

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	Клінічне дослідження III фази з вивчення переносимості та імуногенності вакцини V503, багатовалентної вакцини проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) L1 у вигляді вірусоподібних часток (ВПЧ), у чоловіків віком від 16 до 26 років та жінок віком від 16 до 26 років	
6. Фаза клінічного випробування	III	
7. Період проведення клінічного випробування	з 31 жовтня 2012 року по 4 серпня 2014 року	
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США, Канада, Колумбія, Данія, Німеччина, Ізраїль, Малайзія, Мексика, Норвегія, Перу, Філіппіни, Польща, Південна Африка, Іспанія, Швеція, Таїланд, Туреччина	
9. Кількість досліджуваних	Чоловіки віком 16–26 років (гетеросексуальні чоловіки (ГЧ))	Жінки віком 16–26 років
	Чоловіки віком 16–26 років (чоловіки, що мають секс з чоловіками (ЧСЧ))	313 суб'єктів були рандомізовані

	Жінки віком 16–26 років	1101 суб'єктів були рандомізовані						
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Основна мета 1: Оцінити переносимість 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 вірусоподібних часток (ВПЧ) у молодих чоловіків та жінок віком від 16 до 26 років.</p> <p>Основна мета 2: Продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ індукує не нижчі середні геометричні титри (СГТ) для сироваткових антитіл до типів ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 у молодих гетеросексуальних чоловіків віком від 16 до 26 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років.</p> <p>Вторинна мета 1: Продемонструвати, що 9-валентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ індукує не гіршу відповідь антитіл щодо відсотка сероконверсії до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у молодих гетеросексуальних чоловіків віком від 16 до 26 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років.</p> <p>Вторинна мета 2: Оцінити реакцію сироватки крові на антитіла до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після прийому третьої дози у ЧСЧ.</p>							
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите міжнародне багатоцентрове клінічне дослідження III фази з метою оцінки імуногенності та переносимості 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ (9vHPV) у здорових молодих чоловіків (ГЧ) (віком від 16 до 26 років), порівняно зі здоровими молодими жінками (віком від 16 до 26 років). Було залучено приблизно 1100 здорових молодих чоловіків (ГМ) (віком від 16 до 26 років) та приблизно 1100 здорових молодих жінок (віком від 16 до 26 років). Крім того, планувалося залучити та окремо оцінити приблизно 300 ЧСЧ (віком від 16 до 26 років). Очікувалося, що приблизно 10–20 % всіх учасників будуть віком від 16 до 17 років. Зразки сироватки крові були отримані в 1-й день та на 7-й місяць у всіх учасників дослідження для тестування на антитіла до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58. Первинний та вторинний аналізи імуногенності були проведені після завершення дослідження.</p> <p>Важливою метою дослідження було оцінити безпеку та переносимість 9-валентної вакцини проти ВПЛ у досліджуваній популяції. За учасниками спостерігали з метою оцінки безпеки та переносимості з 1-го дня до 12-го місяця (~ через 6 місяців після третьої вакцинації).</p> <table border="1" data-bbox="619 1592 1544 1780"> <tr> <td>Запланована тривалість основної фази:</td> <td>12 місяців</td> </tr> <tr> <td>Запланована тривалість підготовчої фази:</td> <td>не застосовно</td> </tr> <tr> <td>Запланована тривалість фази продовження:</td> <td>не застосовно</td> </tr> </table>		Запланована тривалість основної фази:	12 місяців	Запланована тривалість підготовчої фази:	не застосовно	Запланована тривалість фази продовження:	не застосовно
Запланована тривалість основної фази:	12 місяців							
Запланована тривалість підготовчої фази:	не застосовно							
Запланована тривалість фази продовження:	не застосовно							
12. Основні критерії включення	<p>- Учасником може бути чоловік або жінка, віком від 16 років і 0 днів до 26 років і 364 днів на день включення в дослідження.</p> <p>- Фізичне здоров'я учасника оцінюється на основі історії хвороби, фізичного обстеження та результатів лабораторних досліджень.</p> <p>а) (тільки для ГЧ) На момент включення в дослідження учасник мав від 0 до 4 сексуальних партнерів-жінок в анамнезі;</p>							

