

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:	■ Так □ 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	Довгострокове дослідження імуногенності, безпечності та ефективності вакцини ГАРДАСИЛ™ (рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини [типів 6,11,16,18]) у підлітків, які отримували ГАРДАСИЛ™ у віці 9–18 років
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 30 липня 2007 року по 01 червня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Колумбія, Данія, Мексика, Норвегія, Португалія, Іспанія, Тайвань, Таїланд, Велика Британія, США
9. Кількість досліджуваних	Загалом 1 661 особа (EVG = 1 179; CVG = 482), які отримали щонайменше 1 дозу чотиривалентної вакцини проти вірусу папіломи людини (qHPV) у базовому дослідженні V501-018-00, мали право на участь у довготривалому спостереженні. З тих, хто відповідав вимогам, 1245 осіб (EVG = 821; CVG = 424) взяли участь у розширеному довготривалому спостереженні (мали принаймні один візит для оцінки безпеки, імуногенності або ефективності в розширеному дослідженні). З них 803 особи (EVG = 528; CVG =

	<p>275) завершили дослідження M126 з метою оцінки безпеки, імуногенності або ефективності. Чотириста сорок два учасники (442, EVG = 293; CVG = 149) припинили спостереження до візиту M126 у розширеному дослідженні.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>Первинна мета (1) Мета: Оцінити рівні анти-ВПЛ 6, 11, 16 та 18, що генеруються після введення 3 доз вакцини qHPV до 10 років після дози 3.</p> <p>Вторинна мета (1) Вторинна мета: Оцінити довгострокову ефективність вакцини qHPV, що вводиться дівчатам віком від 9 до 18 років, щодо комбінованої захворюваності на персистуючу інфекцію, спричинену ВПЛ 6, 11, 16 та 18 та ВПЛ 6-, 11-, 16- та 18- типів, пов'язаних з внутрішньоепітеліальною неоплазією шийки матки (CIN), аденокарциномою in situ (AIS), внутрішньоепітеліальною неоплазією вульви (VIN), внутрішньоепітеліальною неоплазією піхви (VaIN), генітальними бородавками та раком шийки матки/піхви/вульви.</p> <p>(2) Друга вторинна мета: Оцінити довгострокову ефективність вакцини qHPV, введеної хлопцям віком від 9 до 18 років, щодо сумарної захворюваності на персистуючу інфекцію ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18, а також на пов'язані з ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 інтраепітеліальні неоплазії статевого члена (PIN), генітальні бородавки та рак статевого члена, промежини або перианальної ділянки.</p> <p>Мета безпеки (1) Мета: Описати частоту виникнення серйозних побічних реакцій (які вважаються пов'язаними з вакциною або процедурою) у досліджуваних, які отримали вакцину qHPV у віці 9–18 років.</p> <p>Дослідницька мета (1) Мета: Дослідити взаємозв'язок між рівнями антитіл та проривним перебігом захворювання, а також чинниками ризику втрати ефективності вакцини та/або зниження рівнів антитіл до ВПЛ.</p> <p>(2) Мета: Оцінити частоту випадків персистуючої інфекції, інтраепітеліальних передінвазивних уражень шийки матки, вульви, піхви, промежини, перианальної ділянки та статевого члена, а також зовнішніх генітальних уражень, спричинених типами ВПЛ, що не входять до складу вакцини (тобто ВПЛ 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це довгострокове спостереження за підлітками є продовженням Протоколу V501-018 та поправок 05 і 06 до нього. Це міжнародне багатоцентрове дослідження, метою якого є оцінка довгострокової імуногенності, ефективності та безпечності чотирьохвалентної рекомбінантної вакцини проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) у досліджуваних віком від 9 до 15 років, які були включені в базове дослідження V501-018-00. В рамках цього довготривалого спостереження не проводилося жодних дослідницьких щеплень. Учасники групи ранньої вакцинації (EVG) були вакциновані у віці від 9 до 15 років у базовому дослідженні (V501-018-00), а групи надолужувальної вакцинації (CVG) були вакциновані у віці від 11 до 18 років у першому розширеному дослідженні (V501-018-05/-06).</p>

