

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 V503, багатовалентної вакцини проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) L1 у вигляді вірусоподібних часток (ВПЧ), що вводиться одночасно з вакциною Репевакс™ підліткам та юнакам (віком від 11 до 15 років)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 26 квітня 2010 року по 16 травня 2011 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія, Бельгія, Данія, Фінляндія, Німеччина, Таїланд
9. Кількість досліджуваних	1 054 учасники були рандомізовані (526 у групі супутнього лікування і 528 у групі без супутнього лікування), і 1 053 отримали вакцинацію.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета безпеки:</b> Оцінити переносимість одночасного введення першої дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ з вакциною Репевакс™ у

хлопчиків та дівчат підліткового та юнацького віку від 11 до 15 років.

**Первинна гіпотеза безпеки:**

9-валентна вакцина проти ВПЛ L1 ВПЧ при одночасному введенні з Репевакс™ хлопчикам і дівчаткам підліткового та юнацького віку від 11 до 15 років, як правило, добре переноситься.

**Первинні цілі імуногенності:**

(1) Продемонструвати, що перша доза 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ, введена одночасно з вакциною Репевакс™, індукує не гірші середні геометричні титри (GMT) проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у хлопчиків і дівчат підліткового та юнацького віку від 11 до 15 років порівняно з введенням 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ окремо.

(2) Продемонструвати, що вакцина Репевакс™, введена одночасно з першою дозою 9-валентної ВПЛ L1 ВПЧ вакцини, викликає не гіршу імунну відповідь на дифтерію, правець, поліовірус типів 1, 2 і 3 та кашлюк у хлопчиків і дівчат підліткового та юнацького віку від 11 до 15 років порівняно з введенням вакцини Репевакс™ окремо.

**Гіпотези первинної імуногенності:**

(1) GMT проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 на 4-му тижні після вакцинації 3 у осіб, які отримують першу дозу 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ одночасно з вакциною Репевакс™, не поступаються GMT у осіб, які отримують 9-валентну вакцину проти ВПЛ L1 ВПЧ окремо. (Кожний компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності негіршої ефективності вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу (ДІ) співвідношення GMT [група супутнього лікування/група без супутнього лікування] була більшою за 0,5 для кожного типу ВПЛ, тобто за виключенням 2-кратного зниження GMT).

(2a) Відсоток осіб, які досягли визначеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) захисного протидифтерійного та протиправцевого титру  $\geq 0,1$  МО/мл через місяць після вакцинації у осіб, які отримували вакцину Репевакс™ одночасно з першою дозою 9-валентної ВПЛ L1 ВПЧ вакцини, не поступатиметься відсотку осіб, які отримували Репевакс™ окремо. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності відмінностей вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для різниці [група супутнього лікування мінус група без супутнього лікування] у відсотках була більшою, ніж -10 відсоткових пунктів для компонента дифтерії та правця, тобто без урахування зменшення на 10 відсоткових пунктів).

(2b) Титри антитіл до коклюшу (антитіла до токсину коклюшу [anti-PT], антитіла до філаментозного гемаглютинину [anti-FHA], антитіла до фімбріальних аглютиногенів [anti-FIM], антитіла до пертактина [anti-PRN]) GMT через місяць після вакцинації у досліджуваних, які отримували вакцину Репевакс™ одночасно з першою дозою 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ, не поступатимуться GMT у досліджуваних, які отримували вакцину Репевакс™ окремо. (Кожен компонент вакцини буде

