

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 14 розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Гардасил® 9 Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована)
1) 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє. Нова діюча речовина. Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) Суспензія для ін'єкцій, по 0,5 мл (1 доза)
2) 2) проведені дослідження	√ Так □ Ні Якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p>Дослідження імуногенності 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) у нелюдських приматів – макак-резусів</p> <p>Імуногенність усіх дев'яти типів ВПЛ у складі 9-валентної вакцини проти ВПЛ оцінювали на нелюдських приматах. Дослідження проводили в умовах, відмінних від вимог Належної лабораторної практики (GLP) [Таблиця 2.6.2: 1]. Дослідження було розроблено для оцінки квадριвалентної вакцини проти вірусу папіломи людини [типи 6, 11, 16, 18], що містить вірусоподібні частки (ВПЧ) антигенів ВПЛ 6, 11, 16 і 18 у дозах 2, 4, 4 та 2 мкг відповідно, а також нових типів ВПЧ (ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58) в одній рівній дозі – по 2 мкг кожного. 9-валентну вакцину проти ВПЛ L1 ВПЧ, сформульовану з ад'ювантом ААНС (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate), вводили внутрішньом'язово 6 макакам-резусам віком від 6 до 8 років. Кожна тварина отримувала по 3 дози (на 0, 8 та 24 тижнях), а зразки сироватки збиралися протягом усього 7-місячного періоду дослідження. Метою дослідження була оцінка антитільної відповіді до кожного з типів вірусоподібних часток ВПЛ після одночасного введення у складі 9-валентної вакцини проти ВПЛ. Усі 6 макак резус утримувалися в приміщеннях із контрольованими умовами довкілля. Кожну ін'єкцію приблизно по 0,5 мл досліджуваного препарату вводили в правий дельтоподібний м'яз (0,5 мл/тварина/доза).</p> <p>Таблиця 2.6.2: 1 Дослідження імуногенності – Імуногенність 9-валентної вакцини проти</p>

ВПЛ (9-валентна вакцина проти ВПЛ – ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 L1)

Тип дослідження / (Відповідність GLP)	Вид / Лінія / Кількість тварин у групі	Шлях введення	Тривалість введення	Дози	Результати
Імуногенність вакцини 9-валентної вакцини проти ВПЛ (не відповідає GLP)	Нелюдські примати/макаки-резус, всього 6 тварин	Внутрішньом'язово	Три дози. Тривалість дослідження - 28 тижнів	0,5 мл/доза вводилась у 0 день та на 8 і 24 тижнях. Квадривалентна вакцина проти ВПЛ [типи 6, 11, 16, 18] вводилась у дозах 2, 4, 4, 2 мкг відповідно (18 ВПЧ/доза). Типи ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58 - по 2 мкг/доза. Усі ВПЧ з 309,5 мкг/доза ААHS.	Імуногенність доведена для всіх дев'яти типів ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58).

Тварин спостерігали щоденно, і жодних несприятливих фізичних ознак, пов'язаних із введенням вакцини, не виявлено. Рівні антитіл визначали за допомогою конкурентного імуноаналізу LUMINEX™ (сLIA) для 8 типів ВПЛ (усіх, окрім типу 33, оскільки конформаційні, нейтралізуючі, типоспецифічні моноклональні антитіла до ВПЛ 33 L1 ВПЧ, необхідні для сLIA-аналізу, ще перебувало на стадії розробки) до 28 тижня, а також розраховували середні геометричні титри (СГТ) [Рисунок 2.6.2: 1]. Імуногенність для типу 33 оцінювалася методом послідовного розведення з кінцевою точкою в ELISA-тесті прямого зв'язування з ВПЧ ВПЛ 33. Усі тварини мали сероконверсію за всіма 9 типами ВПЛ та сформували анти-ВПЛ-іммунну відповідь, яка посилювалася з наступними дозами. Методика сLIA (конкурентного імуноаналізу LUMINEX™) ґрунтується на витісненні типоспецифічного, конформаційно-залежного нейтралізуючого моноклонального антитіла, специфічного для ВПЧ ВПЛ. Результати аналізу відображають непрямий показник зв'язування сироваткових антитіл з нейтралізуючим епітопом відносно еталонного стандарту і виражаються в умовних одиницях – mMU/мл. Показники сLIA не можна безпосередньо порівнювати між різними типами ВПЛ, оскільки для кожного типу використовується моноклональне антитіло з унікальною спорідненістю зв'язування, яке формує індивідуальні калібрувальні криві. Титри, отримані методом сLIA, визначають типоспецифічний титр відносно стандарту, використаного в межах одного аналізу. Титри кінцевого розведення в ELISA є показником сероконверсії та відображають здатність позитивного сигналу зберігатися при серійних розведеннях у порівнянні з фоновими значеннями. Усі типи ВПЛ, що оцінювалися методом сLIA, спричиняли утворення іммунних титрів при вимірюванні через 4 тижні після кожної імунізації. Аналогічно, титри кінцевого розведення в ELISA для типу 33 свідчили про сероконверсію до типу 33 з послідовним підвищенням титрів через 4 тижні після імунізації.