12. Основні критерії включення	Суб'єкт був включений до Протоколу 018 і отримав щонайменше 3 дози вакцини Гардасил.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Під час довготривалого подальшого розширеного дослідження не проводилося жодних щеплень. Перед включенням у довготривале розширене дослідження учасники були вакциновані qHPV або в базовому дослідженні (EVG), або в першому розширеному дослідженні (CVG).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Не застосовно.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Кінцеві точки імуногенності:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середні геометричні титри в сироватці крові (GMT) та • Показники серопозитивності до ВПЛ 6, 11, 16 і 18. <p>Кінцеві точки ефективності:</p> <p>Кінцеві точки для жінок:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Персистуюча інфекція • Бородавки на зовнішніх статевих органах, VIN, VaIN та/або рак вульви або піхви, пов'язаний з ВПЛ 6, 11, 16 або 18 • CIN, AIS та/або рак шийки матки, пов'язаний з ВПЛ 6, 11, 16 або 18 <p>Кінцеві точки для чоловіків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Персистуюча інфекція • Зовнішні генітальні бородавки, інтраепітеліальна неоплазія статевого члена (PIN) або рак статевого члена, промежини чи перианальної ділянки, пов'язані з ВПЛ типів 6, 11, 16 або 18
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Серйозні побічні реакції (відповідно до визначення в протоколі), які, на думку дослідника, можливо, ймовірно або однозначно пов'язані з попереднім введенням вакцини qHPV. • Серйозні побічні реакції (відповідно до визначення в протоколі), які, на думку дослідника, можливо, ймовірно або однозначно пов'язані з процедурою дослідження. • Смерть суб'єкта дослідження • Інформація про вагітність та немовлят
18. Статистичні методи	<p>Аналіз імуногенності</p> <p>У Протоколі 018-11 було заплановано, що узагальнення імуногенності відбуватиметься у трьох часових точках: 72-й місяць, 96-й місяць та 126-й місяць. Показники GMT та серопозитивності для кожного типу ВПЛ (вимірювані за допомогою sLIA та IgG LIA) були підсумовані за групами вакцинації (ранні та наздоганяючі), статтю та віковою групою (визначеною за віком на момент реєстрації), разом із відповідними 95 % довірчими інтервалами. Для кожного типу ВПЛ були представлені поздовжні графіки рівнів анти-ВПЛ. Первинний аналіз проводився для кожного протоколу.</p> <p>Аналіз ефективності</p> <p>Надано узагальнені дані щодо частоти персистуючої інфекції ВПЛ 6, 11, 16, 18, пов'язаної з ними, а також преінвазивних та інвазивних захворювань шийки матки, вульви, піхви, промежини,</p>

	<p>перианальної ділянки та статевого члена, а також уражень зовнішніх статевих органів, окремо для чоловіків і жінок для проміжного аналізу та фінального звіту.</p>																																																																																												
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Вибрані характеристики суб'єктів під час введення дози 1 вакцини</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Характеристика на 1-й день (qHPV)[†]</th> <th>Група ранньої вакцинації (N = 1,179)</th> <th>Група надолужувальної вакцинації (N = 482)</th> <th>Всього (N = 1,661)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать - % (m)*.</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Жінки</td> <td>52,1% (614)</td> <td>54,4% (262)</td> <td>52,7% (876)</td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>47,9% (565)</td> <td>45,6% (220)</td> <td>47,3% (785)</td> </tr> <tr> <td>Вік</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>11,9</td> <td>14,5</td> <td>12,7</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>1,9</td> <td>1,9</td> <td>2,2</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>9 до 16</td> <td>11 до 18</td> <td>9 до 18</td> </tr> <tr> <td>≥13 років[‡]</td> <td>41,3% (487)</td> <td>80,9% (390)</td> <td>52,8% (877)</td> </tr> <tr> <td>≥ 16 років*.</td> <td>0 1% (1)</td> <td>33,2% (160)</td> <td>9,7% (161)</td> </tr> <tr> <td>Раса - % (m)'</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Азійці</td> <td>12,6% (148)</td> <td>12,4% (60)</td> <td>12,5% (208)</td> </tr> <tr> <td>Чорношкірі</td> <td>4,2% (50)</td> <td>2,3% (11)</td> <td>3,7% (61)</td> </tr> <tr> <td>Латиноамериканці</td> <td>22,1% (260)</td> <td>24,1% (116)</td> <td>22,6% (376)</td> </tr> <tr> <td>Білі</td> <td>60,4% (712)</td> <td>60,8% (293)</td> <td>60,5% (1,005)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>0,8% (9)</td> <td>0,4% (2)</td> <td>0,7% (11)</td> </tr> <tr> <td>Серостатус ВПЛ - % (m/n)[§]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18</td> <td>1,7% (20/1,157)</td> <td>15,9% (74/466)</td> <td>5,8% (94/1,623)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 6</td> <td>0,7% (8/1,155)</td> <td>9,3% (42/451)</td> <td>3,1% (50/1,606)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 