

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	Клінічне дослідження III фази з вивчення імуногенності, переносимості та стабільності виробництва вакцини V503 (багатовалентної вакцини проти вірусу папіломи людини [ВПЛ] L1 у вигляді вірусоподібних часток [ВПЧ]) у дітей та підлітків (9–15 років) у порівнянні з молодими жінками (16–26 років)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 27 серпня 2009 року по 30 березня 2011 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Багатоцентрові: 72; 21 центр у Сполучених Штатах Америки (США) та 51 центр за межами США
9. Кількість досліджуваних	3,074 суб'єкти

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p><b><u>Основна мета безпеки:</u></b> Оцінити переносимість 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ у хлопчиків і дівчат підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років та молодих жінок віком від 16 до 26 років.</p> <p><b><u>Основна гіпотеза безпеки:</u></b> 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ L1 що вводиться хлопчикам і дівчаткам підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років та молодим жінкам віком від 16 до 26 років, як правило, добре переноситься.</p> <p><b><u>Основні цілі імуногенності:</u></b>  <u>Субдослідження перенесення імунної відповіді між підлітками та дорослими</u>  <b>(1)</b> Продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ індукує не нижчі середні геометричні титри (GMT) анти-ВПЛ 6, анти-ВПЛ 11, анти-ВПЛ 16, анти-ВПЛ 18, анти-ВПЛ 31, анти-ВПЛ 33, анти-ВПЛ 45, анти-ВПЛ 52 та анти-ВПЛ 58 у сироватці крові у дівчат підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років.  <b>(2)</b> Продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ індукує не нижчі GMT для анти-ВПЛ 6, анти-ВПЛ 11, анти-ВПЛ 16, анти-ВПЛ 18, анти-ВПЛ 31, анти-ВПЛ 33, анти-ВПЛ 45, анти-ВПЛ 52 та анти-ВПЛ 58 у сироватці крові хлопчиків підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років.</p> <p><u>Повторне дослідження узгодженості виробничих партій</u>  <b>(1)</b> Продемонструвати, що фінальний виробничий процес (FMP) призводить до отримання 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ, яка індукує стійкі сироваткові відповіді проти ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16, ВПЛ 18, ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 45, ВПЛ 52 та ВПЛ 58.</p> <p><b><u>Гіпотези первинної імуногенності:</u></b>  <u>Субдослідження перенесення імунної відповіді між підлітками та дорослими</u>  <b>(1)</b> 9-валентна вакцина проти ВПЛ індукує не гіршу імунну відповідь у дівчат-підлітків та підлітків віком від 9 до 15 років, які є серонегативними на 1-й день до відповідного типу ВПЛ, порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років, які є серонегативними на 1-й день та за результатами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) – негативний з 1-го по 7-й місяць до відповідного типу ВПЛ, що вимірюється за допомогою GMT анти-ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення 3-ї дози. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності переваг вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) співвідношення GMT [дівчата проти молодих жінок] була більшою за 0,67 для кожного типу ВПЛ).  <b>(2)</b> Вакцина 9-валентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ індукує не гіршу імунну відповідь у хлопчиків підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років, які є серонегативними на 1-й день до відповідного типу ВПЛ, порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років, які є серонегативними на 1-й день і ПЛР-негативними з 1-го дня по 7-й місяць до відповідного типу ВПЛ, що вимірюється за допомогою анти-ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 GMT через 4 тижні після введення 3-ї дози. (Кожен компонент вакцини буде</p>
--	--

проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності переваг вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % ДІ співвідношення GMT [хлопці проти молодих жінок] була більшою за 0,67 для кожного типу ВПЛ).

Повторне дослідження узгодженості виробничих партій

(1) Три окремі партії FMP 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ викликають подібні імунні відповіді, що вимірюються за допомогою GMT анти-ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після введення 3-ї дози. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій узгодженості партій вимагає, щоб двосторонній 95 % ДІ співвідношення GMT для кожної з трьох пар партій [Партія 1 проти Партії 2, Партія 1 проти Партії 3 та Партія 2 проти Партії 3] повністю знаходився в межах інтервалу [0,5, 2,0] для кожного типу ВПЛ).

**Вторинні цілі:**

Субдослідження перенесення імунної відповіді між підлітками та дорослими

(1) Продемонструвати, що 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ L1 індукує не гіршу імунну відповідь щодо відсотка сероконверсії до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у дівчат підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років.

(2) Продемонструвати, що 9-валентна вакцина проти ВПЛ з ВПЧ L1 індукує не гіршу імунну відповідь щодо відсотка сероконверсії до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у хлопчиків підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років.