Рисунок 2.6.2: 1
Рівні антитіл до ВПЛ після введення 3 доз 9-валентної вакцини проти ВПЛ (з ААHS) макакам-резусам: середні геометричні титри за методами cLIA та кінцевого розведення (ELISA)

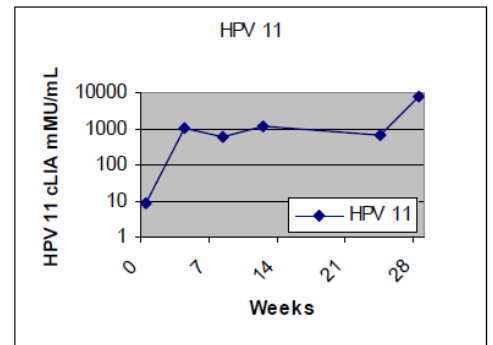
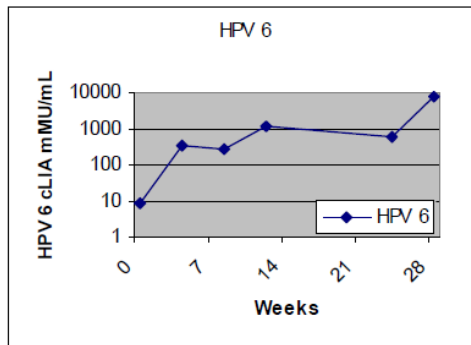


Рисунок 2.6.2: 1 (продовження)
Рівні антитіл до ВПЛ після введення 3 доз 9-валентної вакцини проти ВПЛ (з ААHS) макакам-резусам: середні геометричні титри за методами cLIA та кінцевого розведення (ELISA)

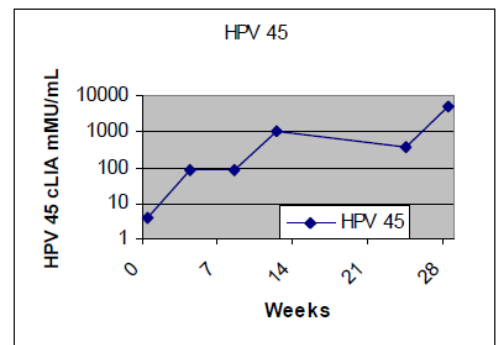
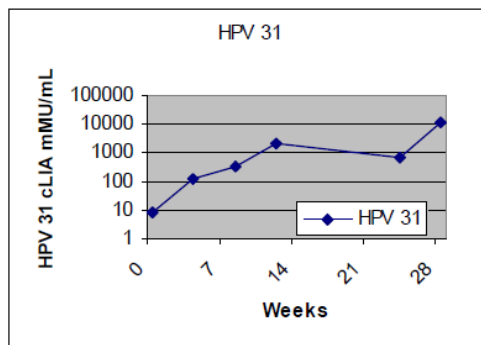
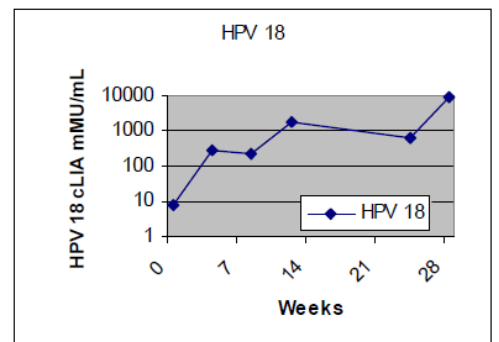
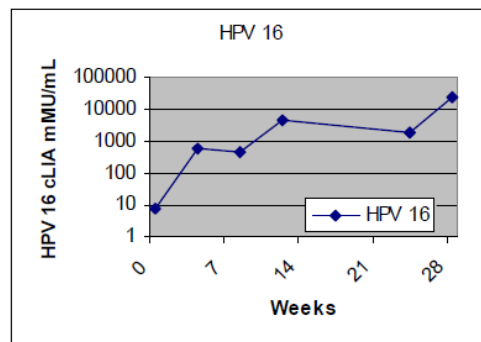
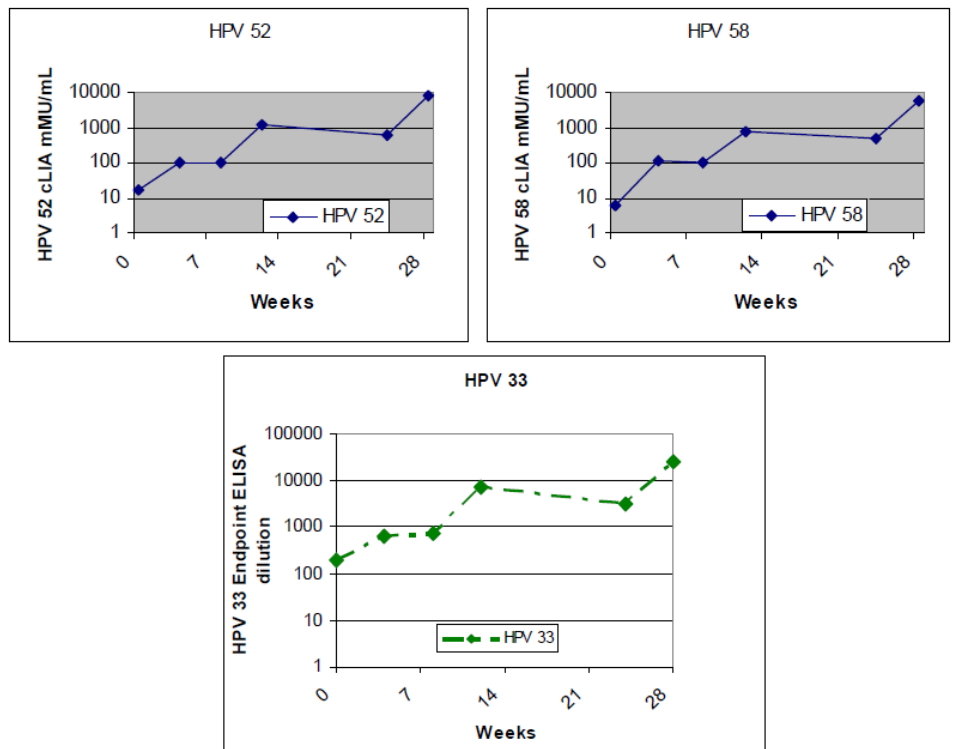


