

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	Довгострокове спостереження за безпекою, імуногенністю та ефективністю вакцини ГАРДАСИЛ™ (рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини [типів 6, 11, 16, 18]) у жінок середнього дорослого віку – дослідження FUTURE III (Жінки, які об'єдналися для одностороннього зниження ризику розвитку ендоекто-цервікального раку)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 14 січня 2011 року по 12 листопада 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Колумбія
9. Кількість досліджуваних	1361 досліджуваний
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета ефективності</b> Обсерваційний опис частоти виникнення генітальних бородавок або дисплазії шийки матки, спричинених ВПЛ 6, 11, 16 і 18, а також захворювань CIN 2+ (внутрішньоепітеліальна неоплазія шийки)

	<p>матки (CIN) 2 або 3 ступеня, аденокарцинома шийки матки in situ (AIS) та рак шийки матки), спричинених ВПЛ 16 і 18 через 6, 8 і 10 років після введення вакцини проти ВПЛ у жінок віком від 24 до 45 років (серед тих, хто отримував вакцину проти ВПЛ у базовому дослідженні); через 1, 3 та 5 років після введення вакцини проти ВПЛ у жінок віком приблизно від 29 до 50 років (серед реципієнтів вакцини проти ВПЛ у дослідженні V501-19-10).</p> <p><b>Первинна мета імуногенності</b> Оцінити кінетику та вікову залежність імунної відповіді анти-ВПЛ 6, 11, 16 та 18 після введення 3 доз вакцини qHPV приблизно через 6, 8 та 10 років після введення Дози 1 серед досліджуваних з групи вакцини qHPV базового дослідження та приблизно через 1, 3 та 5 років після введення Дози 1 серед досліджуваних, вакцинованих у розширеному дослідженні V501-19-10, якщо вони були включені до групи плацебо базового дослідження.</p> <p><b>Первинна мета безпеки</b> Описати загальну безпеку схеми з 3 доз вакцини qHPV у жінок середнього дорослого віку протягом періоду від 5 до 10 років після введення Дози 1 вакцини шляхом спостереження за серйозними побічними реакціями (СПР), пов'язаними з вакциною або процедурою дослідження, СПР, що призвели до летального наслідку, специфічними медичними станами та наслідками спостереження за вагітністю.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це довгострокове дослідження є продовженням Протоколу V501-019 та поправки 04 до нього. Базове дослідження V501-019-04 було 48-місячним, рандомізованим, плацебо-контрольованим, багатонаціональним, багатоцентровим, подвійним сліпим дослідженням безпеки, імуногенності та ефективності у жінок віком від 24 до 45 років, які отримували 3 дози вакцини qHPV або плацебо. У розширеній фазі (V501-019-10) вакцину qHPV пропонували учасницям, які отримували плацебо або отримали неповні схеми вакцинації qHPV у базовому дослідженні. Довготривале спостереження (LTFU) дослідження V501-019-20, пізніше перейменоване на V501-019-21, проводилося для додаткового спостереження за учасницями, зареєстрованими в Колумбії в базовому та/або першому розширеному дослідженні. Ці жінки отримали свою першу вакцину проти ВПЛ у віці від 24 до 45 років у базовому дослідженні і спостерігалися протягом 10 років. Якщо вони отримували плацебо в базовому дослідженні, вони отримали свою першу вакцину проти ВПЛ у віці приблизно від 29 до 50 років і спостерігалися протягом 5 років. В рамках цього дослідження LTFU не проводилося жодних дослідницьких щеплень.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Суб'єкт був зареєстрований у Протоколі 019 у Колумбії та отримав щонайменше 1 ін'єкцію вакцини Гардасил або плацебо. Учасник усвідомлює тривалість дослідження і бажає брати участь до 10-го року дослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>В рамках протоколу V501-019-021 вакцинація не проводилася. У цьому довгостроковому спостереженні було дві когорти на основі попереднього лікування: група ранньої вакцинації (EVG, отримували вакцину qHPV у базовому дослідженні) та група</p>