11</td> <td>0,1% (1/1,155)</td> <td>6,5% (30/462)</td> <td>1,9% (31/1,617)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 16</td> <td>0,7% (8/1,154)</td> <td>11,2% (51/454)</td> <td>3,7% (59/1,608)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 18</td> <td>0,3% (3/1,156)</td> <td>5,5% (25/452)</td> <td>1,7% (28/1,608)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†]День 1 (qHPV) – день введення дози 1 вакцини qHPV. [‡] Наведені відсотки розраховані як 100%*(m/N). [§]Наведені відсотки розраховані як 100%*(m/n). N= Кількість осіб у зазначеній групі вакцинації, які отримали щонайменше 1 дозу вакцини qHPV. n= Кількість суб'єктів з титром без пропусків 1-го дня (qHPV), що відповідає зазначеному типу ВПЛ. m = Кількість суб'єктів, що належать до вказаної категорії. ВПЛ = вірус папіломи людини; qHPV = чотирихвалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини [типів 6, 11, 16, 18].</p>	Характеристика на 1-й день (qHPV) [†]	Група ранньої вакцинації (N = 1,179)	Група надолужувальної вакцинації (N = 482)	Всього (N = 1,661)	Стать - % (m)*.				Жінки	52,1% (614)	54,4% (262)	52,7% (876)	Чоловіки	47,9% (565)	45,6% (220)	47,3% (785)	Вік				Середнє	11,9	14,5	12,7	Стандартне відхилення	1,9	1,9	2,2	Медіана	12	15	13	Діапазон	9 до 16	11 до 18	9 до 18	≥13 років [‡]	41,3% (487)	80,9% (390)	52,8% (877)	≥ 16 років*.	0 1% (1)	33,2% (160)	9,7% (161)	Раса - % (m)'				Азійці	12,6% (148)	12,4% (60)	12,5% (208)	Чорношкірі	4,2% (50)	2,3% (11)	3,7% (61)	Латиноамериканці	22,1% (260)	24,1% (116)	22,6% (376)	Білі	60,4% (712)	60,8% (293)	60,5% (1,005)	Інші	0,8% (9)	0,4% (2)	0,7% (11)	Серостатус ВПЛ - % (m/n) [§]				Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18	1,7% (20/1,157)	15,9% (74/466)	5,8% (94/1,623)	Позитивний на ВПЛ 6	0,7% (8/1,155)	9,3% (42/451)	3,1% (50/1,606)	Позитивний на ВПЛ 11	0,1% (1/1,155)	6,5% (30/462)	1,9% (31/1,617)	Позитивний на ВПЛ 16	0,7% (8/1,154)	11,2% (51/454)	3,7% (59/1,608)	Позитивний на ВПЛ 18	0,3% (3/1,156)	5,5% (25/452)	1,7% (28/1,608)
Характеристика на 1-й день (qHPV) [†]	Група ранньої вакцинації (N = 1,179)	Група надолужувальної вакцинації (N = 482)	Всього (N = 1,661)																																																																																										
Стать - % (m)*.																																																																																													
Жінки	52,1% (614)	54,4% (262)	52,7% (876)																																																																																										
Чоловіки	47,9% (565)	45,6% (220)	47,3% (785)																																																																																										
Вік																																																																																													
Середнє	11,9	14,5	12,7																																																																																										
Стандартне відхилення	1,9	1,9	2,2																																																																																										
Медіана	12	15	13																																																																																										
Діапазон	9 до 16	11 до 18	9 до 18																																																																																										
≥13 років [‡]	41,3% (487)	80,9% (390)	52,8% (877)																																																																																										
≥ 16 років*.	0 1% (1)	33,2% (160)	9,7% (161)																																																																																										
Раса - % (m)'																																																																																													
Азійці	12,6% (148)	12,4% (60)	12,5% (208)																																																																																										
Чорношкірі	4,2% (50)	2,3% (11)	3,7% (61)																																																																																										
Латиноамериканці	22,1% (260)	24,1% (116)	22,6% (376)																																																																																										
Білі	60,4% (712)	60,8% (293)	60,5% (1,005)																																																																																										
Інші	0,8% (9)	0,4% (2)	0,7% (11)																																																																																										
Серостатус ВПЛ - % (m/n) [§]																																																																																													
Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18	1,7% (20/1,157)	15,9% (74/466)	5,8% (94/1,623)																																																																																										
Позитивний на ВПЛ 6	0,7% (8/1,155)	9,3% (42/451)	3,1% (50/1,606)																																																																																										
Позитивний на ВПЛ 11	0,1% (1/1,155)	6,5% (30/462)	1,9% (31/1,617)																																																																																										
Позитивний на ВПЛ 16	0,7% (8/1,154)	11,2% (51/454)	3,7% (59/1,608)																																																																																										
Позитивний на ВПЛ 18	0,3% (3/1,156)	5,5% (25/452)	1,7% (28/1,608)																																																																																										
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Підсумок результатів cLIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Персистентність відповіді анти-ВПЛ 6, 11 та 16: Для кожного з типів ВПЛ 6, 11 та 16 індукована вакцинацією відповідь проти ВПЛ зберігалася тривалий час. Залежно від типу ВПЛ, 89 % - 96 % залишалися серопозитивними до 126-го місяця; Персистентність відповіді анти-ВПЛ 18: Порівняно з відповідями проти ВПЛ 6, 11 та 16, спостерігалася більше зниження проти ВПЛ 18 після 7-го місяця. 61 % досліджуваних залишалися серопозитивними щодо ВПЛ-18 через 10 років після введення 1-ї дози вакцини qHPV. <p>Підсумок результатів IgG LIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Персистентність відповіді анти-ВПЛ 6, 11 та 16: Для кожного з типів ВПЛ 6, 11 та 16 індукована вакцинацією відповідь проти ВПЛ зберігалася тривалий час. Залежно від типу ВПЛ, 91 % - 98 % залишалися серопозитивними до 126-го місяця; Персистентність відповіді проти ВПЛ 18: У порівнянні з відповідями проти ВПЛ 6, 11 і 16, спостерігалася більше зниження проти ВПЛ 18. Сімдесят вісім відсотків (78 %) досліджуваних залишалися серопозитивними до ВПЛ-18 через 10 років після введення дози 1 вакцини qHPV. 																																																																																												
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Захворюваність на персистуючі інфекції та хвороби, пов'язані з ВПЛ 6/11/16/18 Серед жінок</p>																																																																																												

	<p>Наведено оцінки частоти вторинної кінцевої точки персистуючої інфекції та захворювань, пов'язаних з ВПЛ 6/11/16/18, серед жінок в EVG та CVG.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Випадків захворювання, пов'язаного з ВПЛ 6/11/16/18, в EVG та CVG не спостерігалось. • Три (3) випадки персистуючої інфекції, пов'язаної з ВПЛ 6/11/16/18, спостерігалися в EVG, і один (1) випадок – в CVG. <p>Захворюваність на персистуючі інфекції та хвороби, пов'язані з ВПЛ 6/11/16/18</p> <p>Серед чоловіків</p> <p>Надані оцінки частоти вторинної кінцевої точки ВПЛ 6/11/16/18, пов'язаної з персистуючою інфекцією та захворюванням, серед чоловіків у EVG та CVG.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Випадків захворювання, пов'язаного з ВПЛ 6/11/16/18, у EVG та CVG не спостерігалось. • П'ять (5) випадків персистуючої інфекції, пов'язаної з ВПЛ 6/11/16/18, спостерігалися у EVG, і один (1) випадок – у CVG.
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Введення вакцини qHPV дівчатам і хлопцям підліткового та юнацького віку викликає імунну відповідь проти ВПЛ 6, ВПЛ 11, 16 і ВПЛ 18, яка, як правило, зберігається протягом 10 років після вакцинації. • Вакцинація дітей та підлітків вакциною qHPV забезпечує тривалий захист від персистуючої інфекції, пов'язаної з ВПЛ 6, 11, 16 та 18 протягом 10 років після вакцинації. • Вакцинація дівчат підліткового та юнацького віку вакциною qHPV забезпечує стійкий захист від ВПЛ 6-, 11-, 16- та 18-го типів, пов'язаних з виникненням CIN, AIS, VIN, VaIN, генітальних бородавок та раку шийки матки/вагіни/вульви протягом 10 років після вакцинації. • Вакцинація хлопчиків підліткового та юнацького віку вакциною qHPV забезпечує стійкий захист від ВПЛ 6-, 11-, 16- та 18-го типів, пов'язаних з виникненням PIN, генітальних бородавок та раку статевого члена / промежини / періанального каналу протягом 10 років після вакцинації. • Введення вакцини qHPV дівчаткам і хлопчикам підліткового та юнацького віку, загалом є безпечним та добре переноситься протягом 10 років після вакцинації.
<p>Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)</p>	<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>