Рисунок 2.6.2: 1 (продовження)
Рівні антитіл до ВПЛ після введення 3 доз 9-валентної вакцини проти ВПЛ (з ААНС) макакам-резусам: середні геометричні титри за методами cLIA та кінцевого розведення (ELISA)



У висновку: внутрішньом'язове введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ добре переносилося макаками-резусами. Це дослідження підтверджує імуногенність із сероконверсією за всіма 9 типами вірусоподібних часток ВПЛ.

2) вторинна фармакодинаміка
Дослідження вторинної фармакодинаміки для 9-валентної вакцини проти ВПЛ не проводилися, оскільки вона не виявила жодних ефектів, окрім очікуваної імунної відповіді.

3) фармакологія безпеки
Фармакологічні дослідження з безпеки для 9-валентної вакцини проти ВПЛ не проводилися. Це відповідає розділу 4.2.4 настанови ВООЗ щодо неклінічного дослідження вакцин, у якому зазначено, що дослідження з безпеки фармакологічної дії вакцин повинні проводитися лише в тому випадку, якщо дані неклінічних та/або клінічних досліджень на людях свідчать про можливий вплив вакцини на фізіологічні функції (центрально нервову систему, дихальну, серцево-судинну або сечовидільну системи), окрім імунної.
9-валентна вакцина проти ВПЛ була досліджена в рамках неклінічної оцінки безпеки, де щоденне спостереження за фізичним станом тварин не виявило жодних суттєвих змін з боку жодної з фізіологічних систем. Крім того, безпека 9-валентної вакцини проти ВПЛ була підтверджена в клінічних дослідженнях за участю людей, де також не виявлено ознак занепокоєння. Окрім очікуваної імунної відповіді та місцевих реакцій у місці ін'єкції, не було виявлено жодних доказів системного впливу (таких як вплив на серцево-судинну, дихальну чи центральну нервову системи), зумовленої введенням вакцини ВПЛ L1 ВПЧ.
Отже, з огляду на відсутність впливу на будь-яку з фізіологічних функцій, проведення окремого неклінічного дослідження з фармакологічної безпеки було визнано недоцільним для 9-валентної вакцини проти ВПЛ.

