

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	Відкрите клінічне дослідження III фази з вивчення імуногенності та переносимості вакцини ГАРДАСИЛ® 9 (багатовалентної вакцини проти вірусу папіломи людини [ВПЛ] L1 у вигляді вірусоподібних часток [ВПЧ]) у дорослих жінок (віком від 27 до 45 років) порівняно з жінками (віком від 16 до 26 років).
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 20 вересня 2017 року по 19 листопада 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Бельгія, Фінляндія, Німеччина, Італія та Іспанія
9. Кількість досліджуваних	1210 учасників (640 учасників віком від 27 до 45 років та 570 учасників віком від 16 до 26 років) отримали щонайменше 1 дозу 9-валентної вакцини проти ВПЛ

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета</b>	<b>Первинні кінцеві точки</b>
	Продемонструвати, що застосування вакцини ГАРДАСИЛ® 9 у жінок віком від 27 до 45 років індукує не нижчі середні геометричні титри (СГТ) сироваткових антитіл до ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 порівняно з жінками віком від 16 до 26 років.	Первинними кінцевими точками імуногенності є середньгеометричні титри (СГТ), оцінені за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (сLIA), до ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення третьої дози.
	<b>Вторинні цілі</b>	<b>Вторинні кінцеві точки</b>
	Продемонструвати, що ГАРДАСИЛ® 9 є імуногенним щодо ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у жінок віком від 27 до 45 років. Узагальнення гуморальних імунних реакцій (включаючи СГТ антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 та показники сероконверсії у 1-й день і через 4 тижні після третьої дози) у жінок віком від 16 до 26 років та від 27 до 45 років, які отримували ГАРДАСИЛ 9®. Оцінити безпеку/переносимість вакцини ГАРДАСИЛ® 9 у жінок віком від 27 до 45 років порівняно з жінками віком від 16 до 26 років.	Відсотки сероконверсії, оцінені за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (сLIA), до ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення третьої дози жінкам віком від 27 до 45 років. СГТ та показники сероконверсії, оцінені за допомогою сLIA, до кожного ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після введення третьої дози жінкам віком від 16 до 26 років та жінкам віком від 27 до 45 років. Про побічні реакції в місці ін'єкції та підвищення температури тіла з 1-го по 5-й день після вакцинації та системні побічні реакції (ПР) з 1-го по 15-й день після вакцинації, повідомляється в електронній картці вакцинації] (eVRC). Крім того, дані про серйозні побічні реакції (СПР) та вагітність збиратимуться з моменту підписання форми інформованої згоди (ICF) та протягом 1 місяця після останньої вакцинації.
11. Дизайн клінічного випробування	Протокол V503-004 – дослідження безпеки та імуногенності 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58) L1 вірусоподібних частинок (ВПЧ), далі – «9-валентна вакцина проти ВПЛ», у жінок віком від 16 до 45 років. Це дослідження було розроблене з метою продемонструвати відсутність відмінностей у реакції антитіл до ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 (7 типів ВПЛ високого ризику у вакцині) у жінок віком від 27 до 45 років порівняно з жінками віком від 16 до 26 років, у яких 9-валентна вакцина проти ВПЛ раніше	

