

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 дослідження ефективності, імуногенності та безпеки вакцини ГАРДАСИЛ™ (рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) [типів 6, 11, 16 та 18]) у молодих чоловіків
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 10 серпня 2010 року по 03 квітня 2017 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Бразилія, Канада, Коста-Ріка, Фінляндія, Німеччина, Мексика, Нідерланди, Норвегія, Перу, Філіппіни, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Тайвань та США
9. Кількість досліджуваних	1803 досліджуваних
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі ефективності 1. Оцінити довгострокову ефективність чотиривалентної вакцини проти вірусу папіломи людини (qHPV) щодо захворюваності на зовнішні генітальні бородавки, асоційовані з

	<p>ВПЛ 6/11, у молодих чоловіків протягом 10 років після первинного включення в протокол VS01-020-04.</p> <p>2. Оцінити довгострокову ефективність вакцини qHPV щодо частоти уражень зовнішніх статевих органів, асоційованих з ВПЛ 6/11/16/18, включаючи генітальні бородавки, інтраепітеліальну неоплазію статевого члена, періанального отвору та промежини або рак статевого члена, періанального отвору та промежини у молодих чоловіків протягом 10 років після первинного включення в Протокол VS01-020-04.</p> <p>3. Оцінити довгострокову ефективність вакцини qHPV щодо захворюваності на анальну інтраепітеліальну неоплазію (AIN) та рак анального отвору, асоційовану з ВПЛ 6/11/16/18, у молодих чоловіків, які мають секс з чоловіками (ЧЧ) протягом 10 років після первинного включення в субдослідження Протоколу VS01-020-04.</p> <p>Первинна мета безпеки Описати частоту серйозних побічних реакцій, пов'язаних з вакциною або процедурою, та частоту смертей у молодих чоловіків, які отримали вакцину qHPV в контексті участі в протоколах VS01-020-04 або V501-020-10.</p> <p>Вторинна мета імуногенності Оцінити за допомогою конкурентного імунологічного аналізу Lumiplex® (сLIA) імунну відповідь проти ВПЛ 6, 11, 16 і 18 на 3-дозову схему введення вакцини qHPV протягом 10 років після включення в базове дослідження.</p> <p>Дослідницька мета імуногенності Оцінити за допомогою аналізу загального імуноглобуліну G (IgG) імунну відповідь проти ВПЛ 6, 11, 16 і 18 на 3-дозову схему введення вакцини qHPV протягом 10 років після включення в базове дослідження.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження LTFU V501-020-021 є другим продовженням Протоколу V501-020-04 («базове дослідження»), в якому період спостереження за кожним учасником продовжено до 10 років після включення в базове дослідження.</p> <p>Протокол V501-020-04 був рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, багатопрофільним міжнародним дослідженням ефективності, у якому юнаки віком від 16 до 26 років були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання вакцини qHPV або плацебо відповідно. Під час першого розширення дослідження V501-020 (V501-020-10; «перше розширене дослідження») учасники, які отримували плацебо, були щеплені трьома дозами вакцини qHPV, а учасники, які не завершили серію вакцинації qHPV у базовому дослідженні, отримали 1 або 2 дози цієї вакцини. Участь у протоколі V501-020-10 була добровільною.</p> <p>У дослідженні довгострокового спостереження (LTFU) V501-020-021 чоловіки, які отримали першу дозу вакцини у віці 16–26 років у базовому дослідженні (група ранньої вакцинації, EVG) спостерігались протягом періоду до 10 років після першої дози. Чоловіки, які отримали першу дозу вакцини у віці 20–31 рік в першому розширеному дослідженні (група наздоганяючої вакцинації, CVG), спостерігались протягом приблизно 7 років після першої дози.</p>