Субдослідження узгодженості виробничих партій

(1) Продемонструвати, що в результаті FMP отримують 9-валентну вакцину проти ВПЛ з ВПЧ L1, яка індукує стабільний відсоток сероконверсії до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 33, 45, 52 і 58.

**Вторинні гіпотези:**

Субдослідження перенесення імунної відповіді між підлітками та дорослими

(1) 9-валентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ індукує не гіршу імунну відповідь у дівчат-підлітків та дівчат віком від 9 до 15 років, які є серонегативними на 1-й день до відповідного типу ВПЛ, порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років, які є серонегативними на 1-й день і ПЛР-негативними з 1-го дня по 7-й місяць до відповідного типу ВПЛ, що вимірюється відсотком досліджуваних з сероконверсією до кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення дози 3. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності відмінностей вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % ДІ для різниці [дівчата мінус молоді жінки] у відсотках сероконверсії має перевищувати -5 відсоткових пунктів для кожного типу ВПЛ).

(2) 9-валентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ індукує не гіршу імунну відповідь у хлопчиків підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років, які є серонегативними на 1-й день до відповідного типу ВПЛ, порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років, які є серонегативними на 1-й день і ПЛР-негативними з 1-го дня по 7-й

	<p>місяць до відповідного типу ВПЛ, що вимірюється відсотком досліджуваних з сероконверсією до кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення дози 3. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності відмінностей вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % ДІ для різниці [хлопчики мінус молоді жінки] у відсотках сероконверсії має перевищувати -5 відсоткових пунктів для кожного типу ВПЛ).</p> <p><u>Субдослідження узгодженості виробничих партій</u></p> <p>(1) Три окремі партії FMP 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ викликають подібну імунну відповідь, що вимірюється відсотком досліджуваних з сероконверсією до кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після введення 3-ї дози. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій узгодженості серій вимагає, щоб двосторонній 95 % ДІ для різниці між відсотками сероконверсії для кожної з трьох пар серій повністю знаходився в межах інтервалу [-5 %, 5 %] для кожного типу ВПЛ).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було багатоцентрове дослідження імуногенності та безпеки/переносимості з цільовим набором приблизно 2800 досліджуваних (1800 дівчат підліткового та юнацького віку, 600 хлопців підліткового та юнацького віку та 400 молодих жінок). Було проведено два субдослідження імуногенності: субдослідження перенесення імунної відповіді у дорослих та підлітків, в яке планувалося включити приблизно 600 дівчат, 600 хлопців та 400 молодих жінок; та субдослідження однорідності серії, в яке планувалося включити всіх 1800 дівчат, рівномірно рандомізованих до 3 серій FMP. Субдослідження однорідності серії було подвійним сліпим (з використанням внутрішніх процедур сліпого контролю) щодо номера серії ГЛЗ. За всіма учасниками велося спостереження щодо безпеки/переносимості.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><b>Хлопчики та дівчатка віком від 9 до 15 років:</b> Суб'єкт чоловічої або жіночої статі, віком від 9 років і 0 днів до 15 років і 364 днів на день реєстрації, з хорошим фізичним здоров'ям; погоджується надати дослідницькому персоналу основний номер телефону, а також альтернативний номер телефону для подальшого спостереження; не повинен мати статевих стосунків і не планує статеве життя в період з 1-го дня по 7-й місяць дослідження.</p> <p><b>Жінки віком від 16 до 26 років:</b> Суб'єкт – жінка, віком від 16 років і 0 днів до 26 років і 364 днів на день реєстрації, з хорошим фізичним здоров'ям; здатна прочитати, зрозуміти і заповнити Картку звіту про вакцинацію (VRC); погоджується надати персоналу дослідження основний номер телефону, а також альтернативний номер телефону для подальших контактів; ніколи не проходила тестування Папаніколау (Пап) або має лише нормальні результати Пап-тесту; має від 0 до 4 статевих партнерів чоловічої та/або жіночої статі на момент реєстрації в дослідженні; утримувалась від спринцювання/підмивання піхви та використання вагінальних ліків або препаратів протягом 2 календарних днів перед візитом в День 1 і погоджується утримуватися від цих дій протягом 2 календарних днів до будь-якого майбутнього візиту, що включає збір зразків для дослідження (цервікальні/генітальні мазки</p>

