

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	Клінічне дослідження III фази з вивчення переносимості та імуногенності за схемою із двох доз V503, багатовалентної вакцини проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) L1 у вигляді вірусоподібних часток, у дітей та підлітків (віком від 9 до 14 років) порівняно з молодими жінками (віком від 16 до 26 років)
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	з 16 грудня 2013 року по 19 червня 2015 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада, Чилі, Колумбія, Чеська Республіка, Данія, Ізраїль, Республіка Корея, Малайзія, Норвегія, Південна Африка, Іспанія, Тайвань, Таїланд, Туреччина, США
9. Кількість досліджуваних	1516 рандомізованих учасників отримали щонайменше 1 щеплення
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна мета 1:</b> Метою є продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ за схемою із двох доз у 1-ий день та на 6-ий місяць індукує не менш ефективні середні геометричні титри (СГТ) антитіл у сироватці крові проти ВПЛ типів

	<p>6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 у дівчат віком 9–14 років порівняно з молодими жінками віком 16–26 років, які отримують 3 дози вакцини.</p> <p><b>Первинна мета 2:</b> Метою є продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ за схемою із двох доз у 1-ий день та на 6-ий місяць індукує не менш ефективні середні геометричні титри (СГТ) антитіл у сироватці крові проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 у хлопчиків віком від 9 до 14 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років, які отримували 3 дози вакцини.</p> <p><b>Первинна мета 3:</b> Метою є продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ за схемою із двох доз у 1-ий день та на 12-ий місяць індукує не менш ефективні середні геометричні титри (СГТ) антитіл у сироватці крові проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 у хлопчиків та дівчат віком 9–14 років порівняно з молодими жінками віком 16–26 років, які отримували 3 дози вакцини.</p> <p><b>Вторинна мета 1:</b> Метою є продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ за схемою із двох доз у 1-ий день та на 6-ий місяць індукує не менш ефективну імунну відповідь за відсотком сероконверсії до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 у дівчат віком 9–14 років порівняно з молодими жінками віком 16–26 років.</p> <p><b>Вторинна мета 2:</b> Метою є продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ за схемою із двох доз у 1-ий день та на 6-ий місяць індукує не менш ефективну імунну відповідь за відсотком сероконверсії до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у хлопчиків віком від 9 до 14 років порівняно з молодими жінками віком від 16 до 26 років.</p> <p><b>Вторинна мета 3:</b> Метою є продемонструвати, що введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ за схемою із двох доз у 1-й день та на 12-ий місяць індукує не менш ефективну імунну відповідь за відсотком сероконверсії до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 у хлопчиків і дівчат віком від 9 до 14 років у порівнянні з молодими жінками віком від 16 до 26 років.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це відкрите, міжнародне, багатоцентрове, дослідження III фази, тривалістю 3 роки, спрямоване на порівняння безпеки та імуногенності 9-валентної вакцини проти ВПЛ L1 ВПЧ за схемою із двох доз, введених у 1-ий день і на 6-ий місяць (або день 1 і місяць 12) у дівчат і хлопчиків віком від 9 до 14 років, та 3 доз 9-валентної вакцини проти ВПЛ, введених у 1-ий день, на 2-ий місяць та 6-ий місяць у молодих жінок віком від 16 до 26 років.</p> <p>Загалом планувалося залучити близько 1500 учасників:</p> <p>300 дівчат віком від 9 до 14 років отримали 2 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ у 1-ий день та на 6-ий місяць (схема [0, 6]);</p> <p>300 хлопчиків віком від 9 до 14 років отримали 2 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ у 1-ий день та на 6-ий місяць;</p> <p>300 дівчат та хлопчиків віком від 9 до 14 років, отримали 2 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ у 1-ий день та на 12-ий місяць (схема [0, 12]);</p>

