

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, подвійне сліпе, контрольоване клінічне дослідження фази 3 з вивчення імуногенності та переносимості вакцини ГАРДАСИЛ® (вакцина проти вірусу папіломи людини [типів 6, 11, 16, 18] (рекомбінантна, адсорбована)) для вивчення імуногенності та переносимості вакцини V503 (9-валентна вакцина проти вірусу папіломи людини [ВПЛ] L1 у вигляді вірусоподібних часток [ВПЧ]) у чоловіків віком від 16 до 26 років)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 24 березня 2014 року по 22 квітня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Німеччина та Нідерланди
9. Кількість досліджуваних	500 досліджуваних

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b><u>ПЕРВИННА МЕТА</u></b> Продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) L1 у вигляді вірусоподібних часток [ВПЧ] (9vHPV) індукує не гірші середні геометричні титри (GMT) анти-ВПЛ 6, 11, 16 і 18 у сироватці крові порівняно з вакциною ГАРДАСИЛ® (квадривалентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ [qHPV]) у чоловіків віком від 16 до 26 років.</p> <p><b><u>ВТОРИННІ ЦІЛІ</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінити переносимість вакцини 9vHPV у чоловіків віком від 16 до 26 років.</li> <li>• Узагальнити гуморальні імунні відповіді, включаючи анти-ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 GMT та частоту сероконверсії через 4 тижні після введення дози 3 у чоловіків віком від 16 до 26 років, які отримували вакцину 9vHPV або вакцину qHPV.</li> </ul>
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Усі учасники були рандомізовані для введення стандартної 3-дозової схеми (1-й день, 2-й місяць, 6-й місяць) вакцини 9vHPV або вакцини qHPV. Зразки сироватки крові відбирали на 1-й день та 7-й місяць для визначення антитіл до ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58. Первинною часовою точкою для порівняння імунних реакцій був 7-й місяць, тобто приблизно через 4 тижні після третьої вакцинації.</p> <p>Профіль безпеки/переносимості вакцини оцінювали у всіх досліджуваних. Інформація про безпеку збиралася з 1-го дня до 1-го місяця після третьої вакцинації або загалом протягом приблизно 7 місяців для кожного досліджуваного.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Здорові чоловіки віком від 16 до 26 років, які мали в анамнезі не більше 5 статевих партнерів жіночої статі і не мали статевих партнерів чоловічої статі, не мали в анамнезі пов'язаних з ВПЛ уражень зовнішніх статевих органів або анального отвору, не мали відомої алергії на будь-який компонент вакцини, не мали в анамнезі тяжких алергічних реакцій, що потребували медичного втручання, не мали імунодепресивних станів або лікування, не мали аутоімунних станів, не отримували жодної з наявних на ринку вакцин від ВПЛ, не приймали участі у клінічних випробуваннях вакцин від ВПЛ, не мали жодної іншої обставини, яка могла б спотворити результати дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Назва готового продукту:</b> 9-валентна вакцина проти ВПЛ (типи 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58) L1 у вигляді вірусоподібних часток [ВПЧ] (V503)</li> <li>• <b>Форма випуску та спосіб застосування:</b> Суспензія для внутрішньом'язового введення у флаконі.</li> <li>• <b>Доза:</b> 0,5 мл</li> </ul>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Назва готового лікарського засобу:</b> ГАРДАСИЛ® [Квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18)].</li> <li>• <b>Форма випуску та спосіб застосування:</b> Суспензія для внутрішньом'язового введення у флаконі.</li> <li>• <b>Доза:</b> 0,5 мл</li> </ul>

