

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)	Гардасил® 9 Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована)
2. Заявник	Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія
3. Виробник	- Мерк Шарп і Доум ЛЛС, США; - МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу), Ірландія; - Бакстер Фармасьютікал Солюшнс ЛЛС, США; - Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди; - Рові Фарма Індастріал Сервісес, С.А., Іспанія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> Так <input type="checkbox"/> Ні якщо ні, обґрунтувати
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)
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, міжнародне, подвійне сліпе (з засліпленням), контрольоване вакциною ГАРДАСИЛ™ дослідження діапазону доз, переносимості, імуногенності та ефективності багатовалентної вакцини проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) L1 у вигляді вірусоподібних часток (ВПЧ), що вводиться жінкам віком від 16 до 26 років
6. Фаза клінічного випробування	ІІ/ІІІ
7. Період проведення клінічного випробування	з 26 вересня 2007 року по 03 жовтня 2011 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Багатоцентрові: 105; 28 центрів у Сполучених Штатах Америки (США) та 77 центрів за межами США
9. Кількість досліджуваних	14 840 досліджуваних

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування

Частина А Аналіз

Первинні цілі

(1) Мета: Оцінити переносимість 9-валентної вакцини проти ВПЛ, виготовлену з вірусоподібних часток (ВПЧ) білка L1 у жінок віком від 16 до 26 років.

Гіпотеза: 9-валентна вакцина проти ВПЛ, виготовлена з вірусоподібних часток (ВПЧ) білка L1, при застосуванні у жінок віком від 16 до 26 років, як правило, добре переноситься.

(2) Мета: Оцінити склад 9-валентної вакцини проти ВПЛ, виготовленої з ВПЧ білка L1, для використання в оцінці ефективності в Частині В.

Гіпотеза: 9-валентна вакцина проти ВПЛ, виготовлена з ВПЧ білка L1, обрана для використання в Частині В, генерує СГТ проти ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 через 4 тижні після введення дози 3, які не поступаються тим, що генеруються вакциною ГАРДАСИЛ™ у підлітків віком від 16 до 26 років та молодих дорослих жінок, які є серонегативними на 1-й день та негативними за результатами ПЛР з 1-го дня по 7-й місяць до відповідного типу(ів) ВПЛ. (СГТ для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16 і 18 тестуються окремо. Неменша ефективність щодо СГТ визначається як статистично менше, ніж 2-кратне зниження).

Аналіз частини Б (аналіз переносимості та ефективності включає досліджуваних частини А, які отримали обрану дозу 9-валентної вакцини проти ВПЛ, виготовлену з ВПЧ білка L1, або препарату порівняння ГАРДАСИЛ™)

Первинні цілі

(1) Мета: Оцінити переносимість 9-валентної вакцини проти ВПЛ, виготовленої з ВПЧ білка L1, у жінок віком від 16 до 26 років.

Гіпотеза: 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ білка L1, введена жінкам віком від 16 до 26 років, як правило, добре переноситься.

(2) Мета: Продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ, виготовленої з ВПЧ білка L1 знижує комбіновану захворюваність на асоційовані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 патології внутрішньоепітеліальну неоплазію шийки матки високого ступеня градації (CIN 2/3), аденокарциному *in situ* (AIS), інвазивну карциному шийки матки, внутрішньоепітеліальну неоплазію вульви високого ступеня градації (VIN 2/3), внутрішньоепітеліальну неоплазію піхви високого ступеня градації (VaIN 2/3), рак вульви або рак піхви, порівняно з препаратом ГАРДАСИЛ™ у підлітків віком від 16 до 26 років та молодих дорослих жінок, які є серонегативними на 1-й день і негативними за результатами ПЛР з 1-го по 7-й місяць до відповідного типу ВПЛ.

Гіпотеза: Введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ, виготовленої з ВПЧ білка L1, знижує комбіновану частоту асоційованих з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 патологій внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки високого ступеня градації (CIN 2/3), аденокарциноми *in situ* (AIS), інвазивної карциноми шийки матки, внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви високого ступеня градації (VIN 2/3), внутрішньоепітеліальної неоплазії піхви високого ступеня градації (VaIN 2/3), рак вульви або рак піхви, порівняно з препаратом ГАРДАСИЛ™ у підлітків віком від 16 до

26 років та молодих дорослих жінок, які є серонегативними на 1-й день і негативними за результатами ПЛР з 1-го дня по 7-й місяць до відповідного типу ВПЛ. *(Статистичний критерій успіху вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для ефективності вакцини перевищувала 25 %).*

(3) Мета: Продемонструвати, що 9-валентна вакцина проти ВПЛ, виготовлена з ВПЧ білка L1, індукує не гірші СГТ проти 6, 11, 16 і 18 порівняно з вакциною ГАРДАСИЛ™.