12. Основні критерії включення	Суб'єкт був включений до Протоколу 020 та отримав щонайменше 1 дозу вакцини ГАРДАСИЛ.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно. Це довгострокове спостереження є продовженням базового дослідження та вакцинації плацебо, в якому використовувався препарат V501.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	Не застосовно.
16. Критерії оцінки ефективності	Кінцеві точки ефективності: Всі досліджувані: <ul style="list-style-type: none"> Захворюваність на генітальні бородавки, спричинені ВПЛ 6/11 Показник захворюваності на зовнішні генітальні бородавки, інтраепітеліальну неоплазію статевого члена (PIN) або рак статевого члена, промежини та перианальної ділянки, пов'язані з ВПЛ типів 6/11/16/18 Тільки для ЧСЧ: <ul style="list-style-type: none"> Показник захворюваності на інтраепітеліальну неоплазію анального каналу (AIN) або рак анального каналу, пов'язані з ВПЛ типів 6/11/16/18 Кінцеві точки імуногенності: <ul style="list-style-type: none"> Середні геометричні титри в сироватці крові (GMT) та рівень серопозитивності до ВПЛ 6, 11, 16 та 18, виміряні за допомогою тесту sLIA (вторинна кінцева точка) та тесту загального IgG (дослідницька кінцева точка).
17. Критерії оцінки безпеки	Частота серйозних побічних реакцій, пов'язаних з вакциною qHPV або процедурами дослідження, а також смертельних випадків незалежно від зв'язку з вакциною або процедурою.
18. Статистичні методи	Первинний аналіз ефективності Первинний аналіз ефективності проводився на популяції для аналізу ефективності за протоколом (PPE), яка включала учасників, що отримали 3 дози вакцини qHPV, мали принаймні одне спостереження щодо ефективності під час періоду розширення дослідження та не порушували протокол у базовому дослідженні настільки, щоб бути виключеними з популяції за протоколом. Для включення до аналізу кінцевих точок, пов'язаних з ВПЛ типів 6 або 11, учасники мали бути серонегативними до обох типів (6 і 11) на День 1, а також ПЛР-негативними до обох типів за результатами мазків і біопсій у період з Дня 1 до Місяця 7 базового дослідження. Для включення до аналізу кінцевих точок, пов'язаних з ВПЛ типів 16 або 18, учасники мали бути серонегативними до відповідного типу ВПЛ на День 1, а також ПЛР-негативними до відповідного типу ВПЛ за всіма мазками та біопсіями з Дня 1 до Місяця 7. Випадки за первинними кінцевими точками починали облік з Місяця 7. Під час продовження дослідження в учасників дослідження збирали такі зразки для виявлення клінічного захворювання: (1) біопсія зовнішніх статевих органів за наявності клінічних показань; (2) анальний мазок ThinPrep™ Pap-тест (лише для ЧСЧ); та (3) анальна біопсія за наявності клінічних показань

(лише для ЧСЧ). Методом осліплення комісія патологоанатомів оцінювала всі біопсії відповідно до стандартної операційної процедури до отримання консенсусних діагнозів. Випадки первинної ефективності лікування бородавок зовнішніх статевих органів, уражень зовнішніх статевих органів та АІН або гіршого ступеня визначалися, якщо в одному біопсійному блоці тканини виконувалися обидві з наведених нижче умов: (1) ДНК ВПЛ 6, ДНК ВПЛ 11, ДНК ВПЛ 16 або ДНК ВПЛ 18 було виявлено в тонких зрізах біоптату за допомогою ПЛР ВПЛ (тільки ДНК ВПЛ 6 і ДНК ВПЛ 11 були застосовні для кінцевої точки зовнішніх генітальних бородавок); і (2) консенсусний діагноз Патологоанатомічної комісії - зовнішня генітальна бородавка, зовнішнє генітальне ураження (включаючи генітальну бородавку, рак статевого члена, рак статевого члена, рак промежини та рак заднього проходу), АІН чи анального отвору. Для кожної кінцевої точки ефективності була представлена захворюваність на 10 000 людино-років спостереження. Оцінки захворюваності та 95 % довірчі інтервали були надані на основі (і) загального часу спостереження в рамках розширеного дослідження та (ii) загального часу спостереження з початку базового дослідження. Припускалося, що виникнення кінцевих точок ефективності відповідає розподілу Пуассона із середнім значенням r_v . Точний 100(1- α) % довірчий інтервал для r_v можна отримати, обчисливши

