

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	Реєстрове дослідження суб'єктів протоколу V501-015 та реципієнтів вакцини ГАРДАСИЛ™ (рекомбінантна вакцина проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18) у країнах з централізованою інфраструктурою скринінгу раку шийки матки з метою оцінки довгострокової ефективності, імуногенності та безпечності вакцини ГАРДАСИЛ™.
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 14 червня 2002 року по 31 березня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Данія, Швеція, Норвегія та Ісландія
9. Кількість досліджуваних	Загалом 5493 особи зі Скандинавського регіону були вакциновані вакциною qHPV або плацебо в рамках базового дослідження. З них 4847 отримали щонайменше 1 дозу вакцини qHPV або під час фази вакцинації в базовому дослідженні (когорта 1, n=2750), або під час розширення базового дослідження (протокол V501-015-10) для вакцинації осіб, які спочатку отримали плацебо (когорта 2, n=2097),

	і мали право на участь у розширеному дослідженні Nordic LTFU (протокол V501-015-21).	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета</b>	<b>Первинна кінцева точка</b>
	Оцінити довгострокову ефективність вакцини qHPV шляхом моніторингу комбінованої захворюваності на CIN 2, CIN 3, AIS та рак шийки матки, асоційований з ВПЛ 16 або ВПЛ 18, у жінок з Протоколу V501-015 у Скандинавському регіоні, вакцинованих вакциною qHPV. Гіпотеза: Вакцина qHPV залишатиметься ефективною щонайменше 14 років після початку вакцинації. (Моніторинг випадків захворювання покаже, коли зниження захворюваності на CIN2, CIN3, AIS та рак шийки матки, асоційовані з ВПЛ 16/18, становитиме менше 90 % порівняно з оціночною захворюваністю у невакцинованих осіб).	CIN 2, CIN 3, AIS або рак шийки матки, пов'язаний з ВПЛ 16 або 18.
	<b>Вторинна мета (ефективність)</b>	<b>Вторинна кінцева точка</b>
	Оцінити потенційні довгострокові перехресні захисні або замісні ефекти вакцини qHPV шляхом моніторингу комбінованої захворюваності на специфічні типи ВПЛ CIN 2, CIN 3, AIS та рак шийки матки, пов'язані з невакцинованими типами ВПЛ.	CIN 2, CIN 3, AIS або рак шийки матки, пов'язаний з ВПЛ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 або 59.
	Оцінити довгострокову ефективність вакцини qHPV проти CIN 1, CIN 2, CIN 3, AIS, раку шийки матки, раку вульви (in situ або інвазивного) або раку піхви (in situ або інвазивного), пов'язаного з ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16 та/або ВПЛ 18.	CIN (будь-якого ступеня), AIS, рак шийки матки, рак вульви або рак піхви, пов'язаний з ВПЛ 6, 11, 16 або 18.
	<b>Вторинна мета (імуногенність)</b>	<b>Вторинні кінцеві точки</b>
Оцінити довгострокові імунні відповіді проти ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18, що генеруються вакциною qHPV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GMT для антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 на 5-му та 10-му роках періоду LTFU</li> <li>• Відсоток серопозитивності для ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 на 5 і 10 роках періоду LTFU</li> </ul>	
11. Дизайн клінічного випробування	У Протоколі V501-015 (FUTURE II), також відомому як базове дослідження, учасники були рандомізовані на отримання чотиривалентної вакцини проти ВПЛ (qHPV) або плацебо, і	