Гіпотеза: 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ білка L1 генерує СГТ проти ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 через 4 тижні після введення дози 3, які не поступаються СГТ, що генеруються вакциною ГАРДАСИЛ™, у жінок-підлітків та молодих дорослих жінок віком від 16 до 26 років, які є серонегативними на 1-й день та негативними за результатами ПЛР з 1-го по 7-й місяць до відповідного типу(ів) ВПЛ. *(СГТ для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16 і 18 тестуються окремо). Неменша ефективність щодо СГТ визначається як нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для середнього геометричного відношення 9-валентної вакцини до вакцини ГАРДАСИЛ™, що перевищує 0,67).*

Вторинні цілі

(1) Мета: Продемонструвати, що застосування 9-валентної вакцини проти ВПЛ з ВПЧ білка L1 знижує комбіновану частоту персистуючої інфекції, спричиненої ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58 типів, виявленої у зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів (вікно візитів ± 1 місяць) з інтервалом у 6 місяців або довше, порівняно з вакциною ГАРДАСИЛ™ у підлітків віком від 16 до 26 років та молодих дорослих жінок, які є серонегативними на 1-й день і негативними за результатами ПЛР з 1-го дня по 7-й місяць до відповідного типу ВПЛ.

Гіпотеза: Введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ з ВПЧ білка L1 підліткам віком від 16 до 26 років та молодим дорослим жінкам, які є серонегативними на 1-й день та негативними за результатами ПЛР з 1-го по 7-й місяць відповідного типу ВПЛ, знижує комбіновану частоту персистуючої інфекції, спричиненої ВПЛ 31, 33, 45, 52 та 58 типів, виявленої у зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів (з інтервалом між візитами ± 1 місяць) з інтервалом у 6 місяців або довше, порівняно із застосуванням вакцини ГАРДАСИЛ™. *(Статистичний критерій успіху вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для ефективності вакцини перевищувала 25 %).*

(2) Мета: Продемонструвати, що 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ білка L1 є імуногенною щодо ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58.

Гіпотеза: 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ білка L1 генерує рівні сероконверсії проти ВПЛ 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після введення дози 3, які є прийнятними для підлітків віком від 16 до 26 років та молодих дорослих жінок, які є серонегативними в перший день та негативними за результатами ПЛР з першого дня по сьомий місяць відповідного типу(ів) ВПЛ. *(Частота сероконверсії для кожного з типів ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58 буде перевірятися окремо. Прийнятність визначається як нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для показника сероконверсії, що перевищує 90 %).*

	<p>(3) Мета: Продемонструвати, що 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ білка L1 індукує імунну відповідь, яка не поступається за відсотком сероконверсії ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 порівняно з вакциною ГАРДАСИЛ™.</p> <p>Гіпотеза: 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ білка L1 генерує відсоток сероконверсії проти ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 через 4 тижні після введення дози 3, який не поступається показникам, що генеруються вакциною ГАРДАСИЛ™ у підлітків віком від 16 до 26 років та молодих дорослих жінок, які є серонегативними на 1-й день та негативними за результатами ПЛР з 1-го дня по 7-й місяць до відповідного типу(ів) ВПЛ. <i>(Показники сероконверсії для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16 і 18 будуть досліджуватися окремо. Неменша ефективність визначається як нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для різниці (9-валентна вакцина мінус ГАРДАСИЛ™) у рівні сероконверсії, що перевищує - 5 відсоткових пунктів).</i></p> <p>(4) Мета: Кількісно оцінити, наскільки введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ, виготовлену з ВПЧ білка L1 знижує комбіновану частоту захворювань шийки матки, вульви та піхви, спричинених ВПЛ 31, 33, 45, 52 та 58, порівняно з вакциною ГАРДАСИЛ™, у підлітків віком від 16 до 26 років та молодих дорослих жінок, які є серонегативними на 1-й день та негативними за результатами ПЛР з 1-го дня по 7-й місяць до відповідного(их) типу(ів) ВПЛ.</p> <p>(5) Мета: Оцінити стійкість імунної відповіді проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58, викликаной 9-валентною вакциною проти ВПЛ з ВПЧ L1.</p> <p>(6) Мета: Оцінити вплив введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ з ВПЧ білка L1 на частоту відхилень у результатах Пап-тесту (ASC-US [позитивний результат на ВПЛ високого ризику] або гірше).</p>
11. Дизайн клінічного дослідження	<p>Це було рандомізоване, подвійне сліпе (з використанням внутрішніх сліпих процедур), контрольоване вакциною qHPV, багатоцентрове, багатонаціональне, з діапазоном доз, дослідженням безпеки, імуногенності та ефективності з цільовим набором 14 620 досліджуваних.</p> <p>Дослідження складалося з 2 частин. Приблизно 1240 досліджуваних мали бути включені в частину А та однаково рандомізовані до 3 доз вакцини 9vHPV або вакцини qHPV. Один препарат був обраний на основі проміжних результатів імуногенності. Приблизно 13 380 осіб мали бути включені в Частину Б та однаково рандомізовані до обраної дози вакцини 9vHPV або вакцини qHPV.</p> <p>Було проведено три субдослідження:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Субдослідження з підбором дози за участю всіх досліджуваних, включених до Частини А, з оцінкою імуногенності та безпеки з 1-го дня до 7-го місяця 2) Субдослідження ефективності за участю всіх досліджуваних, які отримували обрану дозу вакцини 9vHPV або qHPV, з оцінкою ефективності та безпеки з 1-го дня до щонайменше 42-го місяця. 3) Субдослідження імуногенності, що включає всі суб'єкти, включені в Частину В, з оцінкою імуногенності з 1-го дня до 42-го місяця.