$$LB(r_v) = 0,5 \{(2df=2C_v, \alpha/2)\},$$

нижня межа, і

$$UB(r_v) = 0,5 \{(2df=2(C_v+1), 1-\alpha/2)\},$$

Верхня межа, де $\chi^2_{df=2C_v, \alpha/2} \in (100) \alpha/2$ процентилем розподілу хі-квадрат з $2C_v$ ступенями вільності, а $\chi^2_{df=2(C_v+1), 1-\alpha/2} \in (100) (1-\alpha/2)$ процентилем розподілу хі-квадрат з $2(C_v + 1)$ ступенями вільності. За відсутності паралельної контрольної групи показники захворюваності, що спостерігалися в розширеному дослідженні, порівнювалися з іншими джерелами даних. Для первинних кінцевих точок ефективність підсумовувалася відносно визначених наборів даних для порівняння; в першу чергу, відносно частоти виникнення тієї ж самої кінцевої точки в групах вакцини qHPV і плацебо під час базового дослідження.

Аналізи імуногенності

Аналізи імуногенності проводилися в популяції для аналізу імуногенності за протоколом (РРІ), яка включала учасників, що отримали 3 дози вакцини qHPV, мали принаймні одне спостереження з імуногенності в рамках розширення дослідження та не порушували протокол у базовому дослідженні настільки, щоб бути виключеними з популяції за протоколом. Щоб бути придатними для кінцевих точок, пов'язаних з ВПЛ 6 або 11, суб'єкти повинні бути серонегативними до ВПЛ 6 і 11 в день 1 і негативними до ВПЛ 6 і 11 за результатами ПЛР у всіх мазках і біоптатах з дня 1 до 7-го місяця базового дослідження. Для участі в кінцевих точках, пов'язаних з ВПЛ 16 і 18, учасники повинні бути серонегативними до відповідного типу ВПЛ в день 1 і мати негативний результат ПЛР на відповідний тип ВПЛ у всіх мазках і біоптатах з дня 1 по 7-й місяць базового дослідження. GMT та пов'язані з ним довірчі інтервали були оцінені на основі

