>Всього було відібрано 24 морських свинки Хартлі вагою 300,0 г - 327,0 г, які випадковим чином розподілені на 4 групи за масою тіла: 6 морських свинок у кожній групі (наполовину самці та наполовину самки): група негативного контролю (ін'єкція хлориду натрію, 0,9%), контрольна група, що отримує носій (0,01 моль/л розчину PBS (рН 7,2)), група позитивного контролю (розчин бичачого сироваткового альбуміну, 10 мг/мл) та група досліджуваного виробу (балк чотиривалентної вакцини проти грипу (розщеплений віріон, інактивована)). Проводили сенсibilізацію тварин у кожній групі шляхом внутрішньом'язової ін'єкції 0,5 мл/досліджуваного виробу через день 3 рази поспіль. На 12-й день після сенсibilізації 1,0 мл/досліджуваний виріб вводили один раз у бічну підшовну вену. Спостерігали та реєстрували симптоми алергічних реакцій. Для оцінки сенсibilізації розраховували частоту гіперчутливих реакцій.</p> <p>У цьому дослідженні не було відхилень у сенсibilізованих тварин у групі негативного контролю, контрольній групі носія та групі досліджуваного виробу. Жодна з 6 тварин протягом цього часу не мала алергічних реакцій стимуляції. Оцінка реакції сенсibilізації була негативною. Частота алергічних реакцій становила 0%. Тварини у групі позитивного контролю не виявляли відхилень у сенсibilізованому стані, під час стимуляції у 6 тварин почали проявлятися алергічні реакції через 1–2 хвилини після ін'єкція досліджуваного виробу з такими симптомами, як подряпани носа, чхання, пурпура, нестійка хода та спазм, і померли через 2-4 хвилини після ін'єкції досліджуваного виробу. Реакцію сенсibilізації оцінювали як надзвичайно сильну позитивну з частотою алергічної реакції 100%. Протягом усього тесту маса тіла морських свинок у кожній групі збільшувалася без істотної різниці порівняно з групою негативного контролю.</p>
дослідження механізмів дії	-

лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>1. Висновок:</p> <p>1.1 Тривалентні вакцини проти грипу, приготовані двома різними штамами типу В, виробляли деякі захисні антитіла проти цього типу вірусу грипу, і не було перехресної імунної реакції в імунних сироватках різних штамів типу В.</p> <p>1.2 Рівень антитіл до НІ, що виробляється чотиривалентною вакциною проти грипу у мишей, не нижче, ніж у вакцини проти тривалентного грипу, з хорошою імуногенністю. Існує припущення, що імунний ефект, викликаний клінічним застосуванням вакцини, не нижчий, ніж у тривалентної.</p> <p>2. Висновок: В умовах цього тесту, після того, як мишам лінії ICR внутрішньом'язово вводили балк чотиривалентної розщепленої вакцини проти вірусу грипу одноразово при максимальному об'ємі введення (0,2 мл/миша) та максимальній концентрації введення, очевидна токсична реакція не спостерігалася протягом 14 днів поспіль, і найвища нетоксична доза становила 10 мл/кг маси тіла, що еквівалентно 1200 разів клінічної дози для людини.</p> <p>3. Висновок: В умовах цього тесту внутрішньом'язово вводили чотиривалентну вакцину проти грипу (розщеплений віріон, інактивований) 0,5 мл/тварину 1 раз на день протягом 2 днів, 48 годин після введення та на 16 -й день після введення, у тварин не спостерігалася місцевої реакції подразнення м'язів.</p> <p>4. Висновок:</p> <p>В умовах цього тесту системні активні алергічні реакції на вакцину проти грипу (розщеплений віріон), інактивовану, чотиривалентну у морських свинок були негативними.</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення).

Представник в Україні


(підпис)
Ренський М.О.
(П. І. Б.)