4) фармакодинамічні взаємодії	9-валентна вакцина проти ВПЛ не досліджувалася у рамках фармакодинамічних доклінічних досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами. Потенційна взаємодія з іншими вакцинами є важливим аспектом, проте вона може бути оцінена лише в межах клінічних досліджень.
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Не застосовно
2) всмоктування	Не застосовно
3) розподіл	Не застосовно
4) метаболізм	Не застосовно
5) виведення	Не застосовно
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Не застосовно
7) інші фармакокінетичні дослідження	Не застосовно
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Токсичність одноразової дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ оцінювали в рамках дослідження токсичності повторних доз на щурах лінії Sprague-Dawley.
2) токсичність у разі повторних доз	<p>13-тижневе дослідження токсичності при багаторазовому введенні було проведене на щурах лінії Sprague-Dawley відповідно до вимог Належної лабораторної практики (GLP) з метою оцінки потенційної токсичності після одноразового та повторного внутрішньом'язового введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ. Упродовж 85 днів щурам вводили чотири дози по 0,5 мл (по 0,25 мл у кожен квадрицепс) у 1, 22, 43 та 64 день дослідження, після чого слідував 21-денний період спостереження. Застосована доза відповідала повній клінічній дозі для людини та становила до 250-кратного надлишку з урахуванням маси тіла (припускаючи масу тіла людини 50 кг). Групи лікування були наступними:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Контрольна група – фосфатно-буферний розчин (PBS) 2) Плацебо (допоміжна речовина плюс 1097 мкг/мл ад'ювант ААHS) 3) Низька доза 9-валентної вакцини проти ВПЛ ВПЧ-антигени типів ВПЛ 6/11/16/18/31/33/45/52/58 у концентрації 40/80/80/40/40/40/40/40 мкг/мл, сформульовані з ад'ювантом ААHS у концентрації 788 мкг/мл 4) Середня доза 9-валентної вакцини проти ВПЛ ВПЧ-антигени типів ВПЛ 6/11/16/18/31/33/45/52/58 у концентрації 60/80/160/80/40/40/40/40 мкг/мл, сформульовані з ад'ювантом ААHS у концентрації 1000 мкг/мл 5) Висока доза 9-валентної вакцини проти ВПЛ ВПЧ антигени типів ВПЛ 6/11/16/18/31/33/45/52/58 у концентрації 80/80/160/160/60/60/60/60 мкг/мл, сформульовані з ад'ювантом ААHS у концентрації 1097 мкг/мл <p>Оцінка токсичності проводилася з використанням різних доклінічних (антемортем) параметрів, включаючи летальність, фізичні ознаки, масу тіла та споживання корму. Крім того, було проведено розширену оцінку гематологічних показників, біохімії сироватки (включаючи визначення рівнів ІЛ-6) та аналізу сечі – через 3 дні після першої дози, через 3 дні після</p>

четвертої (останньої) дози та через 17 днів після останньої дози. Параметри коагуляції оцінювали через 3 дні після першої дози, через 3 дні після останньої дози та на завершальному етапі дослідження (через 21 день після останньої дози). Офтальмологічні обстеження проводилися через 1 день після першої дози, а також на 1-й та 16-й день після останньої дози.

Оцінку імуногенності (визначення специфічних антитіл до ВПЛ типів 6/11/16/18/31/33/45/52/58) здійснювали за допомогою конкурентного імуноаналізу на основі LUMINEX™, використовуючи зразки сироватки, зібрані приблизно через 3 тижні після першої дози та на завершальному етапі дослідження. Повне патологоанатомічне дослідження (розтин) проводилося через 3 та 21 день після останньої дози. Місцеву переносимість також оцінювали в межах цього дослідження. У кожній групі лікування для кожного з двох термінів патологоанатомічного дослідження було по 10 щурів кожної статі.

Внутрішньом'язове введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ шурам за схемою з 4-х доз протягом 10 тижнів з подальшим періодом спостереження приблизно 3 тижні переносилося добре. Після одноразового або багаторазового введення вакцини не було виявлено жодного пов'язаного з лікуванням впливу на смертність, фізичні ознаки, масу тіла, споживання їжі, офтальмологічні показники або показники сечовипускання. Гематологічні дані, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у щурів, які отримували низькі, середні та високі дози вакцини на 67-й день дослідження (через 3 дні після останньої дози), і склалися з дуже незначного збільшення кількості лейкоцитів та помірного збільшення кількості нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів на 67-й день дослідження. Ці зміни були пов'язані з імунологічною реакцією і мали транзиторний характер, оскільки повністю зникли під час наступного гематологічного дослідження, проведеного на 81-й день дослідження (через 17 днів після прийому останньої дози). Результати біохімічного аналізу сироватки крові, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у щурів, яким вводили низькі, середні та високі дози вакцини на 67-й день дослідження, і склалися з дуже незначного або помірного зниження рівня альбумінів та підвищення рівня глобулінів, що призводило до зниження співвідношення альбумін/глобулін. Ці зміни відповідали очікуваній імунній відповіді, індукованій вакциною. На 81-й день дослідження спостерігалось повне відновлення змін альбуміну, тоді як часткове відновлення спостерігалось для глобуліну та результуючого співвідношення альбумін/глобулін.

Під час проміжного розтину спостерігали збільшення маси селезінки у самок щурів у групах середніх та високих доз. Не було виявлено грубих або гістоморфологічних змін у селезінці, які б корелювали зі збільшенням маси селезінки, і при остаточному розтині вона була в межах норми. Збільшення маси селезінки вважалось вторинним до стимуляції імунної системи середніми та високими дозами 9-валентної вакцини проти ВПЛ. Пов'язані з лікуванням грубі та гістоморфологічні результати проміжного та остаточного розтину у щурів, які отримували плацебо (засіб плюс ад'ювант AAHS), та щурів, які отримували високу дозу 9-валентної вакцини проти ВПЛ, спостерігалися в місці ін'єкції та в лімфатичних вузлах, що відводять кров. Вогнища від червоного до коричневого кольору, що спостерігалися під час проміжного розтину в місці ін'єкції, корелювали із запаленням і дегенерацією м'язових волокон, що