	<p>Для оцінки ефективності Папаніколау-тест (Пап-тест) проводився в 1-й день, 7-й місяць, 12-й місяць, 18-й місяць, 24-й місяць, 30-й місяць, 36-й місяць, 42-й місяць, 48-й місяць і 54-й місяць, а відхилення в результатах Пап-тесту від норми відповідно до попередньо визначеного алгоритму обов'язкового сортування. Всі суб'єкти повинні були спостерігатися на предмет ефективності принаймні до 42-го місяця. Аналіз ефективності проводився після накопичення 30 первинних випадків ефективності. Для оцінки імуногенності сироватки мали бути отримані на 1-й день, 3-й місяць, 7-й місяць, 12-й місяць, 24-й місяць, 36-й місяць та 42-й місяць. За всіма суб'єктами слід було спостерігати з метою забезпечення безпеки протягом усього дослідження.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Досліджувані – особи жіночої статі, віком від 16 років і 0 днів до 26 років і 364 днів на день зарахування, з хорошим фізичним здоров'ям; здатні прочитати, зрозуміти та заповнити карту щеплень; погоджуються надати дослідницькому персоналу основний номер телефону, а також альтернативний номер телефону для подальшого спостереження; ніколи не проходили Пап-тестування або мають лише нормальні результати Пап-тесту; мають від 1 до 4 статевих партнерів чоловічої та/або жіночої статі на момент реєстрації АБО не мають жодного статевих партнера чоловічої та/або жіночої статі, досягли 18-річного віку або старше і планують розпочати активне статеве життя протягом перших 3–6 місяців після початку дослідження; утримувалися від спринцювання/підмивання піхви та використання вагінальних ліків або препаратів протягом 2 календарних днів до візиту в День 1 і погоджуються утримуватися від цих дій протягом 2 календарних днів до будь-якого майбутнього візиту, що включає зразків для дослідження (цервікальні/генітальні мазки або Пап-тест); утримувалися від сексуальної активності (включаючи анальний, вагінальний або генітальний/генітальний контакт, незалежно від того, чи є він одностатевим або протилежної статі) протягом 2 календарних днів до візиту в День 1. Суб'єкт погоджується утримуватися від такої сексуальної активності протягом 2 календарних днів перед будь-яким майбутнім візитом, що включає збір зразків для дослідження (цервікальні/генітальні мазки або Пап-тест); з першого дня останньої менструації до 1-го дня пацієнтка не мала статевих контактів з чоловіками або мала статеві контакти з чоловіками і використовувала ефективні засоби контрацепції безризиків, а також розуміє і погоджується з тим, що в період з 1-го дня до 7-го місяця вона не повинна мати статевих контактів з чоловіками без засобів контрацепції.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджувані отримали одну дозу по 0,5 мл вакцини 9vHPV внутрішньом'язово на 1-й день, 2-й місяць і 6-й місяць.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Досліджувані отримували одну дозу по 0,5 мл вакцини qHPV внутрішньом'язово на 1-й день, 2-й місяць та 6-й місяць.</p>
15. Супутня терапія	<p>В обох групах лікування приблизно 69,4 % (9859/14 204) з респондентів отримували щонайменше одну супутню терапію. Найпоширенішою категорією терапії були гормональні контрацептиви, за якими йшли ліки з протизапальними або</p>