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

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована
2. Заявник	<u>Синовак Біотек Ко., Лтд.</u> <u>(Sinovac Biotech Co., Ltd.)</u>
3. Виробник	<u>Синовак Біотек Ко., Лтд.</u> <u>(Sinovac Biotech Co., Ltd.)</u>
4. Проведені дослідження:	<u>так</u> ні
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (Автономне досьє). Медичний імунобіологічний препарат.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	PRO-QINF-3001 Відкрите маркіроване дослідження I фази та рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження III фази з метою оцінки безпеки та імуногенності вакцини для профілактики грипу, (розщеплений віріон) інактивованої, чотиривалентної у здорових досліджуваних віком від 3 років.
6. Фаза клінічного випробування	I та III. Випробування проводилися у два етапи, перший - фаза I. Фаза III клінічного випробування розпочиналася лише за умови підтвердження високої безпеки у фазі I у всіх вікових групах.
7. Період проведення клінічного випробування	2018 (8 months), January, 2018 – August, 2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	China Китай
9. Кількість досліджуваних	<u>2380 Healthy subjects /2380 здорових добровольців;</u>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Evaluate immunogenicity and safety Оцінка імуногенності та безпеки

11. Дизайн клінічного випробування	Фаза I – відкрите маркіроване, а фаза III – рандомізоване подвійне сліпе контрольоване клінічне випробування.
12. Основні критерії включення	Критерії включення - здорові добровольці у віці від 3 років і старші (≥ 3 роки); - доведений статус юридичної особи; - учасники або (та) опікуни учасників повинні мати змогу зрозуміти форму письмової інформованої згоди, та таку форму слід підписати до реєстрації.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти у фазі I отримували одноразову дозу (0,5 мл) чотиривалентної вакцини проти грипу внутрішньом'язово у дельтоподібний м'яз. Випробовувані у фазі III були довільно відібрані у 1 з 3 груп та вакциновані однією дозою (0,5 мл) чотиривалентної вакцини проти грипу внутрішньом'язово у дельтоподібний м'яз.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Контрольна група 1: TIV-BV 15 мкг гемаглютиніну (ГК) кожного з трьох штамів грипу (H1N1, H3N2, BV), 0,5 мл. Серія: 201706006 01 червня 2018 року. Контрольна група 2: TIV-BY 15 мкг гемаглютиніну (ГК) кожного з трьох штамів грипу (H1N1, H3N2, BY) Серія: 201706001 04 червня 2018 р.
15. Супутня терапія	-
16. Критерії оцінки ефективності	-
17. Критерії оцінки безпеки	Вводять внутрішньом'язово в дельтоподібну частину плеча одноразовою дозою 0,5 мл тестової вакцини або контрольної вакцини. Тривалість курсу лікування: не менше 6 місяців для кожного суб'єкта
18. Статистичні методи	Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення SAS, версія 9.4 (SAS Institute, Cary, INC). Аналіз безпеки проводився на виборці для оцінки безпеки (SS), а аналіз імуногенності проводився на повній виборці для аналізу (FAS) та відповідно до протокольної вибірки (PPS). При порівнянні імунної відповіді штамів H1N1 та H3N2 об'єднували дві групи ПІВ3. Для штамів BV та BY, ПІВ4 порівнювалися з відповідним ПІВ3, що містить той самий штам вірусу грипу В, для тесту «не гірше за контроль», та порівнювалися з ПІВ3, що не містить той самий штам вірусу грипу В, для тесту «тесту переваги». Основними показниками були індекс сероконверсії та середньо геометричні титри (GMTs) чотирьох штамів вірусу. Двосторонній 95% СІ індекси сероконверсії розраховували методом Клоппера-Пірсона, для порівняння різниці індексів у різних групах використовували тест СМН-v2. Статистична перевірка GMTs після логарифмічної конверсії виконувалась за допомогою групи t тесту.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>На фазу I було зараховано 60 суб'єктів, включаючи 20 дітей у віці 3–17 років, 20 дорослих у віці 18–59 років та 20 людей похилого віку у віці 60 років і старше.</p> <p>На III фазу було зараховано 2320 осіб, у тому числі 640, 1040 та 640 суб'єктів для вікових груп 3-17 років, 18-59 років та 60 років і вище відповідно.</p>
20. Результати ефективності	-
21. Результати безпеки	<p>У клінічному дослідженні I фази частота побічних ефектів (побічних реакцій), пов'язаних з вакциною, становила 28,33% (17/60). Все це сталося протягом 7 днів після вакцинації і було запрошено. Серед них загальна частота побічних реакцій 1 та 2 ступенів становила 26,67% (16/60) та 1,67% (1/60) відповідно, і жодних побічних реакцій 3 ступеня не спостерігалось. Обидва випадки місцевих та системних реакцій становили 15,00%. Найбільш локальною реакцією був біль з частотою 13,33%. Найбільш системною реакцією була гарячка з частотою 11,67%. Під час випробування жодних серйозних побічних явищ не відбулося.</p> <p>У клінічному дослідженні III фази загальна частота побічних ефектів протягом 28 днів після вакцинації становила 9,78% (227/2320), у яких частота побічних реакцій 1, 2 та 3 ступеня становила 7,72% (179/2320), 1,85 % (43/2320) та 0,22% (5/2320) відповідно. Частота побічних реакцій у групі QIV групи TIV-BV та TIV-BY становили 9,40% (109/1160), 10,86% (63/580) та 9,48% (55/580) відповідно, без статистично значущої різниці (P = 0,5986). Виникали найбільш побічні реакції, а частота виникнення місцевих та системних реакцій становила 2,97% і 7,33% відповідно.</p> <p>Найбільш локальною реакцією був біль, а найбільш системною - гарячка.</p> <p>Загальна частота лихоманки становила 6,38%, а частота лихоманки у групі QIV, групі TIV-BV та групі TIV-BY становила 5,69% (66/1160), 7,76% (45/580) та 6,38% (37/ 580) відповідно без статистично значущої різниці (P = 0,2459). Під час дослідження 15 пацієнтів мали САЕ з частотою 0,65% (15/2320). Частота САЕ у групі QIV, TIV-BV та TIV-BY становила 0,69% (8/1160), 0,52% (3/580) та 0,69% (4/580) відповідно, без статистично значущої різниці (P = 0,9460). Усі САЕ не були пов'язані з вакциною.</p> <p>РЕЗУЛЬТАТИ ІМУНОГЕННОСТІ (Фаза III):</p> <p>(1) Базовий рівень антитіл до НІ До вакцинації не було статистично значущих відмінностей у частоті серопозитивних ($\geq 1: 10$) або рівні захисту антитіл проти серотипів антигенів Н1N1 та Н3N2 між групою QIV та комбінованою контрольною групою; не було статистично значущих відмінностей у серопозитивній частоті ($\geq 1: 10$) або швидкості серозахисту антитіл проти серотипів антигенів BV та BY між групами QIV, TIV-BV та TIV-BY. Результати показали, що рівень антитіл був порівняним між групами до щеплення.</p> <p>(2) Оцінка імуногенності всіх суб'єктів 28 Серотип Н1N1 через 28 днів після вакцинації, коефіцієнт сероконверсії у групі QIV та</p>