	<p>проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності відмінностей вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу співвідношення GMT [група супутнього лікування мінус група без супутнього лікування] була більшою за 0,67 для кожного кашлюкового компонента, тобто виключаючи 1,5-кратне зниження GMT).</p> <p>(2с) Відсоток досліджуваних, які досягли прийнятного рівня титрів (розведення &gt; 1:8) для поліовірусів типів 1, 2 та 3 через місяць після вакцинації у досліджуваних, які отримували Репевакс™ одночасно з першою дозою 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ, не поступатиметься відсотку у досліджуваних, які отримували вакцину Репевакс™ окремо. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності відмінностей вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для різниці [група супутнього лікування мінус група без супутнього лікування] у відсотках становила більше ніж -10 відсоткових пунктів для компонента поліомієліту, тобто без урахування зменшення на 10 відсоткових пунктів).</p> <p>Успіх у цьому дослідженні буде оголошено, якщо будуть досягнуті первинні гіпотези про негіршу ефективність для всіх компонентів 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ та всіх компонентів вакцини Репевакс™.</p> <p><b>Вторинна мета:</b></p> <p>(1) Продемонструвати, що перша доза 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ, введена одночасно з Репевакс™, викликає не гіршу імунну відповідь щодо відсотка сероконверсії до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 у хлопчиків та дівчат підліткового та юнацького віку від 11 до 15 років у порівнянні з введенням 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ окремо.</p> <p><b>Вторинна гіпотеза:</b></p> <p>(1) Відсоток досліджуваних з сероконверсією для кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 на 4-му тижні після вакцинації 3 у досліджуваних, які отримують першу дозу 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ одночасно з вакциною Репевакс™, не поступатиметься відсотку досліджуваних з сероконверсією у досліджуваних, які отримували 9-валентну вакцину проти ВПЛ L1 ВПЧ окремо. (Кожен компонент вакцини буде проаналізовано окремо. Статистичний критерій відсутності відмінностей вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для різниці [група супутнього лікування мінус група без супутнього лікування] у відсотках сероконверсії буде більшою за -5 відсоткових пунктів для кожного типу ВПЛ, тобто без урахування зниження на 5 відсоткових пунктів).</p>
<p>11. Дизайн клінічного дослідження</p>	<p>Це дослідження було відкритим, рандомізованим, багатоцентровим, порівняльним дослідженням для оцінки переносимості та імуногенності одночасного введення першої дози вакцини 9vHPV з вакциною Репевакс™ у порівнянні з введенням вакцини 9vHPV без застосування вакцини Репевакс™. У дослідження було включено 1040 здорових хлопчиків і дівчат підліткового та юнацького віку від 11 до 15 років, які відповідали критеріям відбору, були рандомізовані в дослідження та отримали вакцинацію в рамках дослідження. Суб'єкти були стратифіковані</p>

	за статтю (співвідношення 1:1) і випадковим чином розподілені в 1 з 2 груп вакцинації у співвідношенні 1:1. Учасники групи вакцинації 1 (також іменованої “група супутнього лікування”) отримали першу дозу вакцини 9vHPV в дельтоподібний м’яз недомінантної руки, а вакцину Репевакс™ вводили супутньо в дельтоподібний м’яз доміантної руки в 1-й день. Учасники групи вакцинації 2 (також званої “група без супутнього лікування”) отримали першу дозу вакцини 9vHPV в день 1 і Репевакс™ в місяць 1. Учасники обох груп вакцинації отримали другу дозу вакцини 9vHPV в місяць 2 і третю дозу в місяць 6.
12. Основні критерії включення	Здорові хлопчики та дівчатка підліткового та юнацького віку від 11 до 15 років, чий батьки/законні опікуни та самі суб’єкти повністю розуміли процедури дослідження, наявні альтернативні методи лікування, ризики, пов’язані з дослідженням, і добровільно погодилися на участь, надавши письмову інформовану згоду/дозвіл. Вони були здатні прочитати, зрозуміти і заповнити картку щеплень (VRC) і повинні були погодитися надати дослідницькому персоналу основний номер телефону, а також альтернативний номер телефону для подальшого зв’язку з ними. Суб’єкти не повинні були мати статевих контактів і повинні були погодитися утримуватися від сексуальної активності протягом усього дослідження, а також повинні були раніше отримати задокументовану повну первинну серію щеплень проти дифтерії, правця, кашлюку та поліомієліту (інактивованої та/або оральної поліомієлітної вакцини), але не за останні 5 років.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Суб’єкти отримували 0,5 мл вакцини 9vHPV внутрішньом’язово (30/40/60/40/20/20/20/20 мкг ВПЛ типів 6/11/16/18/31/33/45/52/58 з ад’ювантом 500 мкг аморфного алюмінію гідроксифосфату сульфату [ААНС]) у 1-й день, 2-й місяць та 6-й місяць.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Суб’єкти отримували 0,5 мл вакцини Репевакс™ внутрішньом’язово в день 1 (група 1 – група супутнього лікування) або в місяць 1 (група 2 – група без супутнього лікування).
15. Супутня терапія	Приблизно 51 % учасників у групі супутньої терапії та 50 % учасників групи несупутньої терапії отримували принаймні один супутній препарат. Найпоширенішими категоріями супутньої терапії були анальгетики (25,4 %, з 28,8 % групі супутньої терапії та 22,0 % у групі без супутньої терапії), за якими слідували протизапальні та протиревматичні препарати, а також антигістамінні препарати для системного застосування. Кількість та відсоток досліджуваних у всіх категоріях супутньої терапії були загалом порівнянними в обох групах вакцинації.
16. Критерії оцінки ефективності	<b>ВИМІРЮВАННЯ ІМУНОГЕННОСТІ:</b> Сироватка, зібрана у всіх досліджуваних на 1-й день та 7-й місяць, була проаналізована на наявність анти-ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 за допомогою імуноферментного аналізу Luminex (HPV-9 cLIA), конкурентного до вакцини проти ВПЛ 9vHPV. Сироватка була проаналізована для підтримки первинних цілей дослідження та для підтримки роботи з розробки аналізів. Сироватку, зібрану на 1-й день та в 1-й місяць у Групі 1 (група супутнього лікування), а також у 1-й та 2-й місяці у Групі 2 (група без супутнього лікування), досліджували на наявність антитіл до