	<p>спостерігалися у м'язі квадрицепса. При остаточному розтині дегенерації м'язових волокон у м'язі квадрицепса не спостерігалось, а залишкове запалення було менш вираженим і мало більш хронічний характер порівняно з проміжним розтином, що свідчить про прогресуюче розсмоктування і триваюче відновлення змін у м'язах.</p> <p>Як при проміжному, так і при остаточному розтині частота і тяжкість гістоморфологічних змін у місцях ін'єкцій були подібними у щурів, які отримували плацебо, що містило ААНС, і щурів, які отримували високу дозу 9-валентної вакцини проти ВПЛ. Таким чином, розсмоктування змін у місці ін'єкції було подібним у щурів, які отримували плацебо та 9-валентну вакцину проти ВПЛ у високій дозі, та у щурів, які отримували плацебо.</p> <p>Гіперплазія дренажних клубових та пахвинних лімфатичних вузлів подібної частоти та вираженості була виявлена гістоморфологічно як у щурів, яким вводили плацебо з ААНС, так і у тварин, які отримували високу дозу 9-валентної вакцини проти ВПЛ, під час проміжного та остаточного розтину. Це корелювало з макроскопічно збільшеними розмірами лімфатичних вузлів. Виявлені зміни в дренажних лімфатичних вузлах розцінювалися як вторинна реакція імунної системи на введення плацебо з ААНС та 9-валентної вакцини проти ВПЛ.</p> <p>Оскільки характер і ступінь вираженості гістоморфологічних змін були подібними між тваринами, які отримували плацебо з ААНС, та тими, хто отримував 9-валентну вакцину проти ВПЛ у високій дозі, зміни в місці ін'єкції та в дренажних клубових і пахвинних лімфатичних вузлах вважалися переважно зумовленими дією ААНС. Такі зміни мали мінімальне токсикологічне значення і залишалися в межах допустимих показників переносимості для внутрішньом'язового введення вакцин, що містять ААНС, шурам.</p> <p>9-валентна вакцина проти ВПЛ індукувала утворення антитіл проти всіх 9 типів ВПЛ (типи 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58) після 1 або 4 внутрішньом'язових ін'єкцій шурам на всіх рівнях дозування, що було зафіксовано за допомогою дослідження, проведеного поза межами стандартів GLP. Чіткої різниці в рівнях антитіл між шурами, яким вводили низьку дозу вакцини, і тими, хто отримував середню або високу дозу, не виявлено. У всіх дозових групах рівні імунної відповіді після четвертого введення вакцини були загалом у 2–6 разів вищими для більшості типів ВПЛ порівняно з рівнями після одноразового введення.</p> <p>На основі цих даних, за винятком очікуваної імунної відповіді та впливу ААНС на посмертні зміни, рівень відсутності побічних реакцій (NOAEL) дорівнював найвищій випробуваній дозі (0,5 мл 80/80/160/160/60/60/60/60/60 мкг/мл для ВПЛ типів 6/11/16/18/31/33/45/52/58).</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p>Генотоксичність / мутагенний потенціал 9-валентної вакцини проти ВПЛ <i>in vitro</i> не оцінювалися. Згідно з «Настановами ВООЗ щодо неклінічної оцінки вакцин» та «Керівництвом щодо неклінічних досліджень вакцин для профілактики інфекційних захворювань» Міністерства охорони здоров'я, праці та добробуту Японії, проведення досліджень на генотоксичність для вакцин, як правило, не вимагається.</p>
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики)	<p>Генотоксичність / мутагенний потенціал 9-валентної вакцини проти ВПЛ <i>in vivo</i> не досліджувалися. Відповідно до «Настанов ВООЗ щодо неклінічної оцінки вакцин» та «Керівництва щодо неклінічних досліджень вакцин для профілактики інфекційних захворювань» Міністерства</p>