	<p>або Пап-тест); утримувалась від сексуальної активності (включаючи анальний, вагінальний або генітальний/генітальний контакт, незалежно від статі) протягом 2 календарних днів до візиту в День 1. Пацієнтка погоджується утримуватися від такої сексуальної активності протягом 2 календарних днів перед будь-яким майбутнім візитом, що включає збір зразків для дослідження (цервікальні/генітальні мазки або Пап-тест); з першого дня останньої менструації до 1-го дня пацієнтка не мала статевих контактів з чоловіками або мала статеві контакти з чоловіками і використовувала ефективні засоби контрацепції без збоїв, а також розуміє і погоджується з тим, що в період з 1-го дня до 7-го місяця вона не повинна мати статевих контактів з чоловіками без засобів контрацепції.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суб'єкти отримували по 0,5 мл вакцини 9vHPV внутрішньом'язово в 1-й день, 2-й місяць та 6-й місяць.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>У всіх групах приблизно 48,2 % (1478/3066) пацієнтів отримували принаймні одну супутню терапію.</p> <p>Значно більше 16–26-річних жінок, ніж учасників віком від 9 до 15 років, повідомили, що приймали ліки під час участі в дослідженні. Ця різниця пояснюється насамперед тим, що 54,3 % 16–26-річних жінок повідомили про вживання гормональних контрацептивів, тоді як лише 2,2 % 9–15-річних дівчат (і жоден з 9–15-річних хлопців) не повідомили про вживання таких засобів.</p> <p>Серед 9–15-річних підлітків найпоширенішими ліками, які вони вживали раніше, були анальгетики, а також протизапальні та протиревматичні засоби. Серед жінок віком від 16 до 26 років найпоширенішими ліками, які вони вживали раніше, були гормональні контрацептиви, за якими йшли анальгетики.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p><b>Імуногенність:</b> Зразки сироватки крові від усіх учасників були зібрані у День 1 та на 7-му місяці. Титри антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 визначали за допомогою конкурентного імуноаналізу на основі технології Luminex (HPV-9 cLIA). Для оцінки імуногенності у кожного суб'єкта дослідження були зібрані наступні кінцеві точки: 1) титри cLIA для кожного з вакцинних типів ВПЛ; 2) статус сероконверсії (тобто вище або нижче порогового значення серостатусу) для кожного з типів ВПЛ вакцини. Всі суб'єкти, які входили до визначеної популяції імуногенності за кожним протоколом, були включені до звіту про імуногенність. Основна точка часу для аналізу імуногенності був 7-й місяць.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p><b>Безпека:</b> Для оцінки безпеки у кожного суб'єкта дослідження були зібрані наступні показники: 1) температура (протягом 5 днів після будь-якої вакцинації); 2) всі побічні реакції (протягом 14 днів після будь-якої вакцинації); 3) всі серйозні побічні реакції (СПР), що виникли з 1-го по 180-й день після вакцинації; 4) всі побічні реакції (ПР), що виникли в період з 1-го по 180-й день після останнього щеплення; 4) всі СПР, що призвели до смерті або були пов'язані з досліджуваною вакциною, які сталися в будь-який час протягом</p>

	дослідження. Усі суб'єкти, які отримали принаймні одну ін'єкцію досліджуваної вакцини та мали дані з безпеки, були включені до звіту з безпеки.
18. Статистичні методи	<p><b>Імуногенність:</b> Популяція РРІ була популяцією, на основі якої робилися висновки щодо імунної відповіді. Основні гіпотези про неменшу ефективність GMT для кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 перевіряли за допомогою 9 односторонніх тестів на неперевіреність (по одному для кожного типу ВПЛ), проведених на рівні <math>\alpha=0,025</math> (односторонній). Тестування проводилося з використанням моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) з відгуком лог-індивідуальних титрів і фіксованим ефектом для групи порівняння. Статистичний критерій відсутності відмінностей вимагав, щоб нижня межа двостороннього 95 % ДІ для співвідношення GMT (9–15-річні хлопці проти 16–26-річних дівчат або 9–15-річні дівчата проти 16–26-річних молодих жінок) була більшою за 0,67.</p> <p>Вторинна гіпотеза про відсутність відмінностей у відсотках сероконверсії для кожного з вакцинних типів ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58) була перевірена за допомогою 9 односторонніх тестів на відсутність відмінностей (по одному для кожного типу ВПЛ), проведених на рівні <math>\alpha=0,025</math> (односторонній). Тестування проводилося за методом Містінена та Нурмінена. Статистичний критерій відсутності відмінностей вимагав, щоб нижня межа двостороннього 95 % ДІ для різниці (9–15-річні хлопці проти 16–26-річних дівчат або 9–15-річні дівчата проти 16–26-річних дівчат) у відсотках сероконверсії була більшою, ніж -5 відсоткових пунктів для кожного типу ВПЛ.</p> <p>Основна гіпотеза щодо відповідності 3 серій вакцини 9vHPV щодо GMT до ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення дози 3 була перевірена шляхом 3 попарних порівнянь (Партія 1 проти Партії 2, Партія 1 проти Партії 3 і Партія 2 проти Партії 3) для кожного типу ВПЛ (загалом 27 порівнянь). Кожне парне порівняння тестувало еквівалентність 2 партій (в межах 2-кратного) за допомогою 2 односторонніх тестів рівні 0,025. Тестування проводилося з використанням моделі коваріаційного аналізу (ANCOVA) з відгуком натурального логарифму індивідуальних титрів та фіксованими ефектами для серій вакцин та вікових страт. Статистична значущість для 2 односторонніх тестів еквівалентності для кожної пари серій була встановлена, якщо р-значення для перевірки гіпотез було <math>&lt; 0,025</math>. Це відповідає 95 % довірчому інтервалу для кратної різниці між двома партіями, який повністю знаходиться в межах (0,5; 2,0).</p> <p>Вторинна гіпотеза щодо узгодженості 3 партій вакцини 9vHPV щодо відсотка досліджуваних з сероконверсією для кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення дози 3, була перевірена шляхом 3 попарних порівнянь (Партія 1 проти Партії 2, Партія 1 проти Партії 3 і Партія 2 проти Партії 3) для кожного типу ВПЛ вакцини (загалом 27 порівнянь). Кожне парне порівняння оцінювало еквівалентність двох серій (в межах еквівалентності <math>\pm 5</math> відсоткових пунктів) з використанням двох односторонніх тестів на рівні значущості 0,025. Тестування проводили за методом Містінена та Нурмінена, стратифікованим</p>