	<p>дифтерії, правця, кашлюку (РТ, FHA, FIM, PRN) та поліовірусу типів 1, 2 і 3. Рівень антитіл до дифтерії визначали методом культур клітин з використанням дифтерійного антиотоксину. Антитіла до правця визначали за допомогою імуноферментного аналізу правцевого антиотоксину (ІФА). Антитіла до кашлюку визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) анти-РТ, анти-FHA ІФА, анти-PRN ІФА та анти-FIM ІФА. Антитіла до поліомієліту вимірювалися за допомогою мікронейтралізаційного аналізу антитіл до поліомієліту (MNA) для виявлення нейтралізуючих антитіл до поліомієліту у сироватці до та після вакцинації вакциною(ами), що містить поліомієліт.). Описи всіх серологічних аналізів, використаних у цьому дослідженні, наведені в протоколі у розділі «Вимірювання імуногенності».</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><b>ЗАХОДИ БЕЗПЕКИ:</b> Всі учасники отримали VRC, який мав бути заповнений батьками або опікунами під час візитів для вакцинації в День 1, Місяць 1, Місяць 2, Місяць 6 та Місяць 7 дослідження, а також під час візиту в Місяць 7. Картки VRC для всіх учасників мали бути заповнені після візиту на 1-й місяць, щоб забезпечити загальний період спостереження, навіть якщо учасники групи супутнього лікування не були вакциновані на 1-му місяці. У картці VRC батькам/опікунам учасника було запропоновано реєструвати температуру в ротовій порожнині ввечері в день кожної досліджуваної вакцинації та щодня, в один і той самий час, протягом 5 днів, з метою виявлення гарячкових явищ. Крім того, починаючи після введення кожної досліджуваної вакцинації, протягом 15 днів включаючи день вакцинації, батьків/опікунів просили реєструвати у картці VRC побічні реакції (ПР) у місці ін'єкції та системні побічні реакції (ПР), супутні лікарські засоби та супутні щеплення.</p> <p>Серйозні побічні реакції (СПР) збиралися протягом усього дослідження, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку, і відстежувалися до кінцевого результату. Крім того, протягом усього дослідження збирали інформацію про нові медичні стани, які не були наявні на початковому етапі і не були зареєстровані як ПР. Згідно з протоколом, також збиралася інформація про вагітність та лактацію. За розвитком небажаних явищ у досліджуваних дослідження та немовлят, вагітністю, лактацією (якщо суб'єкт отримував досліджувану вакцину під час грудного вигодовування під час дослідження) спостерігали до досягнення результату.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p><b>ІМУНОГЕННІСТЬ:</b> Первинною та вторинною кінцевими точками для оцінки відповіді антитіл на вакцину 9vHPV були GMT до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після введення 3 дози та відсоток досліджуваних, які сероконвертували для кожного ВПЛ типу (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58) до 4 тижні після дози 3. Порогові значення рівнів антитіл для визначення серологічного статусу становили 30, 16, 20, 24, 10, 8, 8, 8 та 8 мМО/мл для ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 відповідно. Первинними кінцевими точками для оцінки відповіді антитіл на вакцину Репевакс™ були частки досліджуваних, які досягли прийнятних рівнів титрів проти дифтерії, правця та поліомієліту, а також GMT для кашлюку (анти-РТ, анти-FHA, анти-PRN та анти-</p>