	охорони здоров'я, праці та добробуту Японії, проведення досліджень на генотоксичність для вакцин, як правило, не є обов'язковим.
4) канцерогенність:	
довгострокові дослідження	Онкогенний/канцерогенний потенціал 9-валентної вакцини проти ВПЛ у довгострокових дослідженнях не оцінювався. Відповідно до «Керівництва з неклінічної оцінки вакцин» ВООЗ та «Керівництва з неклінічних досліджень вакцин для профілактики інфекційних захворювань» Міністерства охорони здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії, дослідження канцерогенності вакцин, як правило, не є обов'язковими.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Онкогенний/канцерогенний потенціал 9-валентної вакцини проти ВПЛ у короткострокових або середньострокових дослідженнях не оцінювався. Відповідно до «Керівництва з неклінічної оцінки вакцин» ВООЗ та «Керівництва з неклінічних досліджень вакцин для профілактики інфекційних захворювань» Міністерства охорони здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії, дослідження канцерогенності вакцин, як правило, не є обов'язковими.
додаткові дослідження	Онкогенний/канцерогенний потенціал 9-валентної вакцини проти ВПЛ в інших дослідженнях не оцінювався. Відповідно до «Керівництва з неклінічної оцінки вакцин» ВООЗ та «Керівництва з неклінічних досліджень вакцин для профілактики інфекційних захворювань» Міністерства охорони здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії, дослідження канцерогенності вакцин, як правило, не є обов'язковими.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Вплив вакцини 9vHPV на фертильність і ранній ембріональний розвиток оцінювався в межах дослідження, описаного в наступному розділі щодо ембріо-фетального розвитку.
ембріотоксичність	<p>Дослідження внутрішньом'язової токсичності та імуногенності при внутрішньоутробному введенні щурам з пренатальною оцінкою</p> <p>Потенційний вплив 9-валентної вакцини проти ВПЛ на фертильність покоління F₀ та ембріональний розвиток покоління F₁ оцінювали після внутрішньом'язового введення щурам-самцям F₀ двічі перед спільним проживанням та один раз на 6-й день вагітності. Крім того, у самок F₀ і плодів F₁ вимірювали рівень антитіл до ВПЛ.</p> <p>Самки щурів лінії Sprague-Dawley були рандомізовані на 3 групи. Щурам у 2 групах по 25 самок кожна вводили по 3 дози фосфатно-сольового буфера (PBS) або ад'юванта на основі алюмінію (AAHS) за 5 і 2 тижні до спарювання та на 6-й день вагітності (GD 6). Третя група з 40 самок отримувала 9-валентну вакцину проти ВПЛ у ті ж строки. Об'єм введення становив 0,5 мл на тварину за одну дозу (по 0,25 мл у кожен м'яз квадрицепса).</p> <p>Самкам покоління F₀ вводили внутрішньом'язово еквівалент повної людської дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ – 0,5 мл суспензії, яка містила ВПЧ-антигени ВПЛ типів 6/11/16/18/31/33/45/52/58 у концентрації 60/80/160/110/60/60/60/60 мкг/мл, сформульовані з AAHS, що містив 1000 мкг/мл алюмінію.</p>

	<p>Оцінка токсичності у самок базувалася на показниках летальності, фізичних ознаках, масі тіла, споживанні корму та макроскопічному огляді. Для оцінки спарювання та репродуктивної здатності самок їх утримували з необробленими самцями у співвідношенні 1:1 після введення двох доз. День підтвердженого спарювання вважався GD 0. Перші 20 спарованих самок з кожної групи були призначені на кесарів розтин на 21-й день вагітності. Цих самок евтаназували та досліджували вміст матки. Оцінювали кількість жовтих тіл та загальну морфологію плаценти. Оцінка токсичності для розвитку на життєздатності ембріона/плода, вазі плода, співвідношенні статей, а також на зовнішній, вісцеральній, корональній та скелетній морфології. Під час дослідження не було незапланованих смертей. Не спостерігалось жодних ознак, пов'язаних із лікуванням, з боку фізичного стану, змін середньої прибавки маси тіла до спарювання або під час вагітності, скоригованої середньої прибавки маси тіла самок у період з 6 по 21 день гестації (GD 6–21), а також змін у середньому споживанні корму. Лікування не вплинуло на показники спарювання, фертильність або виживаність ембріонів/плодів. При ретельному обстеженні самок F₀ не було виявлено жодних змін, пов'язаних з лікуванням. Не було жодних доказів впливу лікування на ембріональну/фетальну життєздатність, вагу плода, співвідношення статей, а також зовнішню, вісцеральну, корональну та скелетну морфологію в групах, які отримували ААНС або 9-валентну вакцину проти ВПЛ. Антитіла до всіх 9 типів ВПЛ були виявлені за допомогою неклінічного аналізу в сироватці крові самок, вакцинованих 9-валентною вакциною проти ВПЛ, на 1-й день співжиття та на 21-й день вагітності. Крім того, антитіла до всіх 9 типів ВПЛ були виявлені в сироватці крові плодів GD 21, отриманих від самок, вакцинованих 9-валентною вакциною проти ВПЛ.</p> <p>Виходячи з цих результатів, NOAEL для F₀ материнської токсичності та F₁ токсичності для розвитку дорівнювала випробуваній дозі (0,5 мл 60/80/160/110/60/60/60/60/60 мкг/мл ВПЛ типів 6/11/16/18/31/33/45/52/58 ВПЧ, приблизно 240-кратне перевищення за масою тіла).</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Дослідження внутрішньом'язової токсичності для розвитку та імуногенності у щурів з післянатальною оцінкою</p> <p>Оцінювалися потенційні ефекти 9-валентною вакциною проти ВПЛ на розвиток, ріст, поведінку, репродуктивну функцію та фертильність потомства покоління F₁ у щурів після внутрішньом'язового введення самкам покоління F₀ двічі перед спарюванням, на 6-й день гестації (GD 6) та на 7-й день лактації (LD 7). Крім того, рівні антитіл до ВПЛ визначалися у щурів поколінь F₀ і F₁.</p> <p>Дві групи по 25 самок щурів лінії Sprague-Dawley отримували 9-валентну вакцину проти ВПЛ або плацебо-контроль з алюмінієвим ад'ювантом (ААНС) за 5 і 2 тижні до спільного проживання з нелікованими самцями, а першим 20 спареним самкам у кожній групі аналогічно вводили на GD 6 і LD 7. Об'єм дозування становив 0,5 мл на тварину на одну дозу (0,25 мл вводили в кожен квадрицепс). Самкам щурів F₀, обробленим 9-валентною вакциною проти ВПЛ, вводили повну людську дозу вакцини 9vHPV внутрішньом'язово (0,5 мл 60/80/120/80/40/40/40/40/40 мкг/мл ВПЛ типів 6/11/16/18/31/33/45/52/58 ВПЧ, сформульовану в ААНС, що містить 1000 мкг/мл алюмінію).</p> <p>Оцінка материнської токсичності ґрунтувалася на смертності, фізичних ознаках, масі тіла, споживанні їжі та загальному огляді. Самкам дозволяли</p>