	<p>оцінювалися на предмет ефективності, імуногенності та безпеки протягом приблизно 4 років. Після завершення базового дослідження учасникам, які отримували плацебо, була запропонована вакцинація вакциною qHPV.</p> <p>Протокол V501-015-21 був дослідженням довготривалого спостереження (LTFU), яке було спроектовано для оцінки ефективності, імуногенності та безпечності вакцини qHPV протягом щонайменше 10 років після завершення базового дослідження. За суб'єктами спостерігали протягом приблизно 14 років після вакцинації дозою 1 у базовому дослідженні. За учасниками зі Скандинавського регіону, які брали участь у базовому дослідженні та надали згоду на участь у дослідженні LTFU, спостерігали у 2 когортах, як зазначено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Когорта 1:</b> Суб'єкти, які отримали вакцину qHPV у базовому дослідженні з приблизно 14-річним періодом спостереження після вакцинації (тобто, 4 роки в рамках базового дослідження та 10 років в рамках дослідження LTFU).</li> <li>• <b>Когорта 2:</b> Суб'єкти, які отримували плацебо в базовому дослідженні та вакцину qHPV після завершення базового дослідження і до вступу в LTFU. Ця когорта забезпечувала приблизно 10 років спостереження після вакцинації.</li> </ul> <p>Для подальшого спостереження були використані національні системи скринінгу та епіднагляду, що існують у країнах Скандинавського регіону. Чотири Національні реєстраційні спостережні центри (NRSC) були створені в 4 країнах-учасницях. Контроль ефективності, імуногенності та безпеки проводився наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Подальше спостереження на основі реєстрів:</b> NRSC проводили ретроспективний пошук у національних реєстрах з метою отримання даних для оцінки ефективності та безпеки. Такі дані включали, але не обмежувалися біопсійними зразками та звітами, пов'язаними з гінекологією; зразками сироваток, що зберігаються в національних банках; та даними з безпеки (включаючи записи про випадки смерті, раку, госпіталізації та інші наслідки для здоров'я).</li> <li>• <b>Активне подальше спостереження:</b> Учасникам було запропоновано відвідати центр збору крові для оцінки імуногенності на 5-му та 10-му роках дослідження LTFU. Банки сироваток також повинні були використовуватися для тестування імуногенності, якщо такі зразки були доступні.</li> </ul> <p>Під час дослідження LTFU не проводилося жодних щеплень.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Суб'єкти, включені в дослідження LTFU, були попередньо рандомізовані в базове дослідження (протокол V501-015) з країни, чий Національний реєстраційний спостережний центр (NRSC) відповідав вимогам прийнятності, описаним у пілотному дослідженні прийнятності на основі реєстру (PRE)<sup>1</sup> та програмі повного встановлення (CAP)<sup>2</sup>. Крім того, суб'єкти погодилися на пасивне спостереження, аналіз біопсійних зразків, майбутні</p>

	<p>контакти з NRSC та збір сироватки для цього дослідження LTFU і надали письмову згоду.</p> <p><sup>1</sup> Дослідження PRE мало на меті продемонструвати та підтвердити здатність кожного онкологічного реєстру в Скандинавському регіоні ідентифікувати жінок, у яких були отримані аномальні результати Пап-тесту та/або взяті зразки для біопсії чи остаточної терапії. Крім того, у випадках, передбачених законодавством, були отримані результати Пап-тесту про патологію та блоки зразків тканин. Досліджуваною популяцією була когорта всіх дівчат, народжених у 1970 році, і дослідження було проведено у 1996 році, коли цій когорті виповнилося 26 років.</p> <p><sup>2</sup> Під час проведення Протоколу V501-015 зареєстрованих жінок просили утриматися від відвідування приватних лікарів та участі в програмах скринінгу шийки матки. В рамках Протоколу V501-015 було створено CAP, оскільки результати Пап-тесту та біопсії поза контекстом дослідження все ж таки мали місце. CAP створив зв'язок між розподільчим номером (AN) і персональним ідентифікаційним номером (PIN) у кожній країні, де персональні ідентифікатори використовуються для організаційних цілей у реєстрах, і оцінив, чи відбувалися важливі втрати в кінцевих точках. Проміжні презентації результатів Пап-тесту та біопсії, проведені дослідниками з країн Північної Європи, показали, що значних втрат кінцевих точок захворювання не відбулося.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	Не застосовно
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b><u>Вимірювання імуногенності</u></b></p> <p>Середні геометричні титри сироватки крові (GMT) і частота серопозитивності до ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 будуть узагальнені після 5-річного і 10-річного візитів у LTFU. Результати будуть проаналізовані як дослідницькі з даними первинного періоду спостереження за даними Протоколу V501015 для оцінки довгострокової кінетики імунної відповіді. Банки сироваток, також можуть бути використані для таких вимірювань у країнах, де вони створені, наприклад, у Швеції.</p> <p><b><u>Вимірювання ефективності</u></b></p> <p>Довгострокова ефективність буде оцінюватися шляхом визначення частоти передзловякісних і зловякісних захворювань статевих шляхів, пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18, у реципієнтів вакцини з Протоколу 015. Офіційним діагнозом для кінцевих точок буде діагноз Патоморфологічної комісії Північного регіону (NPP). Когорта 1 є сигнальною когортою, яка забезпечує чотирирічне випередження порівняно із загальною популяцією для виявлення потенційних випадків прориву вакцинного захисту через зниження імунітету. Такі прориви будуть визначатися шляхом отримання блоків тканин з біопсії та зразків остаточної терапії і тестування цих зразків тканин методом тонкошарової ПЛР у лабораторії MRL. Були встановлені порогові рівні проривної хвороби, щоб</p>