	надолужувальної вакцинації (CVG, отримували вакцину qHPV у першому розширеному дослідженні).																											
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно																											
15. Супутня терапія	Не застосовно																											
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Кінцеві точки ефективності (первинні)</b> Зовнішні генітальні бородавки, дисплазія шийки матки та/або рак шийки матки, пов'язані з ВПЛ типів 6, 11, 16 або 18; внутрішньоепітеліальна неоплазія шийки матки 2 або 3 ступеня (CIN 2+), AIS та/або рак шийки матки, пов'язаний з ВПЛ 16 або 18.</p> <p><b>Кінцеві точки імуногенності</b> Довготривала кінетика середніх геометричних титрів (GMT) сироватки крові та частоти серопозитивності до ВПЛ 6, 11, 16 та 18.</p>																											
17. Критерії оцінки безпеки	Серйозні побічні реакції (СПР) (як визначено в детальному протоколі), які, на думку дослідника, можливо, ймовірно або точно пов'язані з попереднім введенням вакцини qHPV або процедурою дослідження; смерть суб'єкта дослідження; нові медичні стани; результати спостереження за вагітністю та новонародженими.																											
18. Статистичні методи	<p><b>Аналіз ефективності</b> Кумулятивні ймовірності захворюваності були розраховані для ВПЛ 6-, 11-, 16-, 18-, пов'язаних із захворюваннями та кінцевих точок ефективності разом з відповідними 95 % довірчими інтервалами. Кумулятивні ймовірності виникнення були розраховані для EVG для інтервалів з 1-го дня до 10-го року, з 1-го дня до 4-го року, з 4-го року до 8-го року та з 6-го року до 10-го року і порівнювалися з частотою виникнення в групі плацебо під час базового дослідження з 1-го дня до 4-го року. Для CVG кумулятивні ймовірності виникнення були розраховані для 5-го – 10-го року та 6-го – 10-го року.</p> <p><b>Аналіз імуногенності</b> GMT та показники серопозитивності для кожного типу ВПЛ (виміряні за допомогою конкурентного імуоферментного аналізу Luminex (cLIA) та імуоглобулінового імуоферментного аналізу Luminex (IgG LIA)) були підсумовані за групами вакцинації (рання vs. наздоганяюча) та віковими групами (визначеними за віком на момент реєстрації), разом із відповідними 95 % довірчими інтервалами.</p> <p><b>Аналіз безпеки</b> Кінцеві точки безпеки (СПР, пов'язані з вакциною або процедурою дослідження, летальні випадки, нові медичні стани, наслідки для вагітності та немовлят) були зібрані та описані на основі спостережень.</p>																											
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Вибрані базові характеристики суб'єктів під час вакцинації дозою 1 qHPV За групами вакцинації</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Характеристика в 1-й день (qHPV)</th> <th>Група ранньої вакцинації (N = 1,910)</th> <th>Група наздоганяючої вакцинації (N = 1,321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать - % (n)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Жінка</td> <td>1004 (1910)</td> <td>100% (1321)</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>34,3</td> <td>39,8</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>6,3</td> <td>5,1</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>35</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>від 24 до 45</td> <td>від 29 до 51</td> </tr> <tr> <td>24-34 роки</td> <td>49 9% (953)</td> <td>25,1% (331)</td> </tr> </tbody> </table>	Характеристика в 1-й день (qHPV)	Група ранньої вакцинації (N = 1,910)	Група наздоганяючої вакцинації (N = 1,321)	Стать - % (n)			Жінка	1004 (1910)	100% (1321)	Вік (років)			Середнє	34,3	39,8	Стандартне відхилення	6,3	5,1	Медіана	35	40	Діапазон	від 24 до 45	від 29 до 51	24-34 роки	49 9% (953)	25,1% (331)
Характеристика в 1-й день (qHPV)	Група ранньої вакцинації (N = 1,910)	Група наздоганяючої вакцинації (N = 1,321)																										
Стать - % (n)																												
Жінка	1004 (1910)	100% (1321)																										
Вік (років)																												
Середнє	34,3	39,8																										
Стандартне відхилення	6,3	5,1																										
Медіана	35	40																										
Діапазон	від 24 до 45	від 29 до 51																										
24-34 роки	49 9% (953)	25,1% (331)																										

35-45 років	50 1% (957)	52,6% (695)
>45 років	0,0% (0)	22,3% (295)
Раса - % (m)		
Азійці	31?2% (596)	35,7% (471)
Чорношкірі	5,2% (100)	1,4% (19)
Латиноамериканці	43 0% (822)	53,6% (708)
Корінні американці	0,1% (2)	0,0% (0)
Білі	20?3% (387)	9,2% (121)
Інші	0,2% (3)	0,2% (2)
Серостатус† - % (мкмоль)		
Позитивний на ВПЛ 6,11,16, 18	30?1% (575/1,910)	41 5% (548/1,321)
Позитивний на ВПЛ 6	14 8% (282/1,910)	24,3% (321/1,321)
Позитивний на ВПЛ 11	5,0% (95/1,910)	12,1% (160/1,321)
Позитивний на ВПЛ 16	14 3% (273/1,910)	23,8% (314/1,321)
Позитивний на ВПЛ 18	5 44 (104/ 1,910)	4 4% (58?1,320)
Статус ПЛР‡ - % (m n)		
Позитивний на ВПЛ 6 11.16 18	8,4% (159/1,894)	19 4% (256/1,321)
Позитивний на ВПЛ 6	1 8% (34/ 1,892)	7 ,0% (93/1,321)
Позитивний на ВПЛ 11	0,2% (4/1,892)	0,9% (12/1,321)
Позитивний на ВПЛ 16	4,9% (93/ 1,890)	10,1% (134/ 1,321)
Позитивний на ВПЛ 18	2,1% (39/ 1,893)	4 8% (63/ 1,321)

День 1 (qHPV) – це день введення дози 1 вакцини qHPV.