	<p>300 дівчат віком від 9 до 14 років отримали 3 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ у 1-ий день, на 2-ий місяць та на 6-ий місяць (режим [0, 2, 6]);</p> <p>300 молодих жінок віком від 16 до 26 років отримали 3 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ в 1-ий день, на 2-ий місяць та на 6-ий місяць.</p> <p>Цей звіт підсумовує порівняння імуногенності між схемою із двох доз ([0, 6] та [0, 12]) у дівчат і хлопчиків та трьохдозовою схемою (0, 2, 6) у молодих жінок через 4 тижні після прийому останньої дози (7-ий місяць для схем [0, 6] і [0, 2, 6] та 13-й місяць для схеми [0, 12]). Молоді жінки були основною порівняльною групою для цього аналізу імунобриджінгу. Додаткові аналізи імуногенності, включаючи оцінку персистенції антитіл до 36-го місяця, були узагальнені наприкінці дослідження.</p> <p>У цьому дослідженні не використовувалася картка вакцинації (VRC), оскільки профіль безпеки 9-валентної вакцини проти ВПЛ був ретельно вивчений у клінічних дослідженнях за участю понад 15 000 учасників. Хоча картка вакцинації не використовувалася і несерйозні побічні реакції не запитувалися, учасники та дослідники мали можливість повідомити про ці події в базу даних дослідження. Про серйозні побічні реакції (СПР) необхідно було повідомляти з 1-го дня до 6 місяців після останньої вакцинації за схемами (0, 6), (0, 12) або (0, 2, 6). Про СПР, що призвели до смерті або, на думку дослідника, були пов'язані з вакциною, необхідно було повідомляти протягом усього періоду дослідження. Також необхідно було повідомляти про вагітність (включаючи учасників, які ніколи не були рандомізовані і мали позитивний тест на вагітність у 1-ий день) та <u>годування груддю</u>, що сталися під час дослідження протягом 6 місяців після останньої вакцинації.</p>
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Учасник – особа чоловічої або жіночої статі, віком від 9 років і 0 днів до 14 років і 364 днів на день включення в дослідження.</li> <li>- Фізичне здоров'я учасника оцінюється на основі історії хвороби, фізичного обстеження та результатів лабораторних аналізів.</li> <li>- Учасник не повинен мати статевих контактів і не планує ставати сексуально активним протягом періоду вакцинації (з 1-го дня до 7-го місяця або з 1-го дня до 13-го місяця).</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Формула 9-валентної вакцини проти ВПЛ (доза 0,5 мл)
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно
15. Супутня терапія	<p>У всіх групах приблизно 28,8 % (436/1516) учасників отримували принаймні один супутній препарат.</p> <p>Жінки віком від 16 до 26 років приймали більше супутніх препаратів, ніж дівчата та хлопчики віком від 9 до 14 років.</p> <p>Серед дівчат та хлопчики віком від 9 до 14 років найпоширенішими супутніми лікарськими засобами (<math>\geq 5\%</math> принаймні в одній групі) були анальгетики, антигістамінні препарати для системного застосування та препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Серед жінок віком від 16 до 26 років найпоширенішими супутніми препаратами (<math>\geq 5\%</math>) були</p>