об'єднаній контрольній групі становив 77,15% та 77,49% відповідно, а різниця складала -0,34% (-3,81%, 3,12%). Рівень ерозахисту групи QIV та об'єднаної контрольної групи становив 97,87% та 97,40% відповідно, а різниця -0,48% (-0,78%, -1,73%). GMT групи QIV та об'єднаної контрольної групи становили 1: 523,91 та 1: 549,93, а співвідношення двох груп становило 0,95 (0,87, 1,05). Відмінності у швидкості сероконверсії та швидкості серозахисту та співвідношенні у GMT вказували на те, що група QIV не поступалася об'єднаній контрольній групі у всіх суб'єктів. ІМС групи QIV та об'єднаної контрольної групи становили 15,26 та 15,72 відповідно, без статистично значущої різниці між цими двома групами ($P = 0,6863$).

② серотип H3N2

Через 28 днів після вакцинації показники сероконверсії у групі QIV та об'єднаній контрольній групі становили відповідно 81,93% та 80,36%, а різниця -1,57% (-1,66%, 4,82%). Рівень серозахисту групи QIV та об'єднаної контрольної групи становив 98,49% та 96,86% відповідно, і різниця становив 1,63% (0,39%, 2,88%). GMT групи QIV та об'єднаної контрольної групи становили 1: 274,13 та 1: 280,31 відповідно, а співвідношення двох груп становило 0,98 (0,89, 1,07). Відмінності у швидкості сероконверсії та швидкості серозахисту та співвідношенні у GMT вказували на те, що група QIV була неповноцінною до об'єднаної контрольної групи з усіх суб'єктів. ІМС групи QIV та об'єднаної контрольної групи становили 10,12 та 10,50 відповідно, без статистично значущої різниці між цими двома групами ($P = 0,4987$).