	знеболювальними властивостями. Частки осіб, які отримували супутні препарати після будь-якого візиту до лікаря, були загалом порівнянними між групами вакцин 9vHPV та qHPV.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність: У протоколі було зазначено, що первинний аналіз ефективності має проводитися на популяції для аналізу ефективності за протоколом (PPE). Ця когорта складалася з досліджуваних, які отримали всі 3 щеплення, не відхилялися від протоколу дослідження способами, які могли б потенційно вплинути на ефективність і були серонегативними на початку дослідження та негативними за результатами ПЛР на початку дослідження, а також протягом 6-місячної схеми вакцинації та протягом 1 місяця після неї (щоб забезпечити індукцію імунної відповіді на дозу 3 вакцини) до відповідного(их) типу(ів) ВПЛ. Випадки досягнення первинної кінцевої точки підраховували, починаючи з 7-го місяця. Для виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) ВПЛ вакцинного типу або клінічного захворювання в учасників дослідження збирали такі зразки: (1) мазки з шийки матки та зовнішніх статевих органів; (2) Пап-тест ThinPrep™; (3) біопсія шийки матки або зовнішніх статевих органів за наявності клінічних показань; (4) зішкріб ендоцервікального каналу на розсуд дослідника; (5) зразок для остаточного лікування за наявності клінічних показань. Патологоанатомічна комісія оцінювала всі біоптати відповідно до стандартної операційної процедури до отримання консенсусних діагнозів з використанням методу засліплення. Випадки первинної ефективності CIN 2/3 або гірше, VIN2/3 або гірше та VaIN 2/3 або гірше визначалися, якщо в одному біопсійному блоці тканини виконувалися обидві наведені нижче умови: (1) ДНК ВПЛ 31, ДНК ВПЛ 33, ДНК ВПЛ 45, ДНК ВПЛ 52 та/або ДНК ВПЛ 58 було виявлено в тонких зрізах біоптату за допомогою набору Merck's Biopsy Thin-Section PCR Assay; та (2) консенсусний діагноз Патологоанатомічної комісії Програми був CIN 2, CIN 3, AIS, рак шийки матки, VIN2/3, VaIN 2/3, рак вульви або рак піхви.</p> <p>Імуногенність: Титри анти-ВПЛ типу 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у сироватці крові вимірювали за допомогою конкурентного імуоферментного аналізу Luminex (HPV-9 cLIA). Для оцінки імуногенності у кожного учасника дослідження були зібрані наступні кінцеві точки: 1) титри cLIA для кожного з вакцинних типів ВПЛ; 2) статус сероконверсії (тобто вище або нижче серостатусу) для кожного з вакцинних типів ВПЛ. Всі суб'єкти, які входили до визначеної згідно з протоколом популяції імуногенності (PPI), були включені до звіту про імуногенність. Зразки сироватки крові були відібрані у всіх досліджуваних на 1-й день та 7-й місяць. Додаткові зразки були відібрані на 12-й, 24-й, 36-й та 42-й місяці для оцінки стійкості реакції антитіл. Первинна часова точка для аналізу імуногенності була на 7-му місяці.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека: Для оцінки безпеки у кожного суб'єкта дослідження були зібрані наступні показники: 1) температура (протягом 5 днів після будь-якої вакцинації); 2) всі побічні реакції (протягом 14 днів після будь-якої вакцинації); 3) всі серйозні побічні реакції, що мали місце з 1-го дня до 180 днів після останньої вакцинації; 4) всі серйозні</p>

