

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, міжнародне, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе клінічне дослідження III фази з вивчення переносимості та імуногенності вакцини V503, багатовалентної вакцини проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) L1 у вигляді вірусоподібних часток (ВПЧ), що вводиться жінкам віком 12–26 років, які раніше отримували препарат ГАРДАСИЛ™
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 25 лютого 2010 року по 13 травня 2011 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австралія, Гонконг, Данія, Швеція, Колумбія, Мексика, Канада та США, включаючи Пуерто-Ріко
9. Кількість досліджуваних	Було рандомізовано 924 особи, з них 618 осіб у групі вакцини 9vHPV та 306 осіб у групі плацебо.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета:</b> Оцінити переносимість 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ, у дівчат-підлітків та молодих жінок віком від 12 до 26 років, які раніше отримували 3 дози вакцини ГАРДАСИЛ™.

	<p><b>Первинна гіпотеза:</b> 9-валентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ при введенні дівчатам-підліткам та молодим жінкам віком від 12 до 26 років, які раніше отримували 3 дози препарату ГАРДАСИЛ™, як правило, добре переноситься.</p> <p><b>Вторинна мета:</b> Продемонструвати, що 9-валентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ є імуногенною щодо ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58 у дівчат-підлітків та молодих жінок віком від 12 до 26 років, які раніше отримували 3 дози препарату ГАРДАСИЛ™.</p> <p><b>Вторинна гіпотеза:</b> 9-валентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ генерує прийнятну імунну відповідь у дівчат-підлітків та молодих жінок віком від 12 до 26 років, які раніше отримали 3 дози ГАРДАСИЛ™, що вимірюється відсотком досліджуваних, які є серопозитивними до кожного з типів ВПЛ 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після введення дози 3. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Прийнятність визначається як нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для відсотка серопозитивності, що перевищує 90 %).</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, міжнародне, багатоцентрове дослідження безпеки/переносимості та імуногенності вакцини 9vHPV у жінок віком від 12 до 26 років, які раніше були вакциновані вакциною ГАРДАСИЛ™. Приблизно 180 здорових жінок віком від 12 до 15 років та 720 здорових жінок віком від 16 до 26 років мали бути включені в дослідження. Суб'єкти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання вакцини 9vHPV або плацебо.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p><b>Жінки віком від 12 до 15 років:</b> Суб'єкт жіночої статі, віком від 12 років і 0 днів до 15 років і 364 днів на день реєстрації, з хорошим фізичним здоров'ям; батьки/законні опікуни здатні прочитати, зрозуміти та заповнити карту обліку щеплень (VRC); батьки/законні опікуни та суб'єкт згодні надати дослідницькому персоналу основний номер телефону, а також альтернативний номер телефону для подальшого спостереження за пацієнтом; учасник отримав 3 дози вакцини ГАРДАСИЛ™ протягом 1 року, отримав третю дозу вакцини ГАРДАСИЛ™ щонайменше за 1 рік до зарахування в дослідження і не отримував жодної іншої вакцини проти ВПЛ; ще не мав статевих стосунків і не планує розпочинати статеве життя в період з 1-го дня до 7-го місяця дослідження.</p> <p><b>Жінки віком від 16 до 26 років:</b> Суб'єкт жіночої статі, віком від 16 років і 0 днів до 26 років і 364 днів на день зарахування, з хорошим фізичним здоров'ям; здатний прочитати, зрозуміти та заповнити VRC, погоджується надати дослідницькому персоналу основний номер телефону, а також альтернативний номер телефону для подальшого спостереження; отримав 3 дози препарату ГАРДАСИЛ™ протягом 1 року, отримав третю дозу препарату ГАРДАСИЛ™ щонайменше за 1 рік до зарахування, і не отримував жодної іншої вакцини проти ВПЛ; ніколи не проходила Пап-тест або мала лише нормальні результати Пап-тесту; на момент реєстрації мала від 0 до 4 сексуальних партнерів чоловічої та/або жіночої статі; з першого дня останньої менструації до 1-го дня не мала статевих контактів з чоловіками або мала статеві контакти з чоловіками і використовувала ефективні засоби контрацепції без ризиків, а також розуміє і погоджується, що в період з 1-го дня до</p>