15. Супутня терапія	Найчастіше повідомлялося про супутні лікарські засоби – анальгетики (11,1 %) та протизапальні і протиревматичні засоби (4,0 %).
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>ІМУНОГЕННІСТЬ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Первинний критерій:</b> Первинними імуногенними кінцевими точками були геометричні середні титри антитіл (GMT), визначені за допомогою конкурентного імуноаналізу Luminex (сLIA), до ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 через 4 тижні після введення третьої дози.</li> <li>• <b>Вторинні критерії:</b> Вторинними імуногенними кінцевими точками були геометричні середні титри антитіл (GMT), визначені методом конкурентного імуноаналізу Luminex (сLIA), до ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58 через 4 тижні після введення третьої дози, а також відсоток сероконверсії за методом сLIA до кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 до 4 тижнів після третьої дози.</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>БЕЗПЕКА</b></p> <p>Оцінка безпеки була зосереджена на побічних реакціях у місці ін'єкції та підвищеній температурі з 1-го по 5-й день після вакцинації, а також системних побічних реакціях з 1-го по 15-й день після вакцинації, про які повідомлялося в Kartі обліку побічних реакцій після вакцинації. Крім того, серйозні побічні реакції збиралися незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з моменту підписання згоди до приблизно 4 тижнів після третьої вакцинації.</p>
18. Статистичні методи	<p><b>ІМУНОГЕННІСТЬ</b></p> <p><b>Первинна гіпотеза:</b> вакцина 9vHPV індукує анти-ВПЛ 6, 11, 16 і 18 GMT через 4 тижні після введення дози 3, які не поступаються тим, що індукує вакцина qHPV у чоловіків віком від 16 до 26 років, які є серонегативними на 1-й день до відповідних типів ВПЛ. Кожен компонент вакцини аналізували окремо. Статистичний критерій негіршої ефективності вимагав, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу співвідношення GMT (вакцина 9vHPV проти вакцини qHPV) була більшою за 0,5 для кожного типу ВПЛ.</p> <p><b>БЕЗПЕКА</b></p> <p>Безпека та переносимість оцінювалися шляхом статистичного та клінічного аналізу всіх даних з безпеки, зібраних протягом дослідження. Для кожної групи були надані резюме. Порівняння проводили між суб'єктами, які отримували вакцину 9vHPV та вакцину qHPV.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні дані та інші вихідні характеристики були подібними для осіб, які отримували вакцину 9vHPV, та осіб, які отримували вакцину qHPV. Середній (SD) вік на момент введення першої дози становив 21,0 (2,8) року для всіх рандомізованих учасників, 16,4 (0,5) року для 75 учасників у віковій групі від 16 до 17 років та 21,8 (2,2) року для 425 учасників у віковій групі від 18 до 26 років.
20. Результати ефективності	<p><b>РЕЗУЛЬТАТИ ІМУНОГЕННОСТІ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Первинна мета дослідження була досягнута:</b> неменша ефективність вакцини 9vHPV порівняно з вакциною qHPV була продемонстрована для ВПЛ6, ВПЛ11, ВПЛ16 та ВПЛ18, оскільки нижня межа двостороннього 95 % ДІ</li> </ul>

навколо співвідношення 3 GMT після введення дози (вакцина 9vHPV/вакцина qHPV) перевищує 0,5 для всіх 4 типів ВПЛ (див. таблицю нижче).

**Порівняння на не меншу ефективність геометричних середніх титрів антитіл (GMT) до ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 після третьої дози: вакцина 9vHPV проти вакцини qHPV – специфічна для ВПЛ популяція за протоколом для аналізу імуногенності**

		Вакцина 9vHPV (N = 249)			Вакцина qHPV (N = 251)			Розрахункові співвідношення GMT 9vHPV / qHPV [95 % ДІ]		р-значення негіршої ефективності
Аналіз (сLIA)	n	GMT (мМО/мл)	[95 % ДІ]	n	GMT (мМО/мл)	[95 % ДІ]			ті	
Анти-ВПЛ 6	228	758,3	[665,9; 863,4]	226	618,4	[554,0; 690,3]	1,23 [1,04; 1,45]		<0,001	
Анти-ВПЛ 11	228	681,7	[608,9; 763,4]	226	769,1	[683,5; 865,3]	0,89 [0,76; 1,04]		<0,001	
Анти-ВПЛ 16	234	3924,1	[3513,8; 4382,3]	237	3787,9	[3378,4; 4247,0]	1,04 [0,89; 1,21]		<0,001	
Анти-ВПЛ 18	234	884,3	[766,4; 1020,4]	236	790,9	[683,0; 915,7]	1,12 [0,91; 1,37]		<0,001	

Оцінене співвідношення GMT, відповідний довірчий інтервал та р-значення базуються на моделі ANOVA, що включає групу та вік як незалежні змінні  
сLIA = Конкурентний імуоферментний аналіз Luminex; ДІ = Довірчий інтервал; GMT = середній геометричний титр; mMU = Міллі Меркк одиниць

#### • Вторинні цілі

У таблиці нижче наведено геометричні середні титри антитіл (GMT) після третьої дози до типів ВПЛ, що входять виключно до складу вакцини 9vHPV (типи ВПЛ 31, 33, 45, 52 та 58), для обох груп.