	<p>побічні реакції, що призвели до смерті або були пов'язані досліджуваною вакциною чи процедурою дослідження, які мали місце в будь-який час протягом дослідження. Усі суб'єкти, які отримали принаймні одну ін'єкцію досліджуваної вакцини та мали дані подальшого спостереження з безпеки, були включені до звіту з безпеки. На додаток до вищезазначених кінцевих точок безпеки, цей звіт з безпеки містить: (1) нові медичні стани; (2) серйозні побічні реакції, що спостерігалися під час вагітності та лактації; (3) наслідки вагітності; та (4) серйозні побічні реакції у немовлят (учасників дослідження), які потенційно зазнали впливу досліджуваного препарату.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Ефективність: Оцінювання ефективності проводилося за участю досліджуваних Части А та В, які отримували вакцину 9vHPV у середній дозі 60/80/120/80/40/40/40/40/40 мкг/мл (тобто група вакцини 9vHPV) або вакцину ГАРДАСИЛ™ (тобто група вакцини qHPV). Для перевірки первинної та вторинної гіпотез ефективності були проведені односторонні тести нульової гіпотези про те, що ефективність вакцини становить $\leq 25\%$. Альтернативна гіпотеза стверджує, що ефективність вакцини становить $> 25\%$. Кожна гіпотеза перевірялася на рівні $\alpha=0,025$ (односторонній). Ефективність вакцини визначається як $VE = 100\% * \{1 - (rN/rG)\}$, де rN – рівень захворюваності в групі 9vHPV, визначається як $rN = CN/\tau N$. CN – кількість первинних випадків ефективності в групі 9vHPV, а τN – загальна кількість людино-років спостереження в групі 9vHPV. Аналогічно, $rG = CG/\tau G$ – показник захворюваності в групі qHPV, де CG – кількість випадків первинної ефективності в групі qHPV, а τG – загальна людино-років спостереження в групі qHPV. Нульова гіпотеза про те, що вакцина не є ефективною (тобто $VE \leq 25\%$), була перевірена шляхом побудови двостороннього точного довірчого інтервалу для VE. Статистичний критерій успіху щодо первинної та вторинної гіпотез ефективності вимагав, щоб нижня межа довірчого інтервалу для ефективності вакцини не включала 25%. Перша дослідницька гіпотеза ефективності, що стосується комбінованої захворюваності на персистуючу інфекцію ВПЛ 31/33/45/52/58, виявлену у зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів (з інтервалом між візитами ± 1 місяць) з інтервалом 12 місяців або більше, була перевірена шляхом проведення одностороннього тестування нульової гіпотези про те, що ефективність вакцини становить $\leq 0\%$, за тією ж методологією, що й для первинної та вторинної гіпотез ефективності. Друга дослідницька гіпотеза ефективності, що стосується комбінованої частоти персистуючої інфекції ВПЛ 16 і 18, виявленої у зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів (вікно візитів ± 1 місяць) з інтервалом у 6 місяців або більше, а також пов'язаних з ВПЛ 16 і 18 захворювань шийки матки, вульви, ВПЛ 16 і 18, пов'язаних із захворюваннями шийки матки, вульви та піхви, оцінювали двома способами: по-перше, шляхом оцінки ефективності вакцини 9vHPV порівняно з історичним плацебо, і, по-друге, шляхом проведення оцінки неперевіреності зниження ризику у відсотках (порівняно з історичним плацебо) у групі 9vHPV порівняно з групою qHPV. Ефективність вакцини 9vHPV порівняно з історичним плацебо оцінювали за допомогою непрямого методу,</p>

де ефективність вакцини визначали як $VEN/P = 100 \% * (1 - RRN/P) = 100 \% \{1 - (rN/rGc * rGh/rP)\}$. Відносний ризик $rN/rGc = 1 - VE[\text{поточне дослідження}]$ – це спостережуваний відносний ризик вакцини 9vHPV до вакцини qHPV з поточного дослідження, а $rGh/rP = 1 - VE[\text{історичне плацебо}]$ – це спостережуваний відносний ризик вакцини qHPV з історичної когорти до плацебо з історичної когорти. 95 % довірчий інтервал для VEN/P оцінювався шляхом обчислення 95 % довірчого інтервалу для натурального логарифму відносного ризику RRN/P на основі його точкової оцінки $\text{Ln}(RRN/P)$ та дисперсії, розрахованої як $\text{Var}\{\text{Ln}(RRN/P)\} = \text{Var}\{\text{Ln}(rN/rGc)\} + \text{Var}\{\text{Ln}(rGh/rP)\}$, а потім шляхом експонування розрахованого довірчого інтервалу. Кожна з величин $\text{Var}\{\text{Ln}(rN/rGc)\}$ і $\text{Var}\{\text{Ln}(rGh/rP)\}$ була обчислена на основі лог-лінійної моделі Пуассона, описаної Прайсом і Бонеттом. Гіпотеза про відсутність переваг розглядалася шляхом обчислення різниці між відсотками зниження ризику в групах 9vHPV і qHPV відносно історичного плацебо, визначеної як $\Delta = 100 \% \{1 - (rN/rP)\} - 100 \% \{1 - (rGc/rP)\} = 100 \% \{(rGc/rP) - (rN/rP)\}$, де rP консервативно припускається як 4 на 100 людино-років, як це спостерігалось за даними програми ГАРДАСИЛ™. Статистичний критерій успіху вимагав, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для Δ була більшою за -15 %. Дослідження було спрямоване на демонстрацію статистично значущої ефективності щодо первинної кінцевої точки ефективності з використанням дизайну з фіксованою подією. Якщо ефективність вакцини 9vHPV щодо первинної кінцевої точки ефективності дійсно становить > 25 %, то необхідно було спостерігати 30 випадків первинної кінцевої точки ефективності, щоб забезпечити принаймні 90 % потужності для демонстрації того, що нижня межа 95 % довірчого інтервалу VE становить > 25 % при $\alpha=0,025$ (1-сторонньому) рівні значущості. Згідно з конкретними припущеннями щодо рівня захворюваності, відсіву та виключення з популяції PPV, детально описаними в плані статистичного аналізу, необхідно було залучити приблизно 14 000 учасників (групи вакцин 9vHPV та qHPV разом) та забезпечити принаймні середнє спостереження протягом 30 місяців після рандомізації, щоб накопичити щонайменше 30 випадків первинної кінцевої точки. Проміжні аналізи, пов'язані з перевіркою гіпотез первинної та вторинної ефективності, не планувалися. Тому при перевірці первинної та вторинної гіпотез ефективності поправки на кратність не проводились.