	<p>народжувати природним шляхом. Оцінка розвитку F₁ перед відлученням від грудей базувалася на зовнішній морфології, смертності, масі тіла та фізичних ознаках. Оцінка розвитку F₁ після відлучення від грудей ґрунтувалася на показниках смертності, фізичних ознаках, масі тіла, ознаках розвитку (відкриття піхви та відділення препуція), офтальмологічних дослідженнях, поведінкових тестах (пасивне уникнення, слухове здригання та рухова активність у відкритому полі) та репродуктивних показниках. Зразки крові для аналізу імуногенності відбирали у самок щурів F₀, вакцинованих 9-валентною вакциною проти ВПЛ, перед введенням першої дози, до дня спільного проживання та на 21-й день. У тварин F₁ відбирали кров для аналізу імуногенності на 21-й та 70-й післяпологові дні (PND).</p> <p>Під час дослідження не було незапланованих смертей самок F₀. Не спостерігалось жодних клінічних ознак або макроскопічних змін, пов'язаних із введенням досліджуваного препарату, а також змін середньої прибавки маси тіла самок або середнього споживання корму. У групі, що отримувала 9-валентну вакцину проти ВПЛ, не виявлено жодних ознак токсичності у потомства покоління F₁ до відлучення на основі показників летальності, фізичних ознак та маси тіла. Так само не було виявлено ознак токсичності після відлучення у потомства покоління F₁ на основі тих самих параметрів, а також показників розвитку, офтальмологічних обстежень, поведінкових тестів і репродуктивної здатності.</p> <p>Антитіла до ВПЛ не виявлялися у сироватці крові, зібраній до початку введення доз. Імунна відповідь проти кожного з 9 типів ВПЛ виявлялася у сироватці самок покоління F₀, зібраній до спарювання та на 21-й день лактації (LD 21). Антитіла до 9 типів ВПЛ також виявлялися (з використанням не-GLP аналізу) у сироватці тварин покоління F₁ на 21-й день після народження (PND 21), а у меншій кількості – на 70-й день (PND 70). Наявність цих антитіл у тварин покоління F₁ пов'язується з передачею від самок F₀ до плодів під час гестації (що було продемонстровано в дослідженні ембріо-фетального розвитку з аналогічним графіком введення доз) та/або з передачею під час періоду лактації.</p> <p>На підставі отриманих результатів, доза, що вивчалася (0,5 мл суспензії, яка містила ВПЧ-антигени ВПЛ типів 6/11/16/18/31/33/45/52/58 у концентраціях 60/80/120/80/40/40/40/40/40 мкг/мл, що відповідає приблизно 160-кратному перевищенню за масою тіла), була визначена як NOAEL (доза, що не спричиняє побічних ефектів) для материнського організму покоління F₀ та для розвитку покоління F₁.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Дослідження, в яких потомство (молоді тварини) отримувало дозу і піддавалося подальшій оцінці, не проводилися, оскільки в доклінічних дослідженнях не було виявлено токсичності для органів-мішеней або системної токсичності, що має відношення до органів, які розвиваються.
б) місцева переносимість	Оцінка місцевої переносимості 9-валентної вакцини проти ВПЛ була включена в дослідження токсичності повторних доз у щурів і продемонструвала, що зміни в місці ін'єкції мали мінімальне токсикологічне значення і знаходилися в межах переносимості при