	<p>FIM) через 4 тижні після вакцинації вакциною Репевакс™. Цільові рівні титру становили <math>\geq 0,1</math> МО/мл для дифтерії та правця, а також нейтралізуючі антитіла у розведенні <math>\geq 1:8</math> для всіх типів поліовірусів.</p> <p>Первинний аналіз імуногенності проводили відповідно до протоколу. Для оцінки відповіді на введення вакцини 9vHPV суб'єкти повинні були бути серонегативними щодо відповідного типу ВПЛ на момент початкового обстеження. Не менша ефективність геометричних середніх титрів антитіл (GMT) проти ВПЛ через 4 тижні після третьої дози, а також GMT проти кашлюку через 1 місяць після вакцинації препаратом Репевакс™, оцінювали за допомогою односторонніх тестів на не менш ефективність із рівнем значущості 0,025, порівнюючи GMT між групою супутнього лікування та групою без супутнього лікування для кожного компонента окремо. Було використано модель дисперсійного аналізу (ANOVA) (1 для кожного компонента) з відповіддю лог-індивідуальних титрів і фіксованими ефектами для групи вакцинації та статі. Не менша ефективність сероконверсії антитіл проти ВПЛ, а також серологічної відповіді на дифтерію, правець і поліомієліт оцінювали за допомогою односторонніх тестів на не меншу ефективність, порівнюючи частки респондентів між групою супутнього лікування та групою без супутнього лікування для кожного компонента окремо. Ці тести були проведені на основі методів Містгінена та Нурмінена. Всі тести проводилися на рівні значущості 0,025. Успіх у цьому дослідженні оголошувався, якщо первинні гіпотези про відсутність негіршої ефективності були продемонстровані для всіх компонентів як вакцини 9vHPV, так і вакцини Репевакс™.</p> <p><b>БЕЗПЕКА:</b> У первинний аналіз безпеки були включені всі суб'єкти, які отримали принаймні одну ін'єкцію та мали дані подальшого спостереження. Кількість та відсоток досліджуваних, які повідомили про наступне, порівнювали між групою супутньої терапії та групою без супутньої терапії: системні ПР з 1 по 15 день після будь-якого візиту з метою вакцинації; ПР в місці ін'єкції на 1-5-й день після будь-якого візиту з вакцинації вакциною 9vHPV або Репевакс™ максимальна температура в ротовій порожнині <math>\geq 37,8^{\circ}\text{C}</math> (<math>\geq 100,0^{\circ}\text{F}</math>) на 1-5-й день після будь-якого візиту з метою вакцинації; тяжкі ПР у місці ін'єкції на 1-5-й день після будь-якого візиту з метою вакцинації вакциною 9vHPV та на 1-5-й день після будь-якого візиту з метою вакцинації вакциною Репевакс™; а також кількість досліджуваних, які повідомили про клінічні ПР у період з 1-го по 15-й день після будь-якого візиту з метою вакцинації або про клінічні ПР, пов'язані з вакциною, у будь-який час протягом дослідження.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік у кожній групі вакцинації на момент зарахування становив 12,0 років. Всі суб'єкти були віком від 11 до 15 років, як зазначено в протоколі. 262 хлопчики та 264 дівчинки були віднесені до групи супутнього лікування, а 264 хлопчики та 264 дівчинки – групи без супутнього лікування. Приблизно 87 % були з Європи і приблизно 13 % з Азіатсько-Тихоокеанського регіону. Найбільшою расовою категорією були білі (85,1 %), за ними йшли азіати (13,9 %). Серед двох категорій етнічної приналежності кількість осіб, які</p>