	<p>b) (тільки для жінок) На момент включення в дослідження учасник має від 0 до 4 сексуальних партнерів чоловічої та/або жіночої статі в анамнезі.</p> <p>c) (тільки для ЧСЧ) На момент включення в дослідження учасник мав до 7 сексуальних партнерів чоловічої та/або жіночої статі в анамнезі.</p> <p>- Учасник ніколи не проходив Пап-тест (цервікальний або анальний) або мав лише нормальні результати Пап-тесту.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Всі учасники дослідження отримували однакову форму випуску 9-валентної вакцини проти ВПЛ. Досліджувану вакцину вводили у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції об'ємом 0,5 мл у 1-й день, на 2-й та 6-й місяці. Переважним місцем вакцинації був дельтоподібний м'яз недомінантної руки.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	<p>В усіх групах приблизно 50,5 % (1271/2515) пацієнтів отримували принаймні одну супутню терапію.</p> <p>Більша кількість жінок віком від 16 до 26 років повідомили про прийом супутніх ліків протягом 1–15 днів після візиту для вакцинації, ніж ГЧ віком від 16 до 26 років або ЧСЧ віком від 16 до 26 років. Це було пов'язано насамперед з використанням гормональних контрацептивів та протизапальних і протиревматичних препаратів.</p> <p>Серед ГЧ віком від 16 до 26 років найпоширенішими супутніми ліками були антибактеріальні препарати для системного застосування, протизапальні та протиревматичні засоби, анальгетики та антигістамінні препарати для системного застосування. Серед ЧСЧ віком від 16 до 26 років найпоширенішими супутніми ліками були антибактеріальні препарати для системного застосування, протизапальні та протиревматичні засоби, анальгетики та психоаналептики. Серед жінок віком від 16 до 26 років найпоширенішими супутніми ліками були антибактеріальні препарати для системного застосування, гормональні контрацептиви, протизапальні та протиревматичні засоби, анальгетики та антигістамінні препарати для системного застосування.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Популяція імуногенності за протоком слугуватиме первинною популяцією для аналізу відповідей антитіл до кожного з 9 типів ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58).</p> <p>Щоб потрапити до цієї популяції, учасники повинні:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Отримати всі 3 щеплення правильною дозою відповідного клінічного матеріалу, і кожен візит для вакцинації повинен відбуватися в межах допустимого діапазону днів. (2) Надали результат серологічного дослідження на 7-й місяць протягом 21–49 днів після прийому третьої дози. (3) Бути серонегативним до відповідного типу ВПЛ в 1-й день. (4) Не мати інших порушень протоколу, які можуть вплинути на оцінку імуноної відповіді учасника на досліджувану вакцину. <p>Для включення в популяцію за протоколом для ВПЛ 6 та 11 учасники повинні бути серонегативними до обох типів ВПЛ 6 та 11 на 1-й день. Для включення в популяцію за протоколом для будь-</p>