	внутрішньом'язовому введенні вакцини щурам з препаратами, що містять ААHS.
7) додаткові дослідження токсичності:	Інші дослідження токсичності не проводилися, оскільки спеціалізовані токсикологічні оцінки для цієї вакцини не були необхідними.
антигенність (утворення антитіл)	Дослідження токсичності, пов'язаної з антигенною активністю, не проводилися, оскільки спеціалізовані токсикологічні оцінки для цієї вакцини не були необхідними.
імунотоксичність	Дослідження імунотоксичності не проводилися, оскільки для цієї вакцини не було потреби у проведенні спеціалізованих токсикологічних оцінок.
дослідження механізмів дії	Механістичні дослідження токсичності не проводилися, оскільки спеціалізовані токсикологічні оцінки для цієї вакцини не були необхідними.
лікарська залежність	Дослідження токсичності щодо розвитку залежності не проводилися, оскільки спеціалізовані токсикологічні оцінки для цієї вакцини не були необхідними.
токсичність метаболітів	Дослідження токсичності метаболітів не проводилися, оскільки спеціалізовані токсикологічні оцінки для цієї вакцини не були необхідними.
токсичність домішок	Дослідження токсичності домішок не проводилися, оскільки спеціалізовані токсикологічні оцінки для цієї вакцини не були необхідними.
інше	Інші дослідження токсичності не проводилися, оскільки спеціалізовані токсикологічні оцінки для цієї вакцини не були необхідними.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>У дослідженнях на приматах внутрішньом'язове введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ виявилось добре переносимим і спричиняло виражену імунну відповідь з утворенням антитіл до типів вірусоподібних часток (ВПЧ) ВПЛ, що входять до складу вакцини. Усі тварини мали сероконверсію до восьми типів ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 45, 52 і 58) після першого введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ. Щодо типу 33, сероконверсія після однієї дози відбулася у 3 з 6 тварин, а після другої дози – у всіх 6.</p> <p>Фармакодинамічна оцінка 9-валентної вакцини проти ВПЛ обмежувалася первинною фармакодинамікою – імуногенністю, оскільки вакцина не спричиняла жодних ефектів, окрім очікуваної імунної відповіді. Це відповідає положенням «Настанови ВООЗ щодо неклінічного дослідження вакцин». Очікується, що вакцина забезпечуватиме захист від інфекції ВПЛ за рахунок гуморального імунітету.</p> <p>9-валентна вакцина проти ВПЛ при внутрішньом'язовому введенні щурам не спричиняла пов'язаного з лікуванням впливу на смертність, фізичні ознаки, приріст маси тіла, споживання їжі, офтальмологічну оцінку або параметри сечі. Вакцина викликала очікувану реакцію антитіл проти ВПЛ. Вакцина викликала біохімічні та гематологічні зміни в сироватці крові, які загалом обмежувалися очікуваною імунологічною реакцією. Ці зміни були транзиторними і зникали при остаточному розтині, приблизно через 3 тижні після введення останньої дози. Пов'язані з лікуванням грубі та гістоморфологічні зміни обмежувалися місцями ін'єкцій та відведенням лімфатичних вузлів і включали запалення та некроз у м'язі квадрицепсі та гіперплазію у відведених клубових та пахвинних лімфатичних вузлах. Під час остаточного розтину у м'язах квадрицепса спостерігалось тривале відновлення ушкоджень у місці ін'єкції. Оскільки характер і ступінь</p>

	<p>вираженості гістоморфологічних змін були подібними у щурів, які отримували плацебо (допоміжна речовина з ААНС), і у тварин, що отримували вакцину, зміни в місці ін'єкції та дренажних лімфатичних вузлах розцінювалися як такі, що залишаються в межах допустимих для введення вакцини щурам.</p> <p>9-валентна вакцина проти ВПЛ була досліджена в рамках дослідження токсичності фертильності самок та пренатального розвитку у щурів. Лікування не спричинило жодного впливу на показники спарювання, фертильність або виживаність ембріонів/плодів. Не було виявлено жодних ефектів, пов'язаних із введенням вакцини, на життєздатність ембріонів/плодів, масу плодів, статеве співвідношення, а також зовнішню, вісцеральну, корональну та скелетну морфологію – як у групі, що отримувала ААНС, так і у групі, що отримувала 9-валентну вакцину проти ВПЛ.</p> <p>Під час макроскопічного огляду самок покоління F₀ не виявлено жодних змін, пов'язаних із лікуванням. У сироватці крові самок, яким вводили вакцину, виявлялися антитіла до всіх 9 типів ВПЛ у день спарювання (Cohabitation Day 1) та на 21-й день гестації (GD 21). Крім того, антитіла до всіх 9 типів ВПЛ були виявлені у сироватці плодів на GD 21, отриманих від вакцинованих самок.</p> <p>Крім того, 9-валентна вакцина проти ВПЛ була протестована в дослідженні постнатальної токсичності для розвитку щурів. Не було отримано жодних доказів токсичності F₁ перед відлученням від грудей у групі щеплених вакциною 9vHPV на основі показників смертності, фізичних ознак та маси тіла. Аналогічно, у групі тварин, які отримували 9-валентну вакцину проти ВПЛ, не було виявлено ознак токсичності після відлучення потомства F₁ – на основі оцінки зазначених параметрів, а також ознак розвитку, офтальмологічних обстежень, поведінкових тестів і репродуктивної здатності. Антитіла до всіх 9 типів ВПЛ були виявлені в сироватці самок F₀, зібраній за день до спарювання та на 21-й день лактації (LD 21), а також у тварин покоління F₁ на 21-й та 70-й день після народження (PND 21 і 70).</p> <p>У підсумку, 9-валентна вакцина проти ВПЛ загалом добре переносилася тваринами, що підтверджує обґрунтованість її внутрішньом'язового введення людині.</p>
Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">_____</p> <p style="text-align: center;">(підпис)</p> <p style="text-align: center;"><u>Керівник групи з реєстрації лікарських засобів</u> <u>Цушко Н.В.</u> (П. І. Б.)</p>