Якщо не вказано інше, 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 із статусом не пропущеного першого дня (qHPV), що відповідає зазначеному типу ВПЛ.

m = Кількість суб'єктів, що належать до зазначеної категорії.

qHPV = Квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини [типи 6,11,16,18]

† Для групи надолужувальної вакцинації використовується позитивний результат у будь-який час з 1-го дня до 48-го місяця.

**Вибрані базові характеристики суб'єктів у Колумбії під час вакцинації  
qHPV  
Доза 1  
За групами вакцинації**

Характеристика в 1-й день (qHPV)	Група ранньої вакцинації (N = 805)	Група наздоганяючої вакцинації (N = 703)
<b>Стать - % (m)</b>		
Жінка	100% (805)	100% (703)
<b>Вік (років)</b>		
Середнє значення	34,7	39,8
Стандартне відхилення	6,3	6,0
Медіана	35	40
Діапазон	від 24 до 45	від 29 до 50
24-34 роки	47 6% (383)	24,6% (173)
35-45 років	52,4% (422)	53,6% (377)
> 45 років	0,0% (0)	21,8% (153)
Раса - % (m)		
Чорношкірі	0,5% (4)	0 4% (3)
Латиноамериканці	99,4% (800)	99,6% (700)
Білі	0,1% (1)	0,0% (0)
Серостатус† - % (m n)		
Позитивний на ВПЛ 6 11/16/18	29 8% (240/ 805)	47,4% (333/703)
Позитивний на ВПЛ 6	14 0% (113/ 805)	27,6% (194/703)
Позитивний на ВПЛ 11	5,0% (40/805)	12,7% (89/703)
Позитивний на ВПЛ 16	14 9% (120/ 805)	28,9% (203/703)
Позитивний на ВПЛ 18	5,1% (41/805)	5,0% (35/703)
ПЛР статус† - % (m/n)		
Позитивний на ВПЛ 6,11,16,18	9,3% (74/798)	24,3% (171/ 703)
Позитивний на ВПЛ 6	1,6% (13/797)	8,4% (59/703)
Позитивний на ВПЛ 11	0,4% (3/797)	0,9% (6/ 703)
Позитивний на ВПЛ 16	5,1% (41/797)	13,7% (96/ 703)
Позитивний на ВПЛ 18	2,4% (19/ 798)	5,7% (40/ 703)

День 1 (qHPV) – це день введення дози 1 вакцини qHPV.

Якщо не вказано інше, наведені відсотки розраховані як 100\*(m/n).

N – кількість осіб у зазначеній групі вакцинації, які отримали щонайменше 1 дозу вакцини qHPV, n = Кількість осіб, які мають статус відсутності пропусків на 1-й день (qHPV), що відповідає зазначеному типу ВПЛ.

m = Кількість суб'єктів, що належать до зазначеної категорії.

qHPV = Квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини [типи 6, 11, 16, 18].

† Для групи надолужувальної вакцинації використовується позитивний результат у будь-який час від 1-го дня до 48-го місяця.

20. Результати ефективності

**Кумулятивна ймовірність виникнення генітальних бородавок і внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки (CIN будь-якого ступеня), пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18:**

