

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, подвійне сліпе, контрольоване вакциною ГАРДАСИЛ® (вакцина проти вірусу папіломи людини [типів 6, 11, 16, 18] (рекомбінантна, адсорбована)) клінічне дослідження фази III для вивчення імуногенності та переносимості вакцини V503 (9-валентна вакцина проти вірусу папіломи людини [ВПЛ] L1 у вигляді вірусоподібних часток [ВПЧ]) у дівчат підліткового та юнацького віку (від 9 до 15 років)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 23 лютого 2011 року по 20 грудня 2011 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія, Данія, Фінляндія, Італія, Іспанія та Швеція
9. Кількість досліджуваних	600 досліджуваних (300 на групу)

<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<p>ПЕРВИННА МЕТА Продемонструвати, що введення вакцини 9vHPV індукує не нижчі середньгеометричні титри (GMT) анти-ВПЛ 16 та анти-ВПЛ 18 у сироватці крові порівняно з вакциною qHPV у дівчат підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років.</p> <p>ВТОРИННІ ЦІЛІ Оцінити переносимість вакцини 9vHPV у дівчат підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років. Узагальнити гуморальні імунні відповіді (включаючи анти-ВПЛ 6, 11, 16, 18, GMT та частоту сероконверсії через 4 тижні після введення дози 3) у дівчат-підлітків та дівчат віком від 9 до 15 років, які отримували вакцину 9vHPV або вакцину qHPV.</p> <p>ДОСЛІДНИЦЬКА МЕТА Узагальнити гуморальну імунну відповідь (включаючи анти-ВПЛ 31, 33, 45, 52, 58 GMT та частоту сероконверсії через 4 тижні після введення дози 3) у дівчат-підлітків та дівчат віком від 9 до 15 років, які отримали вакцину 9vHPV.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Всі учасники були рандомізовані для введення стандартної 3-дозової схеми (1-й день, 2-й місяць, 6-й місяць) вакцини 9vHPV або вакцини qHPV. Зразки сироватки крові відбирали в 1-й день перед вакцинацією та на 7-й місяць для визначення антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58. Первинною часовою точкою для порівняння імунних реакцій був 7-й місяць, тобто приблизно через 4 тижні після третьої вакцинації.</p> <p>Профіль безпеки/переносимості вакцини необхідно було оцінити у всіх досліджуваних дослідження. Інформація про безпеку збиралася з 1-го дня до приблизно 4-х тижнів після третьої вакцинації або загалом протягом приблизно 7 місяців для кожного суб'єкта.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові дівчата віком від 9 до 15 років, які ще не жили статевим життям і не планують жити статевим життям протягом періоду дослідження, не мають відомої алергії на будь-який компонент вакцини, або тяжкої алергічної реакції в анамнезі, що потребувала медичного втручання, або імуносупресивного стану чи лікування, або аутоімунного захворювання, не отримували вакцину проти ВПЛ, не брали участь у клінічних дослідженнях вакцини проти ВПЛ та не мають в анамнезі позитивного результату тесту проти ВПЛ.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>9-валентна вакцина (V503) проти ВПЛ (типи 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58) L1 у вигляді вірусоподібних часток [ВПЧ] Суспензія для внутрішньом'язового введення у флаконі. 0,5 мл</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>ГАРДАСИЛ® [Квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типи 6, 11, 16, 18)]. Суспензія для внутрішньом'язового введення у флаконі. 0,5 мл</p>

15. Супутня терапія	Загалом, 34,1 % респондентів отримували супутні лікарські засоби в період з 1-го по 15-й день після будь-якої вакцинації (32,4 % у групі, яка отримувала вакцину 9vHPV, та 35,7 % у групі, яка отримувала вакцину qHPV). Найчастіше повідомлялося про прийом анальгетиків (16,2 %), протизапальних та протиревматичних засобів (15,2 %), антибактеріальних препаратів для системного застосування (4,0 %), препаратів від кашлю та застуди (2,8 %) та антигістамінних препаратів для системного застосування (2,7 %).
16. Критерії оцінки ефективності	<p>ІМУНОГЕННІСТЬ</p> <p>Первинний критерій: Первинними кінцевими точками імуногенності є середні геометричні титри (GMT) конкурентного імуноаналізу LumineX (сLIA) до ВПЛ типів 16 та 18 через 4 тижні після введення дози 3.</p> <p>Вторинні критерії: Вторинними кінцевими точками імуногенності є середні геометричні титри (GMT) сLIA до ВПЛ типів 6 та 11 через 4 тижні після введення дози 3 та відсотки сероконверсії сLIA до кожного з ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 через 4 тижні після введення дози 3.</p> <p>Дослідницькі критерії: Кінцевими точками дослідження імуногенності є середньгеометричні титри (GMT) сLIA та відсоток сероконверсії сLIA до кожного з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після введення дози 3 у групі вакцини 9vHPV.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>БЕЗПЕКА</p> <p>Оцінка безпеки була зосереджена на побічних реакціях у місці ін'єкції та підвищеній температурі з 1-го по 5-й день після вакцинації, а також системних побічних реакціях з 1-го по 15-й день після вакцинації, про які повідомлялося в Kartі обліку побічних реакцій після вакцинації. Крім того, серйозні побічні реакції були зібрані незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з моменту підписання згоди до приблизно 4 тижнів після третього щеплення.</p>
18. Статистичні методи	<p>ІМУНОГЕННІСТЬ</p> <p>Основна гіпотеза: вакцина 9vHPV індукує GMT анти-ВПЛ 16 та анти-ВПЛ 18 через 4 тижні після введення дози 3, які не поступаються тим, що індукує вакцина qHPV у дівчат-підлітків та дівчат віком від 9 до 15 років, які є серонегативними на 1-й день до відповідних типів ВПЛ. Кожен компонент вакцини був проаналізований окремо в моделі ANOVA на основі логарифмічно-трансформованих даних. Статистичний критерій негіршої ефективності вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу співвідношення GMT (вакцина 9vHPV проти вакцини qHPV) була більшою за 0,67 для кожного з типів ВПЛ 16 і 18.</p> <p>БЕЗПЕКА</p> <p>Безпека та переносимість оцінювалися шляхом статистичного та клінічного аналізу всіх даних з безпеки, зібраних протягом дослідження. Для кожної групи були надані резюме. Порівняння</p>