	7-го місяця не повинна мати статевих контактів з чоловіками без використання засобів контрацепції.
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	Плацебо на фізіологічному розчині, 0,5 мл
15. Супутня терапія	У всіх групах приблизно 66,9 % (616/921) пацієнтів отримували принаймні одну супутню терапію. Найпоширенішою категорією терапії були гормональні контрацептиви, за ними йшли анальгетики та протизапальні засоби.
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Імуногенність:</b> Зразки сироватки крові відбирали у всіх досліджуваних на 1-й день, 2-й місяць та 7-й місяць. Титри анти-ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 у сироватці крові вимірювали за допомогою 9-валентного конкурентного імуоферментного аналізу ВПЛ Luminex (HPV-9 cLIA). Для оцінки імуногенності у кожного суб'єкта дослідження були зібрані наступні кінцеві точки: 1) титри HPV-9 cLIA для кожного з вакцинних типів ВПЛ; 2) статус сероконверсії (тобто вище або нижче серостатусу) для кожного з вакцинних типів ВПЛ. Всі суб'єкти, які входили до визначеної модифікованої популяції з повним дотриманням протоколу для оцінки імуногенності (mPPI), були включені до звіту про імуногенність. Первинна часова точка для аналізу імуногенності була на 7-му місяці.
17. Критерії оцінки безпеки	<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 (з 1 по 15 день після будь-якої вакцинації); 3) всі серйозні побічні реакції, що виникли з 1 по 30 день після останньої вакцинації; 4) всі серйозні побічні реакції, що призвели до смерті або були пов'язані з досліджуваною вакциною, що виникли в будь-який час протягом 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	<b>Імуногенність:</b> Модифікована популяція з повним дотриманням протоколу для оцінки імуногенності (mPPI) – це популяція, на основі якої здійснювались висновки щодо імунної відповіді. Для перевірки гіпотез імуногенності, що вакцина 9vHPV індукує прийнятні імунні відповіді на ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 у попередніх реципієнтів вакцини ГАРДАСИЛ™, нульова гіпотеза полягала в тому, що відсоток досліджуваних, які були серопозитивними до певного типу ВПЛ через 4 тижні після введення 3-ої дози, становить 90 %, і вона була перевірена проти альтернативної гіпотези, що відсоток серопозитивності становив > 90 % на 1-сторонньому рівні 0,025 альфа. У статистичному аналізі використовувався підхід довірчого інтервалу. Було розраховано відсоток серопозитивності до певного типу ВПЛ через 4 тижні після введення 3-ої дози у групі 9vHPV. Відповідний 95 % довірчий інтервал був побудований на основі точного біноміального методу для однієї пропорції, запропонованого Клоппером-Пірсоном. Прийнятність була визначена як нижня межа 95 % довірчого інтервалу для відсотка серопозитивності, що