	визначити, коли може виникнути потреба у введенні бустерної дози вакцини.
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>ПЕРЕЛІК ВИМІРЮВАНЬ БЕЗПЕКИ:</b> Це дослідження не передбачає введення вакцини. Тому, виходячи з визначення несерйозних побічних реакцій (НСПР), які виникають протягом 14 днів після вакцинації, НСПР в контексті дослідження не виникатимуть. Серйозні побічні реакції, пов'язані з вакциною, збираються в будь-який час; однак, оскільки збір даних є пасивним, зв'язок з вакциною не буде визначатися в контексті дослідження LTFU.</p> <p><b>ВИМІРЮВАННЯ БЕЗПЕКИ:</b> Реєстрація побічних реакцій: Це обсерваційне дослідження без застосування будь-яких терапевтичних або профілактичних засобів, передбачених цим протоколом. Єдиними показниками безпеки, які оцінюватимуться, будуть серйозні побічні реакції, пов'язані з процедурами, зазначеними в протоколі, які збиратимуться протягом 24 годин після візиту. Крім того, якщо в ході проведення цього дослідження досліднику стане відомо про будь-яку серйозну побічну реакцію, яка можливо, ймовірно або точно пов'язана з продуктом, що випускається на ринок компанією Merck &amp; Co., Inc. це повинно бути повідомлено одній з осіб зі списку контактної інформації СПОНСОРА. Такі серйозні побічні реакції не будуть активно розглядатися. Інші побічні реакції не будуть з'ясовуватися або оцінюватися в цьому протоколі.</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Ефективність</b></p> <p>Первинна гіпотеза полягала в тому, що вакцина qHPV залишатиметься ефективною щонайменше 14 років після початку вакцинації. Моніторинг випадків захворювання покаже, коли зниження захворюваності на CIN2, CIN3, AIS та рак шийки матки, пов'язані з ВПЛ 16/18, становитиме менше 90 % з оціночним рівнем захворюваності у невакцинованих осіб. Захворюваність на CIN 2 або гірше у скандинавських країнах оцінювали на основі даних національних реєстрів, результатів опитувань, відносної захворюваності, що спостерігалася в базовому дослідженні (для скандинавських країн), та оціночної захворюваності серед невакцинованих осіб, яка в опублікованій літературі становила 2,87/1000 людино-років. Цю оцінку порівнювали з фактичною захворюваністю на прорив, щоб отримати оцінку ефективності вакцини.</p> <p>Для первинного аналізу було використано адаптовану контрольну діаграму Пуассона-Шухарта, щоб відстежувати будь-яке зниження ефективності вакцини. Метод контрольної діаграми, який дозволяє проводити проспективний моніторинг, був обраний замість ретроспективного методу, оскільки його можна використовувати для моніторингу захворюваності в режимі реального часу і протягом тривалого періоду часу. Захворюваність на прорив оцінювали з інтервалом у 2 роки протягом періоду LTFU. Верхні контрольні межі (визначені для 2-річних інтервалів протягом періоду LTFU, починаючи приблизно з 4-го року після вакцинації) були встановлені для того, щоб показати, чи становила частота проривних захворювань &gt; 10 % (тобто зниження частоти первинної</p>

кінцевої точки становило < 90 %) від оціночної частоти у невакцинованих досліджуваних. Для проведення аналізу було необхідно, щоб принаймні 60 % від очікуваного часу спостереження в будь-якому з цих інтервалів було необхідним для проведення аналізу.