	якого іншого типу вакцини ВПЛ, учасники повинні бути серонегативними на 1-й день тільки до типу ВПЛ, що аналізується.
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки у кожного учасника 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, що виникли з 1-го дня до 180 днів після останньої вакцинації; 4) всі серйозні побічні реакції, що призвели до смерті або були пов'язані з досліджуваною вакциною або процедурою дослідження, що сталися в будь-який час протягом дослідження. На додаток до вищезазначених кінцевих точок безпеки, цей звіт з безпеки підсумовує: (1) нові медичні стани; (2) серйозні побічні реакції, що спостерігалися під час вагітності та лактації; (3) результати вагітності; та (4) серйозні побічні реакції у немовлят (учасників дослідження), які потенційно піддавалися впливу досліджуваного препарату.
18. Статистичні методи	<p>Імуногенність</p> <p>Первинні гіпотези щодо неменшої ефективності СТГ (середній геометричний титр) для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 будуть перевірені за допомогою 9 односторонніх тестів неменшої ефективності (по одному для кожного типу ВПЛ), проведених на рівні $\alpha=0,025$ (односторонній). Для кожного типу ВПЛ перевірялися такі гіпотези:</p> <p>H_0: $СТГ_{ГЧ}/СТГ_{МЖ} \leq 0,67$ проти H_1: $СТГ_{ГЧ}/СТГ_{МЖ} > 0,67$,</p> <p>де $СТГ_{ГЧ}$ – це СТГ у ГЧ віком від 16 до 26 років, а $СТГ_{МЖ}$ – це СТГ у жінок віком від 16 до 26 років.</p> <p>Для аналізу буде використано модель дисперсійного аналізу (ANOVA) з логарифмами індивідуальних титрів та фіксованим ефектом для групи. Статистичний критерій для неменшої ефективності у цих тестах відповідає нижній межі 95 % довірчого інтервалу для кратної різниці СТГ між двома групами (ГЧ віком від 16–26 років / жінки віком від 16–26 років), що виключає зниження на 1,5 рази або більше (тобто нижня межа довірчого інтервалу $> 0,67$) для кожного компонента.</p> <p>Вторинна гіпотеза про неменшу ефективність відсотків сероконверсії для кожного з типів вакцини ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58) буде перевірена за допомогою 9 односторонніх тестів на неменшу ефективність (по одному для кожного типу ВПЛ), проведених на рівні $\alpha=0,025$ (односторонній). Для кожного типу ВПЛ перевірялися такі гіпотези:</p> <p>H_0: $p_1 - p_2 \leq -0,05$ H_a: $p_1 - p_2 > -0,05$,</p> <p>де p_1 – частка учасників, які сероконвертують через 4 тижні після введення третьої дози, серед ГЧ віком від 16 до 26 років, а p_2 – частка учасників, які сероконвертують через 4 тижні після введення третьої дози, серед жінок віком від 16 до 26 років. Вищезазначені тести будуть проведені за методом Містінена та Нурмінена. Статистичний критерій для неменшої ефективності вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для різниці (гетеросексуальні чоловіки віком від 16 до 26 років мінус жінки</p>

віком від 16 до 26 років) у відсотках сероконверсії була більшою, ніж -5 відсоткових пунктів для кожного типу ВПЛ.

Безпека

Усі учасники, які отримали щонайменше 1 щеплення в рамках дослідження та мали дані про подальше спостереження, були включені до резюме з безпеки. Побічні реакції були узагальнені описово у вигляді частоти та відсотків за групами щеплень та типами побічних реакцій, за візитом на щеплення та за всіма візитами на щеплення. Підвищені температури тіла ($\geq 100^{\circ}\text{F}$, $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, в ротовій порожнині або еквівалент) протягом 5 днів після кожної вакцинації були узагальнені аналогічним чином. Крім того, були розраховані різниці ризиків та пов'язані з ними 95 % довірчі інтервали, порівнюючи групи протягом усіх візитів вакцинації щодо побічних реакцій у місці ін'єкції, які виникали у $\geq 1\%$ учасників у будь-якій групі, специфічних системних побічних реакцій, які виникали у $\geq 1\%$ учасників у будь-якій групі, тяжких побічних реакцій у місці ін'єкції, серйозних побічних реакцій та підвищеної температури. Р-значення були розраховані лише для тих побічних реакцій, які були вказані в опитувальному листі (більш / чутливість / болючість, набряк та почервоніння), а також для підвищеної температури.