	<p>продемонструвала свою ефективність. В якості вторинної мети оцінювали реакцію антитіл на ВПЛ низького ризику типів 6 і 11, які спричиняють появу генітальних бородавок.</p> <p>Учасникам було заплановано отримати трьохдозову схему вакцинації (1-й день, 2-й місяць та 6-й місяць) 9-валентною вакциною проти ВПЛ. Зразки сироватки крові для тестування імуногенності відбирали у 1-й день та на 7-й місяць. Точкою відліку для порівняння імунних реакцій у різних вікових групах був 7-й місяць, або приблизно через 4 тижні після введення третьої дози. Профіль безпеки/переносимості вакцини оцінювали в учасниць, які отримали щонайменше 1 дозу вакцини та мали дані про подальше спостереження у дослідженні. Інформацію про безпеку збирали з 1-го дня до приблизно 7-го місяця. Перед введенням кожної дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ усім учасницям було заплановано проведення тесту на вагітність.</p>		
12. Основні критерії включення	<p>Здорові жінки, які ніколи не отримували профілактичну вакцину проти ВПЛ і відповідали всім критеріям прийнятності згідно з протоколом, були включені в дослідження у 2 вікові групи, як зазначено нижче. Для проведення дослідницького аналізу була проведена субстратифікація 2 вікових груп.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Молоді жінки: від 16 до 26 років</li> <li>- Субстратифікація: від 16 до 20 років</li> <li>- Субстратифікація: від 21 до 26 років</li> <li>• Дорослі жінки: від 27 до 45 років</li> <li>- Субстратифікація: від 27 до 36 років</li> <li>- Субстратифікація: від 37 до 45 років</li> </ul>		
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<b>Вакцина</b>	<b>Одинична доза та частота</b>	<b>Спосіб введення</b>
	9-валентна вакцина проти ВПЛ	0,5 мл вводиться в 1-й день, на 2-й місяць та на 6-й місяць	Внутрішньом'язова ін'єкція в дельтоподібний м'яз недомінантної руки
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно		
15. Супутня терапія	<p>Найпоширенішими супутніми препаратами були статеві гормони та модулятори статевої системи, протизапальні та протиревматичні засоби, а також анальгетики. Деякі відмінності між 2 групами були відзначені у застосуванні певних препаратів, таких як левотироксин та етинілестрадіол. Ці відмінності не були клінічно значущими і не впливали на інтерпретацію результатів дослідження. Однак, застосування супутніх протизапальних препаратів, а також ацетамінофену в період з 1 по 15 день після будь-якої вакцинації було збалансованим у всіх вікових групах.</p>		
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мета первинної імуногенності</li> <li>- Відсутність відмінностей у відповіді антитіл до 7 онкогенних типів ВПЛ 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у жінок віком від 27 до 45 років порівняно з жінками віком від 16 до 26 років</li> <li>• Цілі вторинної імуногенності</li> <li>- Відсоток сероконверсії антитіл до ВПЛ для 7 онкогенних типів ВПЛ 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у жінок віком від 27 до 45 років</li> </ul>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Відповіді антитіл на всі 9 вакцинних типів ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58)</li> <li>- Серопозитивність до всіх 9 вакцинних типів ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58)</li> <li>- Графіки зворотного кумулятивного розподілу (RCD) для всіх 9 вакцинних типів ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58)</li> <li>• Дослідницькі аналізи імуногенності</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Побічні реакції;</li> <li>○ Серйозні побічні реакції та інші клінічно значущі побічні реакції. Клінічна лабораторна оцінка;</li> <li>○ Життєво важливі показники, фізичні обстеження та інші спостереження, пов'язані з безпекою.</li> </ul> <p>Оцінка безпеки буде зосереджена на побічних реакціях у місці ін'єкції та підвищеній температурі тіла з 1-го по 5-й день після вакцинації, а також на системних побічних реакціях з 1-го по 15-й день після вакцинації, зареєстрованих у картці вакцинації (VRC). Крім того, з моменту підписання форми інформованої згоди (ICF) протягом 1 місяця після останнього щеплення збиратимуться дані про всі СПР та вагітність.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>Аналізи імуногенності</b></p> <p>Популяція імуногенності за протоколом (РРІ) була основною популяцією для аналізу імунних відповідей на кожен з 9 типів ВПЛ (6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58). Популяція РРІ була специфічною для кожного типу ВПЛ, тому для кожного типу ВПЛ існувала окрема популяція аналізу РРІ. Для включення в дослідження від учасників вимагалось:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отримати всі 3 щеплення правильною дозою 9-валентної вакцини проти ВПЛ в межах допустимого діапазону днів, як зазначено в протоколі;</li> <li>• Мати оцінювані результати серологічних досліджень на 1-й день та 7-й місяць на основі зразків сироватки крові, відібраних в межах допустимого діапазону днів, як зазначено в протоколі;</li> <li>• Бути серонегативним до певного типу ВПЛ на 1-й день;</li> <li>• Не мати відхилень від протоколу, які могли б вплинути на оцінку імунної відповіді учасників на 9-валентну вакцину проти ВПЛ.</li> </ul> <p>Для включення в популяції РРІ для ВПЛ 6 і 11 пацієнти повинні були бути серонегативними до обох типів ВПЛ 6 і 11 на 1-й день. Первинна гіпотеза неменшої ефективності СГТ для типів ВПЛ 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 ґрунтувалася на односторонніх тестах неменшої ефективності, які порівнювали СГТ 7-го місяця для кожного компонента. Були використані моделі дисперсійного аналізу (ANOVA) (по 1 на кожен тип ВПЛ) з відповіддю логарифмічних індивідуальних титрів і фіксованим ефектом для вікової групи. Перевірка гіпотез проводилася на рівні <math>\alpha=0,025</math> (одностороння). Статистичний критерій неменшої ефективності в цих тестах відповідав нижній межі двостороннього 95 % ДІ для середнього геометричного відношення учасників віком 27–45 років порівняно з учасниками віком 16–26 років, що становило <math>&gt; 0,50</math>. Успіх дослідження мав бути оголошений, якщо неменша</p>