Первинний аналіз проводили на популяції з пер-протоковою ефективністю (PPE), яка включала учасників, які: (1) отримали 3 дози вакцини qHPV протягом одного року; (2) не мали порушень протоколу, що могли б вплинути на ефективність вакцини; (3) були негативними за результатами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і серонегативними на момент включення та залишалися ПЛР-негативними до 7-го місяця базового дослідження щодо відповідного типу ВПЛ; (4) надали інформовану згоду на участь у спостереженні за ефективністю. Когорта 2 не проходила ПЛР-тестування через 1 місяць після вакцинації дозою 3 вакцини qHPV; тому в аналізі ефективності за кожним протоколом розглядалася лише когорта 1.

Додатково було проведено допоміжний аналіз для первинної кінцевої точки з використанням популяції, які раніше не інфікувалися відповідним типом ВПЛ (HNRT), до якої входили пацієнти (1), які отримали щонайменше 1 щеплення, (2) мали будь-який наступний візит у дослідженні LTFU, (3) і були ПЛР-негативними та серонегативними до відповідного типу(ів) ВПЛ до вакцинації.

#### **Імуногенність**

Первинний аналіз імуногенності проводився з використанням популяції імуногенності за протоколом (PPI), яка включала досліджуваних, які (1) були ПЛР-негативними та серонегативними на початковому етапі та ПЛР-негативними до 7-го місяця базового дослідження до відповідного типу(ів) ВПЛ, (2) отримали 3 дози вакцини qHPV в межах допустимих інтервалів, (3) не порушували протокол таким чином, щоб це могло вплинути на оцінку імуногенності, і (4) дали згоду на контроль імуногенності та відвідали будь-який наступний візит у дослідженні LTFU, коли зразок сироватки був наданий для аналізу імуногенності. Когорті 2 не вводили вакцину qHPV); тому в аналізі імуногенності за кожним протоколом розглядалася лише когорта 1.

Довготривала імуногенність щодо ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 була оцінена в популяції PPI на основі зразків, зібраних на 5-му та 10-му роках дослідження LTFU (приблизно через 9 та 14 років, відповідно, після введення дози 1) шляхом обчислення: (1) точкових оцінок середньгеометричних титрів (GMT) та відповідних 95 % довірчих інтервалів (ДІ), та (2) точкових оцінок відсотків серопозитивності та відповідних 95 % довірчих інтервалів (ДІ). Такі оцінки були зроблені з використанням як конкурентного імуноферментного аналізу Luminex (cLIA), так і імуноферментного аналізу загального імуноглобуліну (IgG) Luminex (IgG LIA).

#### **Безпека**

Дані про наслідки для здоров'я, зібрані NRSC, пов'язані зі смертністю, раковими захворюваннями, новими госпіталізаціями в історії хвороби та іншими показниками безпеки, були використані