**Зведена таблиця геометричних середніх титрів антитіл (GMT) до ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58 після третьої дози за групами вакцинації — специфічна для ВПЛ популяція за протоколом для аналізу імуногенності**

		Вакцина 9vHPV (N = 249)			Вакцина qHPV (N = 251)		
Аналіз (сLIA)	n	GMT (мМО/мл)	[95 % ДІ]	n	GMT (мМО/мл)	[95 % ДІ]	
Anti-HPV 31	234	794.4	[694.2; 909.2]	237	14.8	[12.5; 17.5]	
Anti-HPV 33	236	460.5	[410.6; 516.4]	236	3.4	[3.1; 3.7]	
Anti-HPV 45	232	262.9	[226.2; 305.5]	236	2.5	[2.3; 2.8]	
Anti-HPV 52	235	430.7	[377.8; 491.0]	236	1.9	[1.8; 2.1]	
Anti-HPV 58	232	691.0	[614.9; 776.5]	233	5.7	[5.0; 6.5]	

сLIA = Конкурентний імуоферментний аналіз Luminex; ДІ = Довірчий інтервал; GMT = середній геометричний титр; mMU = одиниці Міллі Меркк

Майже у всіх осіб відбулася сероконверсія ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 після введення 3 доз будь-якої з вакцин, за винятком 7 осіб, у яких не відбулася сероконверсія ВПЛ 6 (4 з них отримали вакцину 9vHPV і 3 – вакцину qHPV), і 2 осіб, у яких не відбулася сероконверсія ВПЛ 18 (по 1 в кожній групі). Аналогічно, у всіх осіб відбулася сероконверсія до 9 типів ВПЛ після введення 3 доз вакцини 9vHPV (за винятком описаних вище учасників без сероконверсії до ВПЛ 6 або ВПЛ 18).

**Зведена таблиця рівнів сероконверсії після третьої дози до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 за групами вакцинації — специфічна для ВПЛ популяція за протоколом для аналізу імуногенності**

Аналіз (cLIA)	Вакцина 9vHPV (N=249)				Вакцина qHPV (N=251)			
	n	m	(%)	[95% CI]	n	m	(%)	[95% CI]
Anti-HPV 6 ( $\geq 30$ mMU/mL)	228	224	98.2	[95.6; 99.5]	226	223	98.7	[96.2; 99.7]
Anti-HPV 11 ( $\geq 16$ mMU/mL)	228	228	100	[98.4; 100]	226	226	100	[98.4; 100]
Anti-HPV 16 ( $\geq 20$ mMU/mL)	234	234	100	[98.4; 100]	237	237	100	[98.5; 100]
Anti-HPV 18 ( $\geq 24$ mMU/mL)	234	233	99.6	[97.6; 100]	236	235	99.6	[97.7; 100]
Anti-HPV 31 ( $\geq 10$ mMU/mL)	234	234	100	[98.4; 100]	237	146	61.6	[55.1; 67.8]
Anti-HPV 33 ( $\geq 8$ mMU/mL)	236	236	100	[98.4; 100]	236	40	16.9	[12.4; 22.4]
Anti-HPV 45 ( $\geq 8$ mMU/mL)	232	232	100	[98.4; 100]	236	22	9.3	[5.9; 13.8]
Anti-HPV 52 ( $\geq 8$ mMU/mL)	235	235	100	[98.4; 100]	236	6	2.5	[0.9; 5.5]
Anti-HPV 58 ( $\geq 8$ mMU/mL)	232	232	100	[98.4; 100]	233	84	36.1	[29.9; 42.6]

m = кількість суб'єктів зі зміною серостатусу з серонегативного на серопозитивний; cLIA = конкурентний імунний аналіз Lumindex; ДІ = довірчий інтервал; mMU = одиниці Міллі Мерк; ДІ для співвідношення замінюється на основі точного методу для біноміальних даних

Незважаючи на низькі GMT, вакцина qHPV індукувала певні імунні відповіді після дози 3 на типи ВПЛ, що не входять до складу вакцини, включаючи рівень сероконверсії 61,6 % для ВПЛ 31 і 36,1 % для ВПЛ 58.