Імовірність спостереження принаймні 1 серйозної побічної реакції в цьому дослідженні залежить від кількості учасників та частоти виникнення серйозних побічних реакцій у загальній популяції. Якщо серед 1100 жінок віком від 16 до 26 років не спостерігається жодної серйозної побічної реакції, це дослідження забезпечить 95 % впевненості у тому, що справжня частота виникнення серйозних побічних реакцій у цій групі становить $< 0,3\%$. Аналогічно, якщо серед 1400 чоловіків віком від 16 до 26 років не спостерігається жодних серйозних побічних реакцій, це дослідження забезпечить 95 % впевненості у тому, що справжня частота виникнення серйозних побічних реакцій у цій групі становить $< 0,3\%$.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Характеристики учасників дослідження (усі рандомізовані учасники)

	Чоловіки віком 16-26 років (ГЧ)		Чоловіки віком 16-26 років (ЧСЧ)		Жінки віком 16-26 років		Всього	
	п	(%)	п	(%)	п	(%)	п	(%)
Суб'єкти в популяції	1106		313		1101		2520	
Стать								
Чоловіки	1106	(100,0)	313	(100,0)	0	(0,0)	1 419	(56,3)
Жінки	0	(0,0)	0	(0,0)	1 101	(100,0)	1 101	(43,7)
Вік (років)								
15 років і молодше	2	(0,2)	0	(0,0)	2	(0,2)	4	(0,2)
16 до 18	310	(28,0)	25	(3,0)	212	(19,3)	547	(21,7)
19 до 21	306	(27,7)	94	(30,0)	344	(31,2)	744	(29,5)
22 до 24	343	(31,5)	128	(40,9)	370	(33,6)	846	(33,6)
25 – 26	139	(12,6)	65	(20,8)	169	(15,3)	373	(14,8)
27 і вище	1	(0,1)	1	(0,3)	4	(0,4)	6	(0,2)
Середнє	20,8		22,2		21,3		21,2	
SD	3,0		2,4		2,9		2,9	
Медіана	21,0		22,0		21,0		21,0	
Діапазон	15 - 27		16 - 27		15 - 27		15 - 27	
Раса								
Американські індіанці або Уроженці Аляски	25	(2,3)	9	(2,9)	24	(2,2)	58	(2,3)
Азіати	106	(9,6)	34	(10,9)	110	(10,0)	250	(9,9)
Чорношкірі або афро-американці	51	(4,6)	27	(8,6)	65	(5,9)	143	(5,7)
Змішані раси	214	(19,3)	65	(20,8)	227	(20,6)	506	(20,1)
Корінні гавайці або інші жителі тихоокеанських островів	9	(0,8)	0	(0,0)	9	(0,8)	18	(0,7)
Білі	701	(63,4)	178	(56,9)	666	(60,5)	1545	(61,3)
Етнічна приналежність								
Латиноамериканці або латиноамериканці	314	(28,4)	98	(31,3)	315	(28,6)	727	(28,8)
Ні іспанці, ні латиноамериканці	792	(71,6)	215	(68,7)	782	(71,0)	1789	(71,0)
Не повідомляється	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(0,1)
Невідомо	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(0,2)	2	(0,1)
Вага (кг)								
Суб'єкти з даними	1104		313		1101		2518	
Середнє	75,3		71,0		63,9		69,8	
SD	15,3		14,6		16,4		16,6	