	<p>за віковими групами. Для розрахунку загального відсотка сероконверсії у вікових групах використовували вагові коефіцієнти Кохрана-Мантела-Хензеля (СМН). Статистична значущість для 2 односторонніх тестів еквівалентності для кожної пари лотів була встановлена, якщо р-значення для перевірки гіпотез було <math>&lt; 0,025</math>. Це відповідає 95 % ДІ для різниці у відсотках між партіями, яка повністю знаходиться в межах інтервалу (-5 %, 5 %).</p> <p><b>Безпека:</b> Всі суб'єкти, які отримали щонайменше 1 досліджувану вакцинацію та мали дані подальшого спостереження, були включені в резюме з безпеки. Побічні реакції були узагальнені описово у вигляді частоти та відсотків за групами щеплень та типами побічних реакцій, за візитами на щеплення та за всіма візитами для вакцинації. Підвищення температури (<math>\geq 100,0</math> °F, <math>\geq 37,8</math> °C, перорально або пероральним еквівалентом) протягом 5 днів після кожного щеплення підсумовані аналогічним чином. Крім того, було розраховано різницю в ризиках та відповідні 95 % ДІ, порівнюючи групи за всіма візитами для вакцинації щодо побічних реакцій у місці ін'єкції у VRC, специфічні системні побічні реакції, тяжкі побічні реакції у місці ін'єкції, СПР та підвищення температури. Р-значення розраховували лише для тих побічних реакцій, про які повідомлялося у VRC (більш/болючість/дискомфорт, набряк та почервоніння) та підвищеної температури.</p> <p>Ймовірність спостереження принаймні 1 СПР в цьому дослідженні залежить від кількості учасників та рівня захворюваності на СПР в загальній популяції. Якщо серед усіх 2800 дослідження не буде виявлено жодного СПР, це дослідження забезпечить 97,5 % ймовірність того, що справжній рівень захворюваності на СПР становить <math>&lt; 0,14</math> %.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Хлопчики та дівчатка 9–15 років у порівнянні з молодими жінками 16–26 років.</p> <p><b>Загальний середній вік (діапазон):</b> 12,0 років (від 9 до 26 років)</p> <p><b>Стать:</b> 669 (21,8 %) чоловіків, 2405 (78,2 %) жінок</p> <p><b>Етнічна приналежність:</b> 2191 (71,3 %) не іспанці або латиноамериканці; 883 (28,7 %) іспанці або латиноамериканці</p> <p><b>Раса:</b> 4 (0,1 %) – американські індіанці або корінні жителі Аляски; 744 (24,2 %) – азіати; 246 (8,0 %) – чорношкірі або афроамериканці; 460 (15,0 %) – змішані раси; 4 (0,1 %) – корінні жителі Гаваїв або інших тихоокеанських островів; 1616 (52,6 %) – білі.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Імуногенність:</b> Через 4 тижні після введення дози 3 в усіх групах вакцин спостерігалось помітне підвищення GMT сЛІА до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58. Через 4 тижні після введення дози 3 понад 99 % дівчат, хлопців та молодих жінок у популяції РРІ були сероконвертовані до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58.</p> <p><u>Субдослідження перенесення імунної відповіді між дорослими та підлітками</u></p> <p>Непоступливість (non-inferiority) геометричних середніх титрів антитіл (GMT) у дівчат віком від 9 до 15 років для кожного з типів ВПЛ – 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 – порівняно з відповідними GMT у молодих жінок віком від 16 до 26 років була підтверджена через 4 тижні після введення третьої дози. Також було встановлено, що відповіді GMT для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45,</p>