	не є іспанцями або латиноамериканцями (98,7 %), була більшою, ніж кількість іспанців або латиноамериканців (1,3 %).
20. Результати ефективності	<p><b>ІМУНОГЕННІСТЬ:</b> 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 сLIA GMT через 4 тижні після введення дози 3 та відсоток досліджуваних, у яких відбулася сероконверсія через 4 тижні після введення дози 3, порівнювали між групою супутнього лікування та групою без супутнього лікування. Статистичний критерій відсутності переваги щодо GMT вимагав, щоб нижня межа 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для різниці вдвічі у GMT (супутня вакцинація порівняно з несупутньою) виключала зниження у 2 рази або більше для всіх 9 типів ВПЛ. Цей критерій негіршої ефективності був виконаний для всіх типів ВПЛ.</p> <p>Що стосується коефіцієнтів сероконверсії, то статистичний критерій негіршої ефективності вимагав, щоб нижня межа 95 % ДІ для відмінностей у пропорціях між групою супутнього лікування та групою без супутнього лікування виключала зниження на 5 або більше відсоткових пунктів. Цей критерій негіршої ефективності виконувався для всіх типів ВПЛ.</p> <p>Для показників сероконверсії вакцини Репевакс™ статистичний критерій негіршої ефективності вимагав, щоб нижня межа 95 % ДІ для відмінностей у пропорціях між групою супутнього лікування та групою без супутнього лікування виключала зниження на 10 відсоткових пунктів або більше для порівняння досліджуваних, які досягли прийнятних рівнів титрів до дифтерії, правця та поліовірусу типів 1, 2 і 3 через 4 тижні після вакцинації вакциною Репевакс™. Критерій негіршої ефективності за показниками сероконверсії для вакцини Репевакс™ був виконаний для всіх антигенів.</p> <p>Критерій негіршої ефективності GMT проти кашлюку (анти-РТ, анти-ГНА, анти-PRN та анти-FIM) через 4 тижні після вакцинації в групі супутнього лікування порівняно з групою без супутнього лікування вимагав, щоб нижня межа 95 % ДІ для різниці в GMT (супутня вакцинація порівняно з несупутньою вакцинацією) виключала зниження в 1,5 рази або більше для всіх 4 кашлюкових антигенів. Цей критерій негіршої ефективності був виконаний для всіх 4 кашлюкових антигенів.</p>
21. Результати безпеки	<p><b>БЕЗПЕКА:</b> У порівнянні з несумісним введенням, одночасне введення першої дози вакцини 9vHPV з вакциною Репевакс™ загалом добре переносилося і продемонструвало сприятливий профіль безпеки. У таблиці нижче наведено зведену інформацію про клінічні ПР, про які повідомлялося з 1-го дня до дослідження, за групами вакцинації. Летальних випадків не було, було зафіксовано незначну кількість СПР, а також не було жодного СПР, пов'язаного з вакциною. Частота виникнення ПР була загалом порівнянною між 2 групами, і не було жодного випадку припинення введення вакцини в обох групах через ПР.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><b>ІМУНОГЕННІСТЬ:</b></p> <p>1. Одночасне введення першої дози вакцини 9vHPV з вакциною Репевакс™ не погіршує відповідь антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 порівняно з введенням лише вакцини 9vHPV.</p>

	<p>2. Одночасне введення першої дози вакцини 9vHPV з вакциною Репевакс™ не погіршує відповідь антитіл на дифтерію, правець, поліовірус типів 1, 2 і 3 та кашлюк порівняно з введенням вакцини Репевакс™.</p> <p><b>БЕЗПЕКА:</b></p> <p>1. У порівнянні з несумісним введенням, одночасне введення першої дози вакцини 9vHPV з вакциною Репевакс™ загалом добре переноситься і демонструє прийнятний профіль безпеки.</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>