	для оцінки довгострокової безпеки у досліджуваних, вакцинованих вакциною qHPV.																																																																																																																																												
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p style="text-align: center;"><b>Базові характеристики за когортами</b> (Всі суб'єкти, які брали участь у довгостроковому спостереженні)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Когорта 1 (N= 2750)</th> <th colspan="2">Когорта 2 (N= 2097)</th> <th colspan="2">Всього (N= 4847)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать n (%)</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Жінка</td> <td>2750</td> <td>(100,0)</td> <td>2097</td> <td>(100,0)</td> <td>4847</td> <td>(100,0)</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>20,5</td> <td></td> <td>20,4</td> <td></td> <td>20,5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1,6</td> <td></td> <td>1,6</td> <td></td> <td>1,6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>21</td> <td></td> <td>20</td> <td></td> <td>21</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td colspan="2">Від 16 до 23 років</td> <td colspan="2">Від 16 до 23 років</td> <td colspan="2">Від 16 до 23 років</td> </tr> <tr> <td>Раса n (%)</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Азіати</td> <td>28</td> <td>(1,0)</td> <td>20</td> <td>(1,0)</td> <td>48</td> <td>(1,0)</td> </tr> <tr> <td>Чорношкірі</td> <td>3</td> <td>(0,1)</td> <td>6</td> <td>(0,3)</td> <td>9</td> <td>(0,2)</td> </tr> <tr> <td>Латиноамериканці</td> <td>4</td> <td>(0,1)</td> <td>1</td> <td>(0,0)</td> <td>5</td> <td>(0,1)</td> </tr> <tr> <td>Корінні американці</td> <td>1</td> <td>(0,0)</td> <td>1</td> <td>(0,0)</td> <td>2</td> <td>(0,0)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>7</td> <td>(0,3)</td> <td>7</td> <td>(0,3)</td> <td>14</td> <td>(0,3)</td> </tr> <tr> <td>Білі</td> <td>2707</td> <td>(98,4)</td> <td>2062</td> <td>(98,3)</td> <td>4769</td> <td>(98,4)</td> </tr> <tr> <td>Країна n (%)</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Данія</td> <td>1121</td> <td>(40,8)</td> <td>925</td> <td>(44,1)</td> <td>2046</td> <td>(42,2)</td> </tr> <tr> <td>Ісландія</td> <td>354</td> <td>(12,9)</td> <td>232</td> <td>(11,1)</td> <td>586</td> <td>(12,1)</td> </tr> <tr> <td>Норвегія</td> <td>849</td> <td>(30,9)</td> <td>614</td> <td>(29,3)</td> <td>1463</td> <td>(30,2)</td> </tr> <tr> <td>Швеція</td> <td>426</td> <td>(15,5)</td> <td>326</td> <td>(15,5)</td> <td>752</td> <td>(15,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Відсоток розраховується як 100*(n/N). n = Кількість суб'єктів із зазначеними характеристиками. N = Кількість суб'єктів, які отримали 1 дозу вакцини qHPV і були прийняті для участі в довгостроковому спостереженні.</p>		Когорта 1 (N= 2750)		Когорта 2 (N= 2097)		Всього (N= 4847)		Стать n (%)							Жінка	2750	(100,0)	2097	(100,0)	4847	(100,0)	Вік (років)							Середнє значення	20,5		20,4		20,5		SD	1,6		1,6		1,6		Медіана	21		20		21		Діапазон	Від 16 до 23 років		Від 16 до 23 років		Від 16 до 23 років		Раса n (%)							Азіати	28	(1,0)	20	(1,0)	48	(1,0)	Чорношкірі	3	(0,1)	6	(0,3)	9	(0,2)	Латиноамериканці	4	(0,1)	1	(0,0)	5	(0,1)	Корінні американці	1	(0,0)	1	(0,0)	2	(0,0)	Інші	7	(0,3)	7	(0,3)	14	(0,3)	Білі	2707	(98,4)	2062	(98,3)	4769	(98,4)	Країна n (%)							Данія	1121	(40,8)	925	(44,1)	2046	(42,2)	Ісландія	354	(12,9)	232	(11,1)	586	(12,1)	Норвегія	849	(30,9)	614	(29,3)	1463	(30,2)	Швеція	426	(15,5)	326	(15,5)	752	(15,5)
	Когорта 1 (N= 2750)		Когорта 2 (N= 2097)		Всього (N= 4847)																																																																																																																																								
Стать n (%)																																																																																																																																													
Жінка	2750	(100,0)	2097	(100,0)	4847	(100,0)																																																																																																																																							
Вік (років)																																																																																																																																													
Середнє значення	20,5		20,4		20,5																																																																																																																																								
SD	1,6		1,6		1,6																																																																																																																																								
Медіана	21		20		21																																																																																																																																								
Діапазон	Від 16 до 23 років		Від 16 до 23 років		Від 16 до 23 років																																																																																																																																								