Se серотип BV

Через 28 днів після вакцинації показники сероконверсії у групах QIV, TIV-BV та TIV-BY становили відповідно 60,14%, 58,86% та 18,71%. Різниця між групою QIV та групою TIV-BV становила 1,29% (-3,69%, 6,27%), що свідчить про те, що група QIV не поступалася групі TIV-BV у всі предмети. Різниця між групою QIV та TIV-BY становила 41,44% (37,12%, 45,76%), що свідчить про те, що група QIV перевершувала групу TIV-BY у всіх суб'єктах.

Показники серозахисту групи QIV, групи TIV-BV та групи TIV-BY становили відповідно 90,79%, 91,41% та 69,24%. Різниця між групою QIV та групою TIV-BV становила -0,62% (-3,50%, 2,25%), що свідчить про те, що група QIV не поступалася групі TIV-BV у всіх суб'єктів. Різниця між QIV 28% та 98,56% відповідно. Різниця між групою QIV та групою TIV-BV становила 5,10% (3,13%, 7,08%), що не показало переваги між групою QIV та групою TIV-BV у всіх суб'єктах. Файл різниця між групою QIV та групою TIV-BY становила 0,82% (-0,27%, 1,91%), що свідчить про те, що група QIV не поступається групі TIV-BY у всіх суб'єктів.

GMT групи QIV, групи TIV-BV та групи TIV-BY становили відповідно 1: 257,81, 1: 128,79 та 1: 239,63. Співвідношення групи QIV до групи TIV-BV становило 2,04 (1,82, 2,24), що свідчить про те, що група QIV перевершувала групу TIV-BV у всіх суб'єктах. Співвідношення групи QIV до групи TIV-BY становило 1,10 (0,98, 1,20), що свідчить про те, що група QIV не поступається групі TIV-BY у всіх суб'єктах.

ІМС групи QIV, групи TIV-BV та групи TIV-BY становили 4,68, 2,26 та 4,22 відповідно.

	<p>Між групою QIV та групою TIV-BV була статистично значима різниця ($P < 0,0001$), тоді як статистично значущої різниці між групою QIV та групами TIV-BY ($P = 0,0841$).</p> <p>(3) Оцінка імуногенності у сприйнятливих суб'єктів Застосування титру антитіл HI $< 1:40$ як критерію класифікації сприйнятливих суб'єктів, коефіцієнт сероконверсії антитіл проти серотипів антигенів H1N1, H3N2, BV та BY у групі QIV становили 95,63%, 97,17%, 84,30% та 97,86% відповідно. Для антитіл HI проти поширених серотипів антигенів між випробуваною вакциною та контрольною вакциною коефіцієнт сероконверсії та рівень захисту у Групі QIV не поступалися комбінованій контрольній групі у сприйнятливих суб'єктів. Щодо антитіл HI проти специфічних серотипів антигенів у досліджуваній вакцині, швидкість сероконверсії та рівень захисту у групі QIV перевищували контрольну групу у сприйнятливих суб'єктів.</p> <p>(4) Оцінка імуногенності різних вікових груп Серед різних вікових груп (3-17 років, 18-59 років, 60 років і старше, 65 років і старше) для антитіл HI проти поширених серотипів антигенів між тестовою вакциною та контрольною вакциною не було статистично значуща різниця частоти сероконверсії у групі QIV та контрольних групах. Для антитіл HI проти специфічних серотипів антигенів у тестовій вакцині рівень сероконверсії у групі QIV був вищим, ніж у контрольних групах зі статистично значущими відмінностями.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Висновок Вакцина для профілактики грипу (розщеплений віріон), інактивована, чотиривалентна (QIV) продемонструвала хорошу імуногенність та безпеку, яку можна порівняти з тривалентними вакцинами проти грипу (TIV-BV та TIV-BY) із загальними антигенами. Порівняно з тривалентними вакцинами проти грипу (TIV-BV та TIV-BY), чотиривалентна вакцина проти грипу (розщеплений віріон), інактивована, (QIV) підвищувала захист серотипу В антигену, але не збільшувала ризик безпеки, що свідчить про очевидні клінічні переваги</p>

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення),

Представник в Україні


 (підпис)
 Ренський М.О.
 (П. І. Б)