	антибактеріальні препарати для системного застосування, гормональні контрацептиви, протизапальні і протиревматичні препарати, а також анальгетики.
16. Критерії оцінки ефективності	Щодо імуногенності, то інтерес представляли СГТ та показники сероконверсії для ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 через 4 тижні після другої дози для схеми із двох доз та після третьої дози для трьохдозової схеми.
17. Критерії оцінки безпеки	Для оцінки безпеки у кожного учасника дослідження були зібрані наступні показники: 1) побічні реакції, що призвели до припинення участі; 2) будь-які серйозні побічні реакції, що виникли в період з 1-го дня до 180 днів після останньої вакцинації; 3) будь-які серйозні побічні реакції, що призвели до смерті або були пов'язані з досліджуваною вакциною або процедурою дослідження, що виникли в будь-який час протягом дослідження. На додаток до вищезазначених кінцевих точок безпеки, цей звіт про клінічне дослідження (CSR) підсумовує 1) побічні реакції (протягом 14 днів після будь-якої вакцинації), про які повідомляли дослідники (у цьому дослідженні не використовувалися карти вакцинації, тому несерйозні побічні реакції не були запитані); 2) нові медичні стани; 3) результати вагітності; та 4) серйозні побічні реакції у немовлят (учасників дослідження), які потенційно зазнали впливу досліджуваного препарату.
18. Статистичні методи	<b>Імуногенність:</b> Аналіз первинної та вторинної імуногенності проводили в популяціях РРІ специфічного типу. Кожен компонент вакцини (тобто ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58) аналізували окремо. Первинні гіпотези щодо неменшої ефективності СГТ для кожного з типів ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 оцінювалися за допомогою дев'яти односторонніх тестів неменшої ефективності (по одному для кожного типу ВПЛ), кожен з яких проводився на рівні значущості $\alpha = 0,025$ (односторонній). Для кожного типу ВПЛ перевірялися такі гіпотези: $H_0: \text{СГТ1/СГТ2} \leq 0,67,$ $H_a: \text{СГТ1/СГТ2} > 0,67,$ де СГТ1 – це СГТ через 4 тижні після другої дози у групі дівчат (або хлопчиків) віком від 9 до 14 років, які отримують схему (0, 6), або СГТ через 4 тижні після другої дози у групі дівчат та хлопчиків віком від 9 до 14 років, які отримують схему (0, 12), а СГТ2 – це СГТ через 4 тижні після третьої дози у групі молодих жінок віком від 16 до 26 років, які отримують схему (0, 2, 6). Вищезазначені тести були проведені з використанням моделі дисперсійного аналізу ANOVA з відповіддю у вигляді логарифму індивідуальних титрів та фіксованим ефектом для групи порівняння. Статистичний критерій для неменшої ефективності вимагає, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу співвідношення СГТ (дівчата, які отримують схему лікування (0, 6) порівняно з жінками, хлопчики, які отримують схему лікування (0, 6) порівняно з жінками, або дівчата та хлопчики, які отримують схему лікування (0, 12) порівняно з жінками) була більшою, ніж 0,67.

Вторинна гіпотеза неменшої ефективності у відсотках сероконверсії для кожного типу вакцини ВПЛ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58) була перевірена за допомогою 9 односторонніх тестів на неменшу ефективність (по одному для кожного типу ВПЛ), кожен з яких проводився на рівні  $\alpha=0,025$  (односторонній). Для кожного типу ВПЛ перевірялися такі гіпотези

$H_0: p_1 - p_2 \leq -0.05,$

$H_a: p_1 - p_2 > -0.05,$

де  $p_1$  – частка учасників, у яких відбулася сероконверсія через 4 тижні після введення другої дози у групі дівчат та хлопчиків віком від 9 до 14 років, які отримували схему (0, 6) (або у групі дівчат та хлопчиків віком від 9 до 14 років, які отримували схему (0, 12)), а  $p_2$  – частка учасників, у яких відбулася сероконверсія через 4 тижні після введення третьої дози у групі молодих жінок віком від 16 до 26 років, які отримували стандартну схему лікування (0, 2, 6). Вищезазначені дослідження були проведені з використанням методу Мієтінена та Нурмінена. Статистичний критерій неменшої ефективності вимагав, щоб нижня межа двостороннього 95 % довірчого інтервалу для різниці (дівчата (або хлопчики), які отримують схему (0, 6), мінус жінки, які отримують схему (0, 2, 6), або дівчата та хлопчики, які отримують схему (0, 12), мінус жінки, які отримують схему (0, 2, 6)) у відсотках сероконверсії була більшою, ніж -5 відсоткових пунктів для кожного типу ВПЛ.

#### **Безпека:**

Безпека та переносимість оцінювалися шляхом статистичного та клінічного аналізу всіх даних з безпеки, зібраних протягом дослідження. Зведені дані надані для дівчат віком від 9 до 14 років, які отримували схему (0, 6), хлопчиків віком від 9 до 14 років, які отримували схему (0, 6), дівчат та хлопчиків віком від 9 до 14 років, які отримували схему (0, 12), дівчат віком від 9 до 14 років, які отримували схему (0, 2, 6) та молодих жінок віком від 16 до 26 років, які отримували схему (0, 2, 6). Порівняння між дівчатами (хлопчиками) віком від 9 до 14 років та молодими жінками віком від 16 до 26 років не проводилося.

Для узагальнення всіх даних про безпеку використовуються підрахунки та відсотки.