	проводили між суб'єктами, які отримували вакцину 9vHPV та вакцину qHPV.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографічні дані та інші вихідні характеристики були подібними для осіб, які отримували вакцину 9vHPV, та осіб, які отримували вакцину qHPV. Середній (SD) вік на момент введення першої дози становив 12,6 (1,9) року для всіх рандомізованих досліджуваних, 11,0 (1,0) року для 300 досліджуваних у віковій групі від 9 до 12 років та 14,3 (0,8) року для 300 досліджуваних у віковій групі від 13 до 15 років. Більшість досліджуваних (98,3 %) були білими. Вага та зріст були однаковими в обох групах.
20. Результати ефективності	РЕЗУЛЬТАТИ ІМУНОГЕННОСТІ Первинна мета дослідження була досягнута: було продемонстровано нижчу ефективність вакцини 9vHPV порівняно з вакциною qHPV щодо ВПЛ16 та ВПЛ18, оскільки нижня межа двостороннього 95 % ДІ співвідношення GMT після введення 3-х доз (вакцина 9vHPV/вакцина qHPV) перевищувала 0,67 для обох типів ВПЛ. Вторинні/дослідницькі цілі GMT анти-ВПЛ 6 та анти-ВПЛ 11 були порівнянними у осіб, які отримували 3-дозову схему введення вакцини 9vHPV або 3-дозову схему введення вакцини qHPV. У всіх пацієнтів відбулася сероконверсія ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 після введення 3-дозової схеми вакцини qHPV. У всіх осіб відбулася сероконверсія до 9 типів ВПЛ після введення 3 доз вакцини 9vHPV, за винятком однієї особи, у якої не відбулася сероконверсія до ВПЛ 45. Незважаючи на низькі GMT, вакцина qHPV індукувала деякі імунні відповіді після введення 3 доз на типи ВПЛ, що не входять до складу вакцини, включаючи рівень сероконверсії 73,5 % для ВПЛ 31, 54,8 % для ВПЛ 58, 21,0 % для ВПЛ 45, 20,4 % для ВПЛ 33 та 3,3 % для ВПЛ 52.
21. Результати безпеки	РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПЕКИ З 1-го по 7-й місяць порівнянний відсоток дівчат повідомили про принаймні одну пов'язану з вакциною побічну реакцію після введення вакцини 9vHPV (93,3 %) та вакцини qHPV (90,3 %). Аналогічно, порівнянний відсоток дівчат повідомили про принаймні одну реакцію в місці ін'єкції з 1-го по 5-й день після введення вакцини 9vHPV (91,6 %) та qHPV (88,3 %), хоча більше повідомили про набряк (47,8 % після введення вакцини 9vHPV порівняно з 36,0 % після введення вакцини qHPV). Однак порівнянна кількість респондентів повідомила про сильний набряк у місці ін'єкції: 18 (6,0 %) осіб після введення вакцини 9vHPV та 19 (6,3 %) осіб після введення вакцини qHPV (дані не представлені в резюме). Три суб'єкти повідомили про серйозні побічні реакції, жодна з яких не була оцінена Дослідником як пов'язана з вакциною.
22. Висновок (заключення)	Введення 3-дозової схеми вакцини 9vHPV дівчаткам підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років, які є серонегативними до

	<p>відповідного(их) типу(ів) ВПЛ на момент включення в дослідження призводить до розвитку:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GMT анти-ВПЛ 16 та анти-ВПЛ 18 через 4 тижні після введення дози 3, які не поступаються тим, що спостерігаються у дівчат підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років, які отримали 3 дози вакцини qHPV (первинна мета дослідження) • GMT анти-ВПЛ 6 та анти-ВПЛ 11 через 4 тижні після введення дози 3, які можна порівняти з тими, що спостерігаються у дівчат підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років, які отримали 3 дози вакцини qHPV (вторинна мета дослідження). <p>Вакцина 9vHPV та вакцина qHPV мають загалом порівнянний профіль безпеки у дівчат підліткового та юнацького віку від 9 до 15 років, хоча в цьому дослідженні вакцина 9vHPV викликала більший набряк у місці ін'єкції порівняно з вакциною 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>