	Медіана	73,1	59,0	60,0	67,0
	Діапазон	32 - 164	41 - 142	35 - 166	32 - 166
	Зріст (см)				
	Суб'єкти з даними	1104	313	1100	2517
Характеристики учасників дослідження (усі рандомізовані учасники)					
		Чоловіки віком 16-26 років (ГЧ) n (%)	Чоловіки віком 16-26 років (ЧСЧ) n (%)	Жінки віком 16-26 років n (%)	Всього n (%)
Зріст (см)					
	Середнє	175,9	175,7	163,0	170,3
	SD	8,3	8,3	10,8	11,4
	Медіана	175,5	175,3	162,6	170,2
	Діапазон	140 - 199	147 - 200	139 - 419	139 - 419
ІМТ (кг/м²)					
	Суб'єкти з даними	1104	313	1100	2517
	Середнє	24,3	22,9	24,1	24,0
	SD	4,6	4,1	5,8	5,1
	Медіана	23,4	21,9	22,6	23,0
	Діапазон	10 - 49	15 - 47	3 - 66	3 - 66
Регіон					
	Африка	20 (1,8)	10 (3,2)	20 (1,8)	50 (2,0)
	Азійсько-Тихоокеанський регіон	131 (11,8)	40 (12,8)	130 (11,8)	301 (11,9)
	Європа	392 (35,4)	105 (33,5)	391 (35,5)	888 (35,2)
	Латинська Америка	236 (21,3)	74 (23,6)	234 (21,3)	544 (21,6)
	Північна Америка	327 (29,6)	84 (26,8)	326 (29,6)	737 (29,2)
Статус куріння					
	Нинішній курець	225 (20,3)	92 (29,4)	130 (11,8)	447 (17,7)
	Колишній курець	62 (5,6)	18 (5,8)	60 (5,4)	140 (5,6)
	Ніколи не курив	815 (73,7)	203 (64,9)	909 (82,6)	1,927 (76,5)
	Відсутні дані	4 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)	6 (0,2)
ГЧ = Гетеросексуальні чоловіки, ЧСЧ= Чоловіки, що мають секс з чоловіками. Підтверджено, що всі учасники були віком від 16 до 26 років; розрахунковий вік може виходити за межі діапазону (16-26) через маскування дати народження.					
20. Результати ефективності	<p>Введення за трьохдозовою схемою 9-валентної вакцини проти ВПЛ ГЧ віком від 16 до 26 років, які є серонегативними до відповідного типу(ів) ВПЛ на момент включення в дослідження, призводить до розвитку: СТГ антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 та показників сероконверсії через 4 тижні після прийому третьої дози у гетеросексуальних чоловіків (ГЧ), які не поступаються тим, що спостерігаються у жінок віком від 16 до 26 років, що підтверджує можливість перенесення результатів ефективності у жінок віком від 16 до 26 років на ГЧ віком від 16 до 26 років.</p>				
21. Результати безпеки	<p>Введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ загалом добре переносилося.</p> <p>1. Частка учасників, які повідомили про принаймні одну побічну реакцію, побічну реакцію в місці введення або системну побічну реакцію протягом 15 днів після будь-якої вакцинації, була чисельно нижчою серед чоловіків (ГЧ та ЧСЧ) віком 16–26 років порівняно з жінками віком 16–26 років.</p> <p>2. П'ятеро учасників (2 чоловіки та 3 жінки) припинили участь у дослідженні через побічні реакції, пов'язані з вакциною.</p> <p>3. Сорок дев'ять (49) учасників (23 чоловіки, 26 жінок) повідомили про серйозні побічні реакції (СПР) протягом усього дослідження. Не було жодних СПР, пов'язаних з вакциною.</p> <p>4. Жоден учасник не помер протягом усього дослідження.</p>				
22. Висновок (заключення)	<p>Імуногенність: Введення за трьохдозовою схемою 9-валентної вакцини проти ВПЛ молодим чоловікам та молодим жінкам віком від 16 до 26 років, які є серонегативними до відповідного типу(ів) ВПЛ на момент включення в дослідження, призводить до розвитку:</p> <p>1. СТГ антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 та показників сероконверсії через 4 тижні після прийому третьої дози у гетеросексуальних чоловіків (ГЧ), які не поступаються тим, що спостерігаються у жінок віком від 16 до 26 років, що підтверджує можливість перенесення результатів ефективності у жінок віком від 16 до 26 років та ГЧ віком від 16 до 26 років,</p>				

	<p>2. Значний рівень СТГ антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 та високі показники сероконверсії через 4 тижні після прийому третьої дози у ЧСЧ, що узгоджуються із захисним імунітетом.</p> <p>Безпека: Введення за трьохдозовою схемою 9-валентної вакцини проти ВПЛ зазвичай добре переноситься чоловіками та жінками віком від 16 до 26 років.</p>
Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)	<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>