	<p>припущення, що лог-титри мають нормальний розподіл. Довірчі інтервали для частки серопозитивних досліджуваних були розраховані на основі точного методу Клоппера-Пірсона.</p> <p>Аналіз безпеки</p> <p>У всіх аналізах безпеки використовувалася популяція «Всі суб'єкти, які отримували лікування» (ASaT). Ця популяція складалася з усіх рандомізованих досліджуваних, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікування. Суб'єкти були включені в групу лікування, що відповідала досліджуваному лікуванню, яке вони фактично отримували.</p>																																																																																																																																																																
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Вибрані базові характеристики суб'єктів під час вакцинації дозою 1 qHPV</p> <p>За групами вакцинації</p> <p>(Всі рандомізовані суб'єкти, які беруть участь у довгостроковому спостереженні)</p> <table border="1" data-bbox="624 689 1538 1417"> <thead> <tr> <th>Характеристика в 1-й день (qHPV)</th> <th>Група ранньої вакцинації (N = 936)</th> <th>Група наздоганяючої вакцинації (N = 867)</th> <th>Всього (N = 1803)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Стать - % (m)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Чоловіки</td> <td>100% (936)</td> <td>100% (867)</td> <td>100% (1 803)</td> </tr> <tr> <td>Вік (років)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Середнє</td> <td>20,6</td> <td>25,0</td> <td>22,7</td> </tr> <tr> <td>Стандартне відхилення</td> <td>2,0</td> <td>2,0</td> <td>3,0</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>21</td> <td>25</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Діапазон</td> <td>Від 16 до 26 років</td> <td>Від 20 до 30 років</td> <td>16 до 30 років</td> </tr> <tr> <td>Раса - % (m)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Азійці</td> <td>84% (79)</td> <td>6,6% (57)</td> <td>7,5% (136)</td> </tr> <tr> <td>Чорношкірі</td> <td>17,3% (162)</td> <td>18,9% (164)</td> <td>18,1% (326)</td> </tr> <tr> <td>Латиноамериканці</td> <td>27,5% (267)</td> <td>26,6% (231)</td> <td>27,1% (488)</td> </tr> <tr> <td>Білі</td> <td>22,3% (209)</td> <td>21,9% (190)</td> <td>22,1% (399)</td> </tr> <tr> <td>Інші</td> <td>24,5% (229)</td> <td>26,0% (225)</td> <td>25,2% (454)</td> </tr> <tr> <td>Етнічна приналежність - % (m)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Іспанці або латиноамериканці</td> <td>41,9% (392)</td> <td>42,0% (364)</td> <td>41,9% (756)</td> </tr> <tr> <td>Не іспанці або латиноамериканці</td> <td>31,8 (298)</td> <td>31,1% (270)</td> <td>31,5% (568)</td> </tr> <tr> <td>Не вказано</td> <td>26,3% (246)</td> <td>26,9% (233)</td> <td>26,6% (479)</td> </tr> <tr> <td>Регіон - % (m)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Африка</td> <td>13,1% (123)</td> <td>13,5% (117)</td> <td>13,3% (240)</td> </tr> <tr> <td>Азійсько-Тихоокеанський регіон</td> <td>7,3% (68)</td> <td>6,5% (56)</td> <td>6,9% (124)</td> </tr> <tr> <td>Європа</td> <td>84% (79)</td> <td>7,3% (63)</td> <td>7,9% (142)</td> </tr> <tr> <td>Латинська Америка</td> <td>60,8% (569)</td> <td>63,3% (549)</td> <td>62,0% (1,118)</td> </tr> <tr> <td>Північна Америка</td> <td>10,4% (97)</td> <td>9,5% (82)</td> <td>9,9% (179)</td> </tr> <tr> <td>Сексуальна орієнтація - % (m)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ЧСЧ</td> <td>11,6% (109)</td> <td>14,8% (128)</td> <td>13,1% (237)</td> </tr> <tr> <td>Гетеросексуальні</td> <td>88,4% (827)</td> <td>85,2% (739)</td> <td>86,9% (1566)</td> </tr> <tr> <td>Серостатус† - % (m/n)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18</td> <td>8,0% (75/935)</td> <td>20,6% (179/867)</td> <td>14,1% (254/1802)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 6</td> <td>4,4% (41/935)</td> <td>13,1% (114/867)</td> <td>8,6% (155/1802)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 11</td> <td>1,8% (17/935)</td> <td>6,0% (52/867)</td> <td>3,8% (69/1802)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 16</td> <td>2,5% (23/935)</td> <td>8,9% (77/867)</td> <td>5,5% (100/1802)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="624 1451 1538 1697"> <thead> <tr> <th>Характеристика в 1-й день (qHPV)</th> <th>Група ранньої вакцинації (N = 936)</th> <th>Група наздоганяючої вакцинації (N = 867)</th> <th>Всього (N = 1803)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 18</td> <td>1,2% (11/935)</td> <td>5,1% (44/867)</td> <td>3,1% (55/1802)</td> </tr> <tr> <td>Статус ПЛР† - % (m/n)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18</td> <td>11,3% (97/869)</td> <td>10,5% (91/867)</td> <td>10,9% (188/1727)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 6</td> <td>4,9% (42/859)</td> <td>7,7% (67/867)</td> <td>6,3% (109/1726)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 11</td> <td>1,0% (5/859)</td> <td>3,1% (27/867)</td> <td>2,1% (36/1726)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 16</td> <td>4,9% (42/860)</td> <td>2,8% (24/867)</td> <td>3,8% (66/1727)</td> </tr> <tr> <td>Позитивний на ВПЛ 18</td> <td>2,0% (17/860)</td> <td>2,1% (18/867)</td> <td>2,0% (35/1727)</td> </tr> </tbody> </table> <p>День 1 (qHPV) – це день введення дози 1 вакцини qHPV. 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 вказаної категорії. ЧСЧ = чоловіки, які мають секс з чоловіками. †Група наздоганяючої вакцинації позитивний результат у будь-який час, з 1-го дня по 36-й місяць базового дослідження.