Імуногенність: Популяція для аналізу імуногенності за протоколом (PPI) була популяцією, на основі якої здійснювалися висновки щодо імунної відповіді. Первинні гіпотези про неменшу ефективність СГТ для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16 і 18 перевіряли за допомогою 4 односторонніх тестів неперевершеності (по одному для кожного типу ВПЛ), проведених на рівні $\alpha=0,0247$ (односторонній) (частина А: субдослідження діапазону доз) або на рівні $\alpha=0,025$ (односторонній) (частина В: субдослідження імуногенності). Тестування проводилося з використанням моделі ANOVA з реакцією лог-індивідуальних титрів і фіксованим ефектом для групи порівняння.

<p>популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>36,6 % та 34,1 % були з Азійсько-Тихоокеанського регіону, Європи, Латинської Америки та Північної Америки відповідно. Найбільшою расовою категорією були білі (51,2 %), за ними йшли змішані раси (31,4 %), азіати (12,3 %) та чорношкірі або афроамериканці (4,5 %). Решта респондентів були американськими індіанцями, корінними жителями Аляски, Гавайських островів або інших тихоокеанських островів, або не вказали свою расову приналежність (Невідомо).</p> <p><i>Субдослідження ефективності:</i> Середній вік рандомізованих досліджуваних становив 21,9 року. Всі суб'єкти були віком від 16 до 26 років, як зазначено в протоколі. Розподіл віку на момент включення в дослідження був загалом порівнянним між групами вакцинації. Приблизно 12,8 %, 33,9 %, 33,4 % і 20,0 % досліджуваних були з Азійсько-Тихоокеанського регіону, Європи, Латинської Америки та Північної Америки відповідно. Найбільшою расовою категорією були білі (55,2 %), за ними йшли змішані раси (26,8 %), азіати (14,3 %) та чорношкірі або афроамериканці (3,3 %). Решта респондентів були американськими індіанцями або корінними жителями Аляски, Гавайських островів чи інших тихоокеанських островів, або не вказали свою расу (невідомо).</p> <p><i>Субдослідження імуногенності:</i> Всі суб'єкти були віком від 16 до 26 років, як зазначено в протоколі. Приблизно 12,9 %, 34,6 %, 33,2 % та 19,4 % досліджуваних були з Азійсько-Тихоокеанського регіону, Європи, Латинської Америки та Північної Америки відповідно. Найбільшою расовою категорією були білі (55,4 %), за ними йшли змішані раси (26,5 %), азіати (14,3 %) та чорношкірі або афроамериканці (3,3 %). Решта респондентів були американськими індіанцями, жителями Аляски, Гавайських островів або інших тихоокеанських островів, або не вказали свою расову приналежність (Невідомо).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Ефективність: У первинному аналізі РРЕ ефективність вакцини 9vHPV була наступною:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 96,7 % ефективності (95 % ДІ: від 80,9 % до 99,8 %) порівняно з вакциною qHPV у запобіганні захворюванням шийки матки, вульви та піхви високого ступеня тяжкості (CIN 2 або VIN 2/3 або VaIN 2/3 або гірше), пов'язаних з 31, 33, 45, 52 та 58 (отже, первинна гіпотеза про ефективність була виконана); • 97,1 % ефективності (95 % ДІ: від 91,8 % до 99,2 %), порівняно з вакциною qHPV, у профілактиці захворювань шийки матки, вульви та піхви (будь-якого ступеня), спричинених ВПЛ 31, 33, 45, 52 та 58; • 96,0 % ефективності (95 % ДІ: від 94,4 % до 97,2 %), порівняно з вакциною qHPV, у запобіганні персистуючій інфекції, пов'язаної з ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58, виявленої у зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів (+/- 1 місяць між візитами) з інтервалом у 6 місяців або довше (отже, гіпотеза про вторинну ефективність була виконана); • ефективність 96,3 % (95 % ДІ: від 94,4 % до 97,7 %), порівняно з вакциною qHPV, у запобіганні персистуючій

інфекції, пов'язаній з ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58, виявленій у зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів протягом 12 місяців або довше.

- 92,6 % ефективності (95 % ДІ: від 89,7 % до 94,8 %), порівняно з вакциною qHPV, у запобіганні відхилень у результатах Пап-тесту (позитивний результат ASCUS HR ВПЛ або гірший), пов'язаних з ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58.
- 98,4 % ефективності (95 % ДІ: від 92,0 % до 99,7 %), порівняно з історичним плацебо, у профілактиці захворювань шийки матки, вульви та піхви (будь-якого ступеня), пов'язаних з ВПЛ 16 і 18;
- 96,9 % ефективності (95 % ДІ: від 71,3 % до 99,7 %), порівняно з історичним плацебо, у профілактиці захворювань шийки матки, вульви та піхви (будь-якого ступеня), пов'язаних з ВПЛ 6 та 11.