- Під час дослідження LTFU не було виявлено жодного випадку прориву цих кінцевих точок у популяції PPE в EVG.
- Єдиний випадок для цих кінцевих точок спостерігався і був зареєстрований під час базового дослідження – випадок CIN 2, пов'язаний з ВПЛ 16 і 51, діагностований на 18-му місяці.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кумулятивна ймовірність виникнення подій, пов'язаних із вакцинними типами ВПЛ, у популяції EVG PPE за період від Дня 1 до 10-го року та від Дня 1 до 4-го року становила 0,0006 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,0001–0,0045). Кумулятивна ймовірність для періодів з 4-го по 8-й рік та з 6-го по 10-й рік становила 0,0, що підтверджує відсутність зниження ефективності вакцини qHPV у жінок середнього дорослого віку протягом 10 років.</li> <li>• Аналізи, проведені в популяції HNRT, були порівнянними з цими результатами і підтвердили довгострокову ефективність.</li> <li>• У популяції FAS, яка включає жінок, що не мають наївних результатів на відповідні типи ВПЛ, спостерігався 1 випадок CIN 2/3, асоційований з ВПЛ 16 у EVG та 1 випадок раку шийки матки, асоційований з ВПЛ 18 у CVG. Обидві жінки були ДНК-позитивними до відповідного типу ВПЛ на 1-й день базового дослідження. Один випадок кондиломи, пов'язаної з ВПЛ типу 6, було зафіксовано у жінки з групи наздоганяючої вакцинації (CVG).</li> <li>• Результати загальної ефективності підтверджують довгострокову ефективність профілактичного введення вакцини qHPV у цій групі населення.</li> </ul> <p><b>Підсумки результатів cLIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стійкість відповіді анти-ВПЛ 6, 11 та 16: Для кожного з типів ВПЛ 6, 11 та 16 індукована вакцинацією відповідь проти ВПЛ зберігалася протягом тривалого часу. Залежно від типу ВПЛ, від 79 % до 94 % залишалися серопозитивними до 120-го місяця.</li> <li>• Стійкість відповіді анти-ВПЛ 18: У порівнянні з відповідями проти ВПЛ 6, 11 і 16, спостерігається більш значне зниження відповіді проти ВПЛ 18 після 7-го місяця після першої вакцинації. 36 % досліджуваних залишалися серопозитивними до ВПЛ-18 через 10 років після введення 1 дози вакцини qHPV.</li> </ul> <p><b>Підсумок результатів IgG LIA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16 і 18 індукована вакцинацією відповідь проти ВПЛ зберігалася тривалий час. Залежно від типу ВПЛ, від 79 % до 100 % залишалися серопозитивними до 120-го місяця;</li> <li>• Персистенція ВПЛ 18 в IgG LIA була порівнянною з іншими типами ВПЛ і значно вищою, ніж при вимірюванні в cLIA.</li> </ul> <p><b>Вікові особливості відповідей:</b> Кінетика та профіль реакції специфічних до типу ВПЛ антитіл загалом були порівнянними для осіб віком від 24 до 34 років та осіб віком від 35 до 45 років у день 1 вакцинації qHPV вакциною для обох аналізів (cLIA та IgG LIA). Загальні результати імуногенності підтверджують довготривалу персистенцію індукованих вакциною qHPV відповідей.</p>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У LTFU дослідженні V501-019-21 дослідник не виявив жодних СПР, пов'язаних з вакциною qHPV.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом 3 події були зареєстровані як СПР для 3 досліджуваних:</li> <li>• Дві СПР призвели до смерті пацієнта, 1 пацієнт у групі EVG помер через шлуночкову тахікардію, а 1 пацієнт у групі CVG помер через лейоміосаркому. У третього учасника тромбоз глибоких вен (ТГВ), який, як повідомлялося, розсмоктався. Хоча цей випадок ТГВ не відповідав критеріям звітності в дослідженні LTFU, він був включений у попередні аналізи (проміжні аналізи 6-го і 8-го років) і тому був включений до переліку СПР для цього звіту.</li> </ul> <p><b>Результати вагітності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Із 67 вагітностей з відомим результатом, 57 (85 %) закінчилися народженням живих дітей. У 55 (96 %) з 57 немовлят, які народилися живими, стан здоров'я дитини був визнаний нормальним.</li> <li>• Мимовільний аборт стався у 7 вагітностях (10,3 %), що відповідає частоті, яка очікується у здоровій популяції (15–20 %).</li> <li>• Повідомлялося про чотири СПР у 3 немовлят, народжених 3 учасниками дослідження. У одного немовляти виникла вада розвитку плоду, у 1 немовляти – неонатальна аспірація та бронхіоліт, у 1 немовляти – неонатальна аспірація та смерть. Кожна з подій сталася після того, як мати немовляти була вакцинована, і жодна з подій не вважалася пов'язаною з вакциною проти ВПЛ або процедурою дослідження.</li> </ul>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дані, представлені в цьому звіті, підтверджують наступні висновки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Профілактичне введення вакцини qHPV жінкам середнього дорослого віку забезпечує стійкий захист від ВПЛ 6-, 11-, 16- і 18-го типів, пов'язаних з виникненням внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки (CIN) (будь-якого ступеня), аденокарциноми шийки матки in situ (AIS), внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви (VIN), внутрішньоепітеліальної неоплазії піхви (VaIN), генітальних бородавок і раку шийки матки/піхви/вульви протягом 10 років після вакцинації.</li> <li>• Профілактичне введення вакцини qHPV жінкам середнього дорослого віку викликає імунну відповідь проти ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16 та 18, яка зазвичай зберігається протягом 10 років після вакцинації. Стійкість є порівнянною між віковими групами.</li> <li>• Введення вакцини qHPV жінкам середнього дорослого віку загалом є безпечним і добре переноситься протягом 10 років після вакцинації.</li> </ul>
<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>