Раса n (%)																																																																																																																																													
Азіати	28	(1,0)	20	(1,0)	48	(1,0)																																																																																																																																							
Чорношкірі	3	(0,1)	6	(0,3)	9	(0,2)																																																																																																																																							
Латиноамериканці	4	(0,1)	1	(0,0)	5	(0,1)																																																																																																																																							
Корінні американці	1	(0,0)	1	(0,0)	2	(0,0)																																																																																																																																							
Інші	7	(0,3)	7	(0,3)	14	(0,3)																																																																																																																																							
Білі	2707	(98,4)	2062	(98,3)	4769	(98,4)																																																																																																																																							
Країна n (%)																																																																																																																																													
Данія	1121	(40,8)	925	(44,1)	2046	(42,2)																																																																																																																																							
Ісландія	354	(12,9)	232	(11,1)	586	(12,1)																																																																																																																																							
Норвегія	849	(30,9)	614	(29,3)	1463	(30,2)																																																																																																																																							
Швеція	426	(15,5)	326	(15,5)	752	(15,5)																																																																																																																																							
20. Результати ефективності	<p><b>Ефективність та імуногенність</b></p> <p><b>Первинна кінцева точка ефективності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Дослідження LTFU продемонструвало статистично значущу 100 % ефективність вакцини qHPV проти ВПЛ 16/18, асоційованого з CIN 2 або гірше, у популяції PPE через 12 років після введення дози 1, з подальшою тенденцією до збереження цієї ефективності через 14 років після введення дози 1.</li> </ul> <p><b>Вторинні кінцеві точки ефективності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Дослідження LTFU не виявило тенденції до зростання захворюваності на CIN 2 або гірші типи ВПЛ, пов'язані з невакцинованими типами ВПЛ, у популяції HNRT; гіпотеза про заміну типу ВПЛ не підтвердилася.</li> <li>Дослідження LTFU продемонструвало низьку захворюваність і постійну ефективність вакцини qHPV проти ВПЛ 6/11/16/18, пов'язаної з CIN (будь-якого ступеня), AIS, раком шийки матки, вульви і піхви в популяціях PPE і HNRT протягом 14 років після введення дози 1.</li> </ul> <p><b>Кінцеві точки імуногенності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Дослідження LTFU продемонструвало в популяції PPI стійкі рівні анти-ВПЛ 6, 11, 16 і 18 cLIA GMT через 14 років після вакцинації дозою 1 (місяць 168 після вакцинації дозою 1).</li> <li>Рівень серопозитивності cLIA через 14 років після вакцинації дозою 1 становив &gt; 90 % для ВПЛ 6, 11 і 16 та 52,4 % для ВПЛ 18.</li> <li>Рівень серопозитивності IgG LIA через 14 років після введення дози 1 становив &gt; 90 % для всіх вакцинних типів ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18.</li> </ul>																																																																																																																																												

21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не повідомлялося про жодні СПР, пов'язані зі зборами крові на 5-му та 10-му роках періоду LTFU.</li> <li>• Найчастіше спостерігалися нові медичні стани, пов'язані з пологами та перинеопластиком.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Профілактичне введення 3 доз вакцини qHPV молодим жінкам віком від 16 до 23 років зі Скандинавського регіону забезпечує безперервний захист від ВПЛ 16/18 CIN 2 або гіршого ступеня протягом щонайменше 12 років після вакцинації з тенденцією до продовження захисту до 14 років.</li> <li>• Введення 3 доз вакцини qHPV молодим жінкам віком від 16 до 23 років викликає реакцію на антитіла до ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18, яка зазвичай зберігається протягом 14 років після вакцинації.</li> <li>• Вакцина qHPV, як правило, добре переноситься протягом 14 років після щеплення.</li> </ul>
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>