	<p>перевищує 90 %. Крім того, підсумки імуногенності середніх геометричних титрів (GMT) та серопозитивність для всіх дев'яти типів ВПЛ на 1-й день, 2-й місяць та 7-й місяць були представлені за групами вакцинації та віковими групами.</p> <p><b>Безпека:</b> Всі суб'єкти, які отримали щонайменше 1 досліджуване щеплення і 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 на щеплення. Підвищення температури (<math>\geq 100,0</math> °F, <math>\geq 37,8</math> °C, перорально або пероральний еквівалент) протягом 5 днів після кожної вакцинації було узагальнено аналогічним чином. Крім того, були розраховані різниці ризиків та відповідні 95 % довірчі інтервали для порівняння груп за всіма візитами на вакцинацію щодо побічних реакцій у місці ін'єкції, внесених у VRC, специфічних системних побічних реакцій, тяжких реакцій у місці ін'єкції, серйозних побічних реакцій (СПР) та підвищеної температури. Статистичні р-значення були розраховані лише для тих побічних реакцій, про які було повідомлено у VRC (біль/чутливість/болючість, набряк та почервоніння) та підвищення температури. Ймовірність спостереження щонайменше 1 СПР в цьому дослідженні залежить від кількості учасників та частоти виникнення СПР в загальній популяції. Якщо серед 600 досліджуваних у групі вакцини 9vHPV не спостерігається жодної СПР, це дослідження забезпечить 97,5 % ймовірність того, що справжня частота виникнення СПР становить <math>&lt; 0,61</math> %.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік рандомізованих досліджуваних становив 19 років. Всі учасники були віком від 12 до 26 років, як зазначено в протоколі, в тому числі 182 учасники віком від 12 до 15 років та 742 учасники віком від 16 до 26 років. Географічне розташування вказує на те, що 44,2 % респондентів були з Європи, 32,0 % – з Північної Америки, 18,5 % – з Латинської Америки, а 5,3 % – з Азійсько-Тихоокеанського регіону.</p> <p>Найбільшою расовою/етнічною категорією були білі (77,3 %), за ними йшли змішані раси (16,1 %), азіати (5,8 %), чорношкірі або афроамериканці (0,6 %) та американські індіанці або корінні жителі Аляски (0,1 %).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p><b>Імуногенність:</b> Через 4 тижні після введення 3-ої дози у групі вакцини 9vHPV спостерігалось помітне підвищення середніх геометричних титрів (GMT) до типів 31, 33, 45, 52 і 58. Через 4 тижні після введення 3-ої дози понад 98 % осіб з популяції mPPI в групі вакцини 9vHPV були серопозитивними до ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58. Рівень серопозитивності до ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 статистично перевищував 90 % у групі вакцини 9vHPV. Таким чином, вторинна гіпотеза імуногенності підтвердилася.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p><b>Безпека:</b> Частота клінічних побічних реакцій у місці ін'єкції (з 1-го по 5-й день після будь-якої вакцинації) була вищою у групі вакцини 9vHPV, ніж у групі плацебо (91,1 % та 44,3 % відповідно). Частота системних побічних реакцій (з 1-го по 15-й день після будь-якої вакцинації) була загалом порівнянною між 2 групами (61,5 % у групі вакцини 9vHPV та 58,0 % у групі плацебо). Частота випадків підвищення температури (на 1–5-й день після щеплення)</p>

	<p>була дещо вищою в групі вакцини 9vHPV, ніж у групі плацебо (6,5 % та 3,0 %, відповідно). Лише 3 учасники припинили участь у дослідженні через побічні реакції, пов'язані з вакциною; усі з групи вакцини 9vHPV. Про шість (6) серйозних побічних реакцій, незалежно від причинного зв'язку, повідомлялося протягом усього періоду дослідження, включаючи 3 випадки у групі вакцини 9vHPV та 3 випадки у групі плацебо. Про дві (2) серйозні побічні реакції, пов'язані з вакциною, повідомлялося протягом усього періоду дослідження, включаючи 1 випадок у групі вакцини 9vHPV та 1 випадок у групі плацебо. Загалом, введення вакцини 9vHPV у пацієнтів, які раніше отримували вакцину ГАРДАСИЛ™, переносилося загалом добре.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><b>Імуногенність:</b> Введення 3 доз вакцини 9vHPV дівчатам-підліткам та молодим жінкам віком від 12 до 26 років, які раніше отримували вакцину qHPV, є високоімуногенним і призводить до розвитку прийнятних рівнів серопозитивності до ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58.</p> <p><b>Безпека:</b> Введення 3 доз вакцини 9vHPV зазвичай добре переноситься дівчатами-підлітками та молодими жінками у віці від 12 до 26 років, які раніше отримували вакцину qHPV.</p>
<p>Представник Заявника (власника реєстраційного посвідчення)</p>	<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>