	<p>52 і 58 у хлопчиків віком від 9 до 15 років не поступаються відповідям GMT у молодих жінок віком від 16 до 26 років через 4 тижні після введення дози 3. Таким чином, обидві гіпотези первинної імуногенності субдослідження перенесення імунної відповіді були підтверджені. Неменша імунна відповідь щодо відсотків досліджуваних з сероконверсією до кожного типу ВПЛ, була продемонстрована у дівчат віком від 9 до 15 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років, а також у хлопчиків віком від 9 до 15 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років. Таким чином, обидві гіпотези вторинної імуногенності субдослідження перенесення імунної відповіді були підтверджені.</p> <p><u>Субдослідження узгодженості виробничих партій</u></p> <p>Відповіді GMT для кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після дози 3 були подібними серед дівчат віком 9–15 років, які були рандомізовані до однієї з 3 партій вакцини FMP.</p> <p>Таким чином, основна гіпотеза про імуногенність субдослідження консистенції серії була підтверджена. Подібні імунні відповіді щодо відсотка досліджуваних з сероконверсією до кожного типу ВПЛ, були продемонстровані серед дівчат віком від 9 до 15 років, рандомізованих до однієї з 3 серій вакцини FMP.</p> <p>Таким чином, гіпотеза про вторинну імуногенність субдослідження консистенції серії була підтверджена.</p>
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека:</b> Введення вакцини 9vHPV загалом добре переносилося. Частота клінічних побічних реакцій була загалом порівнянною між 3 демографічними когортами. Лише 1 суб'єкт припинив участь у дослідженні через побічну реакцію, пов'язану з вакциною. За весь період дослідження було повідомлено про 42 (сорок дві) ПР, незалежно від причинного зв'язку, включаючи 2 ПР, пов'язані з вакциною.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><b>Імуногенність:</b> Введення 3-дозової схеми вакцини 9vHPV дівчаткам і хлопчикам підліткового та юнацького віку у віці від 9 до 15 років, які є серонегативними до відповідного типу (типів) ВПЛ на момент реєстрації, та молодим жінкам у віці від 16 до 26 років, які є серонегативними і ПЛР-негативними до відповідного типу (типів) ВПЛ на момент реєстрації і залишаються ПЛР-негативними до ж типу (типів) ВПЛ протягом 4 тижнів після завершення схеми щеплень, призводить до розвитку:</p> <p>1) GMT проти ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16, ВПЛ 18, ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 45, 52 та ВПЛ 58 через 4 тижні після прийому дози 3 у дівчат віком від 9 до 15 років не поступаються таким у жінок віком від 16 до 26 років, що підтверджує можливість перенесення результатів ефективності у жінок віком від 16 до 26 років на дівчат віком від 9 до 15 років підліткового та юнацького віку,</p> <p>2) GMT проти ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16, ВПЛ 18, ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 45, 52 та ВПЛ 58 через 4 тижні після прийому дози 3 у хлопчиків віком від 9 до 15 років, які не поступаються показникам, що спостерігалися у жінок віком від 16 до 26 років, що підтверджує перенесення результатів ефективності у жінок віком від 16 до 26 років на хлопчиків віком від 9 до 15 років підліткового та юнацького віку, та</p>

	<p>3) анти-ВПЛ 6, анти-ВПЛ 11, анти-ВПЛ 16, анти-ВПЛ 18, анти-ВПЛ 31, анти-ВПЛ 33, анти-ВПЛ 45, 52 та анти-ВПЛ 58 GMT через 4 тижні після прийому дози 3, які є послідовними у дівчат віком від 9 до 15 років, рандомізованих до 3 окремих партій послідовності кінцевого виробничого процесу.</p> <p><b>Безпека:</b> Введення 3 доз вакцини 9vHPV зазвичай добре переноситься дівчатами віком від 9 до 15 років, хлопцями віком від 9 до 15 років та жінками віком від 16 до 26 років.</p>
Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<p>_____</p> <p>(підпис)</p> <p><u>Керівник групи з реєстрації лікарських засобів</u> <u>Цушко Н.В.</u> (П. І. Б.)</p>