	<p>ефективність була підтверджена для всіх онкогенних типів ВПЛ. Таким чином, корекція на множинність не була потрібна.</p> <p>Вторинні гіпотези прийнятності показників сероконверсії антитіл до ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у групі жінок віком від 27 до 45 років перевіряли на основі 95 % довірчих інтервалів (ДІ) для окремої частки групи, розрахованих за допомогою точного біноміального методу (метод Клоппера–Пірсона) для окремих пропорцій. Для кожного типу ВПЛ статистичний критерій прийнятності вимагав, щоб нижня межа 95 % ДІ показника сероконверсії для кожного з антигенів становила &gt; 90 %.</p> <p>Іншою вторинною метою було узагальнити відповіді на антитіла до ВПЛ (включаючи СГТ антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 та показники сероконверсії на 1-й день і через 4 тижні після введення третьої дози) у жінок віком від 16 до 26 років та віком від 27 до 45 років, які отримали 9-валентну вакцину проти ВПЛ.</p> <p><b>Аналіз безпеки</b></p> <p>Аналіз безпеки проводився з використанням популяції всіх учасників, які отримали лікування (ASaT). Популяція ASaT включала учасників, які отримали щонайменше 1 дозу 9-валентної вакцини проти ВПЛ та мали щонайменше 1 навчальний візит з подальшим спостереженням за безпекою.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>2 групи вакцинації в дослідженні були в межах вікових діапазонів, зазначених у протоколі, і порівняно збалансовані за всіма вихідними характеристиками. 2 групи були різноманітними щодо географічного регіону ЄС, з найбільшим набором учасників в Іспанії (22,8 % з 1212 учасників).</p> <p>Більшість учасників були білими, не іспанцями чи латиноамериканцями.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Імуногенність:</b> Результати щодо клінічної імуногенності узагальнені наступним чином:</p> <p><u>Мета первинної імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У популяції РРІ, СГТ антитіл до ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення третьої дози (7-й місяць) у жінок віком від 27 до 45 років не поступалися відповідним СГТ у жінок віком від 16 до 26 років, що відповідає меті первинної імуногенності.</li> </ul> <p><u>Цілі вторинної імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У популяції РРІ сероконверсія антитіл до ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення третьої дози (7-й місяць) у жінок віком від 27 до 45 років була прийнятною, що відповідає меті вторинної імуногенності.</li> <li>• У популяції РРІ за трьохдозовою схемою 9-валентна вакцина проти ВПЛ індукувала антитіла до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після введення третьої дози (7-й місяць) як у групі віком від 27 до 45 років, так і в групі віком від 16 до 26 років. У групі віком від 27 до 45 років спостерігалася тенденція до нижчих титрів антитіл до ВПЛ та СГТ порівняно з групою віком від 16 до 26 років.</li> <li>• У популяції РРІ сероконверсія антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 через 4 тижні після прийому третьої дози (7-й місяць) становила &gt; 99 % як у групі віком від 27 до 45 років, так і в групі віком від 16 до 26 років.</li> </ul>

	<p><u>Дослідницькі аналізи імуногенності</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тенденції до зниження рівня СГТ антитіл до ВПЛ з віком, що спостерігалися у 2 вікових групах (16–26 років проти 27–45 років), послідовно спостерігалися і в 4 вікових підгрупах (16–20 років, 21–26 років, 27–36 років та 37–45 років).</li> <li>• Тенденції до високої сероконверсії антитіл до ВПЛ (&gt; 99 %) через 4 тижні після прийому третьої дози, що спостерігалися у 2 вікових групах (16–26 років проти 27–45 років), послідовно спостерігалися і в 4 вікових підгрупах (16–20 років, 21–26 років, 27–36 років та 37–45 років).</li> </ul>
21. Результати безпеки	<p><b>Безпека:</b> Результати клінічної безпеки узагальнено наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Жоден учасник не помер протягом усього дослідження.</li> <li>• Загалом повідомлялося про 15 СПР у 14 учасників. Про жодні СПР, пов’язані з вакциною не повідомлялося.</li> <li>• Один учасник припинив вакцинацію через несерйозну, не пов’язану з вакциною ПР. Жоден учасник не припинив участь у дослідженні через пов’язану з вакциною ПР.</li> <li>• Загальна частота виникнення ПР у місці введення та системних ПР у жінок віком від 27 до 45 років була порівнянною з такою у жінок віком від 16 до 26 років.</li> <li>• Більшість ПР у місці введення та системних ПР були легкого та помірного ступеня тяжкості.</li> <li>• Приблизно у 97 % учасників в обох групах вакцинації температура в ротовій порожнині була &lt; 37,8 °C (або &lt; 100,0 °F) протягом 5 днів після будь-якої вакцинації.</li> </ul>
22. Висновок (заключення)	<p><u>Імуногенність:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Введення за трьохдозовою схемою 9-валентної вакцини проти ВПЛ жінкам віком від 27 до 45 років призводить до СГТ антитіл до ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58, які не поступаються показникам у жінок віком від 16 до 26 років.</li> <li>• Введення за трьохдозовою схемою 9-валентної вакцини проти ВПЛ жінкам віком від 27 до 45 років є високо імуногенним і призводить до &gt; 90 % сероконверсії ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58.</li> </ul> <p><u>Безпека та переносимість:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ, як правило, добре переноситься як жінками віком від 16 до 26 років, так і жінками віком від 27 до 45 років.</li> <li>• Загальний профіль безпеки 9-валентної вакцини проти ВПЛ відповідав профілю, який спостерігався в попередніх дослідженнях 9-валентної вакцини проти ВПЛ в рамках глобальної програми.</li> </ul>
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>