У популяції, яка була негативною до ВПЛ на початковому етапі (тобто серонегативною до всіх 9 типів вакцин, негативною до ДНК ВПЛ для всіх 9 типів вакцин та 5 додаткових онкогенних типів, без відхилень у Пап-тесті [ASCUS HR ВПЛ позитивний або гірший]), вакцина 9vHPV була наступною:

- 47,1 % ефективності (95 % ДІ: від 30,6 % до 59,7 %) порівняно з історичним плацебо у зниженні частоти захворювань шийки матки (будь-якого ступеня) незалежно від наявності ВПЛ;
- 62,8 % ефективності (95 % ДІ: від 34,8 % до 78,8 %) порівняно з історичним плацебо у зниженні частоти захворювання шийки матки високого ступеня (CIN 2 або гірше) незалежно від наявності ВПЛ;
- 74,1 % ефективності (95 % ДІ: від 54,9 % до 85,1 %) порівняно з історичним плацебо у зниженні частоти захворювань вульви та піхви (будь-якого ступеня) незалежно від наявності ВПЛ;
- ефективність на 23,3 % (95 % ДІ: від 11,6 % до 33,4 %) порівняно з історичним плацебо у зниженні частоти відхилень у результатах Пап-тесту (позитивний результат ASCUS HR ВПЛ або гірший) незалежно від типу ВПЛ;
- 63,8 % ефективності (95 % ДІ: від 27,1 % до 82,1 %) порівняно з історичним плацебо у зниженні частоти високих відхилень у результатах Пап-тесту (ASC-H або гірше) незалежно від ВПЛ;
- Ефективність на 31,3 % (95 % ДІ: від 20,1 % до 40,9 %) порівняно з історичним плацебо у зниженні частоти проведення біопсії шийки матки та зовнішніх статевих органів незалежно від наявності ВПЛ;
- 46,5 % ефективності (95 % ДІ: від 18,6 % до 64,8 %) порівняно з історичним плацебо у зниженні частоти випадків дефінітивної терапії шийки матки та зовнішніх статевих органів незалежно від ВПЛ.

Імуногенність:

Субдослідження діапазону доз (частина А): Помітне підвищення середніх геометричних титрів (СГТ) HPV-9 cLIA до типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 було виявлено в 4 групах вакцини через 4 тижні

	<p>після введення дози 3. Було встановлено, що через 4 тижні після введення дози 3 вакцини 9vHPV у групі, яка отримувала обрану формулу вакцини, не було виявлено відмінностей у відповідях СГТ для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16 і 18, порівняно з групою, яка отримувала qHPV. Таким чином, гіпотеза про первинну імуногенність субдослідження з варіюванням доз була підтверджена.</p> <p>Дослідження імуногенності (частина В): Помітне підвищення середніх геометричних титрів (СГТ) HPV-9 cLIA до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 було виявлено в обох групах вакцин через 4 тижні після введення дози 3. Було встановлено, що через 4 тижні після введення дози 3 вакцини 9vHPV у групі, яка отримувала обрану формулу вакцини, не було виявлено відмінностей у відповідях СГТ для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16 і 18, порівняно з групою, яка отримувала qHPV. Таким чином, гіпотеза про первинну імуногенність субдослідження імуногенності була підтверджена. Через 4 тижні після введення дози 3 понад 99 % досліджуваних у досліджуваній популяції були сероконвертовані щодо ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 в обох групах вакцин. У групі вакцини 9vHPV було продемонстровано неперевершеність імунної відповіді щодо відсотка осіб, у яких відбулася сероконверсія ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18, порівняно з групою вакцини qHPV. Через 4 тижні після введення дози 3 у понад 99 % досліджуваних у популяції за протоколом відбулася сероконверсія ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58 у групі вакцини 9vHPV. Рівень серопозитивності щодо ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 статистично перевищував 90 % у групі вакцини 9vHPV. Таким чином, обидві гіпотези вторинної імуногенності субдослідження імуногенності були виконані. Підвищені GMT до всіх типів вакцин зберігалися протягом 1,5 року після введення дози 3.</p>
21. Результати безпеки	<p>Безпека:</p> <p>Субдослідження діапазону доз: Введення вакцини 9vHPV загалом добре переносилося. Частота клінічних побічних реакцій була загалом порівнянною між трьома групами вакцин 9vHPV та групою вакцин qHPV. Декілька учасників припинили участь у дослідженні через реакції, пов'язані з вакциною. Серйозних побічних реакцій, пов'язаних з вакциною, не було.</p> <p>Субдослідження ефективності: Введення вакцини 9vHPV загалом добре переносилося. Частота клінічних побічних реакцій була загалом порівнянною між 2 групами вакцинації (вакцини 9vHPV та група вакцини qHPV). Частота побічних реакцій у місці ін'єкції була вищою у групі вакцини 9vHPV, ніж у групі вакцини qHPV. Лише 12 осіб припинили участь у дослідженні через побічні реакції, пов'язані з вакциною (8 у групі вакцини 9vHPV, 4 у групі вакцини qHPV). Повідомлялося про чотири (4) серйозні побічні реакції, пов'язані з вакциною (2 у групі вакцин 9vHPV, 2 у групі qHPV). Повідомлялося про десять (10) побічних реакцій, що призвели до смерті (5 у групі вакцин 9vHPV, 5 у групі вакцин qHPV); жодна з цих подій не була пов'язана з вакциною за оцінкою дослідника, який повідомляв про неї.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Ефективність: Профілактичне введення 3 доз вакцини 9vHPV молодим жінкам віком від 16 до 26 років, які є серонегативними та</p>