</p>	Характеристика в 1-й день (qHPV)	Група ранньої вакцинації (N = 936)	Група наздоганяючої вакцинації (N = 867)	Всього (N = 1803)	Стать - % (m)				Чоловіки	100% (936)	100% (867)	100% (1 803)	Вік (років)				Середнє	20,6	25,0	22,7	Стандартне відхилення	2,0	2,0	3,0	Медіана	21	25	23	Діапазон	Від 16 до 26 років	Від 20 до 30 років	16 до 30 років	Раса - % (m)				Азійці	84% (79)	6,6% (57)	7,5% (136)	Чорношкірі	17,3% (162)	18,9% (164)	18,1% (326)	Латиноамериканці	27,5% (267)	26,6% (231)	27,1% (488)	Білі	22,3% (209)	21,9% (190)	22,1% (399)	Інші	24,5% (229)	26,0% (225)	25,2% (454)	Етнічна приналежність - % (m)				Іспанці або латиноамериканці	41,9% (392)	42,0% (364)	41,9% (756)	Не іспанці або латиноамериканці	31,8 (298)	31,1% (270)	31,5% (568)	Не вказано	26,3% (246)	26,9% (233)	26,6% (479)	Регіон - % (m)				Африка	13,1% (123)	13,5% (117)	13,3% (240)	Азійсько-Тихоокеанський регіон	7,3% (68)	6,5% (56)	6,9% (124)	Європа	84% (79)	7,3% (63)	7,9% (142)	Латинська Америка	60,8% (569)	63,3% (549)	62,0% (1,118)	Північна Америка	10,4% (97)	9,5% (82)	9,9% (179)	Сексуальна орієнтація - % (m)				ЧСЧ	11,6% (109)	14,8% (128)	13,1% (237)	Гетеросексуальні	88,4% (827)	85,2% (739)	86,9% (1566)	Серостатус† - % (m/n)				Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18	8,0% (75/935)	20,6% (179/867)	14,1% (254/1802)	Позитивний на ВПЛ 6	4,4% (41/935)	13,1% (114/867)	8,6% (155/1802)	Позитивний на ВПЛ 11	1,8% (17/935)	6,0% (52/867)	3,8% (69/1802)	Позитивний на ВПЛ 16	2,5% (23/935)	8,9% (77/867)	5,5% (100/1802)	Характеристика в 1-й день (qHPV)	Група ранньої вакцинації (N = 936)	Група наздоганяючої вакцинації (N = 867)	Всього (N = 1803)	Позитивний на ВПЛ 18	1,2% (11/935)	5,1% (44/867)	3,1% (55/1802)	Статус ПЛР† - % (m/n)				Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18	11,3% (97/869)	10,5% (91/867)	10,9% (188/1727)	Позитивний на ВПЛ 6	4,9% (42/859)	7,7% (67/867)	6,3% (109/1726)	Позитивний на ВПЛ 11	1,0% (5/859)	3,1% (27/867)	2,1% (36/1726)	Позитивний на ВПЛ 16	4,9% (42/860)	2,8% (24/867)	3,8% (66/1727)	Позитивний на ВПЛ 18	2,0% (17/860)	2,1% (18/867)	2,0% (35/1727)
Характеристика в 1-й день (qHPV)	Група ранньої вакцинації (N = 936)	Група наздоганяючої вакцинації (N = 867)	Всього (N = 1803)																																																																																																																																																														
Стать - % (m)																																																																																																																																																																	
Чоловіки	100% (936)	100% (867)	100% (1 803)																																																																																																																																																														
Вік (років)																																																																																																																																																																	
Середнє	20,6	25,0	22,7																																																																																																																																																														
Стандартне відхилення	2,0	2,0	3,0																																																																																																																																																														
Медіана	21	25	23																																																																																																																																																														
Діапазон	Від 16 до 26 років	Від 20 до 30 років	16 до 30 років																																																																																																																																																														
Раса - % (m)																																																																																																																																																																	
Азійці	84% (79)	6,6% (57)	7,5% (136)																																																																																																																																																														
Чорношкірі	17,3% (162)	18,9% (164)	18,1% (326)																																																																																																																																																														
Латиноамериканці	27,5% (267)	26,6% (231)	27,1% (488)																																																																																																																																																														
Білі	22,3% (209)	21,9% (190)	22,1% (399)																																																																																																																																																														
Інші	24,5% (229)	26,0% (225)	25,2% (454)																																																																																																																																																														
Етнічна приналежність - % (m)																																																																																																																																																																	
Іспанці або латиноамериканці	41,9% (392)	42,0% (364)	41,9% (756)																																																																																																																																																														
Не іспанці або латиноамериканці	31,8 (298)	31,1% (270)	31,5% (568)																																																																																																																																																														