**21. Результати безпеки**

**Зведена інформація про клінічні побічні реакції (з 1-го по 15-й день після будь-якої вакцинації) – популяція для аналізу безпеки (Safety Set)**

	Вакцина 9vHPV (N = 248)	Вакцина qHPV (N = 248)
<b>Кількість суб'єктів з</b>	<b>N subj (%)</b>	<b>N subj (%)</b>
Відсутність небажаних явищ	44(17,7)	45 (18,1)
Одне або більше небажаних явищ	204 (82,3)	203 (81,9)
з одним або кількома пов'язаними з вакциною побічними реакціями	202 (81,5)	196 (79,0)
Побічна реакція у місці введення з 1-го по 5-й день	196 (79,0)	179 (72,2)
Побічні реакції у місці введення ін'єкції	195 (78,6)	177(71,4)
Еритема в місці ін'єкції	38 (15,3)	43 (17,3)
Набряк в місці ін'єкції	36(14,5)	23 (9,3)
Біль у місці ін'єкції	193 (77,8)	174(70,2)
Інші побічні реакції у місці введення	24 (9,7)	23 (9,3)
Тяжкі побічні реакції у місці введення з 1-го по 5-й день	3(1-2)	4(1,6)
Системна побічна дія	101 (40,7)	100 (40,3)
Системна побічна реакція, пов'язана з вакциною	57 (23,0)	54 (21,8)
Серйозне небажане явище	0(0)	0(0)
Серйозна побічна реакція, пов'язана з вакциною, у будь-який час	0(0)	0(0)
Серйозна побічна реакція, пов'язана з вакциною, що призвела до	0(0)	0(0)

\*Період повідомлення про побічні реакції - з 1-го по 15-й день, якщо не вказано інше

З 1-го по 15-й день після вакцинації порівняльний відсоток респондентів повідомив щонайменше про одну побічну реакцію, пов'язану з вакциною, після введення вакцини 9vHPV (81,5 %) та вакцини qHPV (79,0 %). Аналогічно, порівняльний відсоток респондентів повідомив про принаймні одну реакцію в місці ін'єкції з 1-го по 5-й день після введення вакцини 9vHPV (79,0 %) та qHPV (72,2 %), хоча чисельно більше респондентів повідомили про набряк (14,5 % після введення вакцини 9vHPV порівняно з 9,3 % після введення вакцини qHPV) та біль (77,8 % після введення вакцини 9vHPV порівняно з 70,2 % після введення вакцини qHPV). Однак, порівнянна кількість респондентів повідомила про тяжку реакцію в місці ін'єкції: 3 (1,2 %) особи після введення вакцини 9vHPV та 4 (1,6 %) особи після введення вакцини qHPV. Шість (6) осіб повідомили про серйозні побічні реакції, що сталися більш ніж через 15 днів після вакцинації вакциною qHPV, а саме: перелом стопи, вивих суглоба, травму зв'язок, розрив зв'язок, цитомегаловірусну інфекцію та струс мозку. Жодне з них не було оцінено Дослідником як пов'язане з вакциною. Жоден учасник

	дослідження не повідомив про серйозні побічні реакції після вакцинації вакциною 9vHPV.
22. Висновок (заключення)	<p>Введення 3-дозової схеми вакцини 9vHPV у чоловіків віком від 16 до 26 років, які були серонегативними до відповідних типів ВПЛ під час реєстрації, призвело до розвитку анти-ВПЛ 6, анти-ВПЛ 11, анти-ВПЛ 16 та анти-ВПЛ 18 GMT через 4 тижні після введення 3-ї дози, які не поступалися показникам, що спостерігалися у чоловіків віком від 16 до 26 років, які отримували 3-дозову схему вакцини qHPV (основна мета дослідження).</p> <p>Вакцина 9vHPV та вакцина qHPV мали загалом порівнянний профіль безпеки у чоловіків віком від 16 до 26 років.</p>
Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">_____</p> <p style="text-align: center;">(підпис)</p> <p style="text-align: center;"><u>Керівник групи з реєстрації лікарських засобів</u> <u>Цушко Н.В.</u> (П. І. Б.)</p>