ПЛР-негативними до відповідного(их) типу(ів) ВПЛ під час реєстрації та залишаються ПЛР-негативними до того ж типу(ів) ВПЛ протягом 4 тижнів після завершення курсу вакцинації, є високоефективним у запобіганні розвитку захворювання:

1) пов'язані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 патології неоплазії шийки матки високого ступеня (CIN 2/3), аденокарцинома *in situ* (AIS), інвазивна карцинома шийки матки, внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви високого ступеня (VIN 2/3), внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви високого ступеня (VaIN 2/3), рак вульви або рак піхви;

2) захворювання шийки матки, вульви та піхви, спричинені ВПЛ 31, 33, 45, 52 та 58 (будь-якого ступеня);

3) персистуюча інфекція, пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58, виявлена у зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів (вікно візитів +/- 1 місяць) з інтервалом у 6 місяців або більше;

4) персистуюча інфекція, пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58, виявлена в зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів протягом 12 місяців або довше;

5) пов'язані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 відхилення в результатах Пап-тесту (ASCUS [позитивний результат на ВПЛ високого ризику] або гірше);

6) захворювання шийки матки, вульви та піхви, спричинені ВПЛ 16 та 18 типів;

7) захворювання шийки матки, вульви та піхви, спричинені ВПЛ 6 та 11 типів;

Профілактичне введення 3 доз вакцини 9vHPV молодим жінкам у віці від 16 до 26 років знижує загальний ризик розвитку папіломавірусу:

1) захворювання шийки матки (CIN, AIS, рак шийки матки) незалежно від ВПЛ;

2) захворювання вульви та піхви незалежно від ВПЛ;

3) відхилення в результатах мазка (ASCUS [позитивний на ВПЛ високого ризику] або гірше) незалежно від наявності ВПЛ;

4) проходження генітальної біопсії або остаточної терапії генітальних захворювань незалежно від наявності ВПЛ.

Імуногенність: Введення 3 доз вакцини 9vHPV молодим жінкам віком від 16 до 26 років, які є серонегативними та ПЛР-негативними до відповідного типу (типів) ВПЛ під час реєстрації залишаються ПЛР-негативними до того ж типу (типів) ВПЛ протягом 4 тижнів після завершення схеми вакцинації, призводить до розвитку:

1) СГТ та рівню сероконверсії проти ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16 та ВПЛ 18, які через 4 тижні після введення 3-ї дози не поступаються показникам, що спостерігаються через 4 тижні після введення 3-дозової схеми вакцини qHPV, таким чином підтверджуючи зближення результатів ефективності вакцини qHPV з вакциною 9vHPV щодо персистуючої інфекції та захворювань, спричинених ВПЛ 6, 11, ВПЛ 16 та ВПЛ 18.

2) прийнятних рівнів сероконверсії проти ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 45, ВПЛ 52 та ВПЛ 58 через 4 тижні після введення дози 3, що

	<p>свідчить про сильну імуногенність вакцини 9vHPV щодо ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 45, ВПЛ 52 та ВПЛ 58.</p> <p>3) підвищених рівнів ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16, ВПЛ 18, ВПЛ 31, ВПЛ 33, 45, ВПЛ 52 та ВПЛ 58, які зберігаються протягом 1,5 року після завершення курсу вакцинації.</p> <p>Безпека: Введення 3 доз вакцини 9vHPV зазвичай добре переноситься молодими жінками віком від 16 до 26 років.</p>
Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p><u>Керівник групи з реєстрації лікарських засобів</u> <u>Цушко Н.В.</u> (П. І. Б.)</p>