Не вказано	26,3% (246)	26,9% (233)	26,6% (479)																																																																																																																																																														
Регіон - % (m)																																																																																																																																																																	
Африка	13,1% (123)	13,5% (117)	13,3% (240)																																																																																																																																																														
Азійсько-Тихоокеанський регіон	7,3% (68)	6,5% (56)	6,9% (124)																																																																																																																																																														
Європа	84% (79)	7,3% (63)	7,9% (142)																																																																																																																																																														
Латинська Америка	60,8% (569)	63,3% (549)	62,0% (1,118)																																																																																																																																																														
Північна Америка	10,4% (97)	9,5% (82)	9,9% (179)																																																																																																																																																														
Сексуальна орієнтація - % (m)																																																																																																																																																																	
ЧСЧ	11,6% (109)	14,8% (128)	13,1% (237)																																																																																																																																																														
Гетеросексуальні	88,4% (827)	85,2% (739)	86,9% (1566)																																																																																																																																																														
Серостатус† - % (m/n)																																																																																																																																																																	
Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18	8,0% (75/935)	20,6% (179/867)	14,1% (254/1802)																																																																																																																																																														
Позитивний на ВПЛ 6	4,4% (41/935)	13,1% (114/867)	8,6% (155/1802)																																																																																																																																																														
Позитивний на ВПЛ 11	1,8% (17/935)	6,0% (52/867)	3,8% (69/1802)																																																																																																																																																														
Позитивний на ВПЛ 16	2,5% (23/935)	8,9% (77/867)	5,5% (100/1802)																																																																																																																																																														
Характеристика в 1-й день (qHPV)	Група ранньої вакцинації (N = 936)	Група наздоганяючої вакцинації (N = 867)	Всього (N = 1803)																																																																																																																																																														
Позитивний на ВПЛ 18	1,2% (11/935)	5,1% (44/867)	3,1% (55/1802)																																																																																																																																																														
Статус ПЛР† - % (m/n)																																																																																																																																																																	
Позитивний на ВПЛ 6/11/16/18	11,3% (97/869)	10,5% (91/867)	10,9% (188/1727)																																																																																																																																																														
Позитивний на ВПЛ 6	4,9% (42/859)	7,7% (67/867)	6,3% (109/1726)																																																																																																																																																														
Позитивний на ВПЛ 11	1,0% (5/859)	3,1% (27/867)	2,1% (36/1726)																																																																																																																																																														
Позитивний на ВПЛ 16	4,9% (42/860)	2,8% (24/867)	3,8% (66/1727)																																																																																																																																																														
Позитивний на ВПЛ 18	2,0% (17/860)	2,1% (18/867)	2,0% (35/1727)																																																																																																																																																														
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Аналіз ефективності, підсумований у цьому звіті про клінічне дослідження, базувався на максимальному періоді спостереження 11,49 років після введення дози 3 (медіана спостереження 9,50 років) для EVG.</p> <p>Аналіз, проведений серед популяції PPE, показав, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> Частота виникнення зовнішніх генітальних бородавок, 																																																																																																																																																																

	<p>асоційованих з ВПЛ 6/11, в EVG з 1-го дня до 10-го року становила 4,3 на 10 000 людино-років (що еквівалентно 0,043 на 100 людино-років). Аналіз цієї кінцевої точки в популяції PPE не проводився в базовому дослідженні. Таким чином, відповідна частота випадків у групі плацебо під час базового дослідження відсутня.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота уражень зовнішніх статевих органів, спричинених ВПЛ 6/11/16/18, в EVG з 1-го дня до 10-го року становила 3,8 на 10 000 людино-років (що еквівалентно 0,038 на 100 людино-років). На противагу цьому, відповідна частота в групі плацебо, що спостерігалася під час базового дослідження, становила 1,1 на 100 людино-років. • Захворюваність на АІН та рак анального отвору, спричинені ВПЛ 6/11/16/18, у когорті ЧСЧ у дослідженні EVG з 1-го по 10-й рік становила 69,3 на 10 000 людино-років (що еквівалентно 0,693 на 100 людино-років). На противагу цьому, відповідний показник захворюваності в групі плацебо, що спостерігався під час базового дослідження, становив 5,8 на 100 людино-років. <p>Аналіз анти-ВПЛ GMT за допомогою cLIA та IgG LIA з 1-го дня до 120-го місяця у досліджуваних, включених у продовження дослідження, показав, що GMT до ВПЛ 6, 11, 16 і 18 досягли піку приблизно через 1 місяць після третьої вакцинації (7-й місяць), а потім різко знизилися до 24-го місяця і після цього поступово знижувалися до 120-го місяця. Показники серопозитивності на 120-му місяці, оцінені за допомогою IgG LIA, залишалися загалом високими (> 90 % для 4 типів ВПЛ).</p>
21. Результати безпеки	<p>Не було виявлено жодних СПР, пов'язаних з вакциною або процедурою введення. Сім (7) осіб (0,4 %) померли під час дослідження V501-020-21; жодна з цих смертей не була пов'язана з вакциною qHPV.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Введення 3 доз вакцини qHPV молодим чоловікам віком від 16 до 26 років забезпечує тривалий захист від генітальних бородавок, спричинених ВПЛ 6 та 11 типів, до 10 років після початку вакцинації. • Введення 3 доз вакцини qHPV молодим чоловікам віком від 16 до 26 років забезпечує тривалий захист від уражень зовнішніх статевих органів, спричинених ВПЛ 6-, 11-, 16- та 18-го типів, до 10 років після початку вакцинації. • Введення 3 доз вакцини qHPV молодим ЧСЧ віком від 16 до 26 років забезпечує тривалий захист від ВПЛ 6-, 11-, 16- та 18-го типів, пов'язаних з АІН та анальним раком, до 10 років після початку вакцинації. • Вакцинація вакциною qHPV не виявляє тенденції до селекції на захворювання, спричинені типами ВПЛ, які відсутні у вакцині, протягом 10 років після вакцинації у чоловіків віком від 16 до 26 років. • Введення 3 доз вакцини qHPV молодим чоловікам віком від 16 до 26 років індукує реакцію на антитіла до ВПЛ 6, 11, 16 і 18, яка зазвичай зберігається до 10 років після початку вакцинації.

	<ul style="list-style-type: none">• Введення 3 доз вакцини qHPV молодим чоловікам віком від 16 до 26 років, як правило, добре переноситься протягом 10 років після початку вакцинації.
Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<hr/> <p>(підпис)</p> <p><u>Керівник групи з реєстрації лікарських засобів</u> <u>Цушко Н.В.</u> (П. І. Б.)</p>