Наведені нижче події та інші побічні реакції, що становлять особливий інтерес, узагальнені там, де це можливо:

- Смертельні випадки: у будь-який час протягом дослідження;
- Серйозні ПР: З 1-го по 180-й день після останнього щеплення за призначеною схемою;
- Серйозні ПР, пов'язані з вакциною: у будь-який час протягом дослідження;
- Серйозні ПР під час вагітності: у будь-який час протягом дослідження;
- Серйозні ПР у немовлят, які зазнали впливу досліджуваної вакцини в період годування груддю: у будь-який час протягом дослідження;
- Серйозні ПР у немовлят, які зазнали впливу досліджуваної вакцини під час вагітності: у будь-який час протягом дослідження;
- Результати вагітності: у будь-який час протягом



8 і молодше	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,2)
9 - 10	99 (32,9)	98 (32,6)	49 (32,5)	50 (33,3)	101 (33,6)	397 (33,0)
11 - 12	102 (33,9)	102 (33,9)	53 (35,1)	53 (35,3)	100 (33,2)	410 (34,1)
13 - 14	99 (32,9)	100 (33,2)	49 (32,5)	46 (30,7)	98 (32,6)	392 (32,6)
15	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	3 (0,2)
Середнє	11,4	11,5	11,4	11,4	11,4	11,5
SD	1,7	1,7	1,6	1,7	1,7	1,7
Медіана	11,0	12,0	11,0	11,0	12,0	11,0
Діапазон	Від 8 до 14	Від 9 до 15	Від 9 до 14	Від 8 до 14	Від 9 до 15	Від 8 до 15
<b>Раса</b>						
Американські індіанці або	13 (4,3)	12 (4,0)	4 (2,6)	4 (2,7)	10 (3,3)	43 (3,6)
Уродженці Аляски						
Азіати	64 (21,3)	30 (10,0)	27 (17,9)	19 (12,7)	63 (20,9)	203 (16,9)
Чорношкірі або афро-американці	32 (10,6)	14 (4,7)	19 (12,6)	6 (4,0)	43 (14,3)	114 (9,5)
Змішані раси	32 (10,6)	34 (11,3)	13 (8,6)	19 (12,7)	31 (10,3)	129 (10,7)
Білі	160 (53,2)	211 (70,1)	88 (58,3)	102 (68,0)	154 (51,2)	715 (59,4)

### Характеристики досліджуваних (Усі рандомізовані учасники віком від 9 до 14 років)

	9-14-річні учасники жіночої статі (схема 0, 6) n (%)	9-14-річні учасники чоловічої статі (схема 0, 6) n (%)	9-14-річні учасники жіночої статі (схема 0, 12) n (%)	9-14-річні учасники чоловічої статі (схема 0, 12) n (%)	9-14-річні учасники жіночої статі (схема 0, 2, 6) n (%)	Всього n (%)
<b>Етнічна приналежність</b>						
Іспанці або латиноамериканці	68 (22,6)	46 (15,3)	37 (24,5)	21 (14,0)	64 (21,3)	236 (19,6)
Не іспанці або латиноамериканці	217 (72,1)	249 (82,7)	109 (72,2)	126 (84,0)	223 (74,1)	924 (76,7)
Не повідомляється	16 (5,3)	6 (2,0)	5 (3,3)	3 (2,0)	14 (4,7)	44 (3,7)
<b>Вага (кг)</b>						
Суб'єкти з даними	301	301	151	150	301	1204
Середнє	44,8	46,4	46,4	45,1	44,7	45,4
SD	13,6	14,5	16,4	13,7	13,6	14,2
Медіана	43,5	43,9	42,6	45,4	42,6	43,5
Діапазон	23 - 102	24 - 102	20 - 143	20 - 103	24 - 117	20 - 143
<b>Індекс маси тіла (кг м<sup>2</sup>)</b>						
Суб'єкти з даними	301	301	151	150	301	1204
Середнє	19,7	19,5	20,2	19,0	19,6	19,6
SD	4,2	3,8	5,1	3,8	4,2	4,2
Медіана	18,7	18,5	19,1	18,1	18,7	18,6
Діапазон	13 - 42	13 - 34	13 - 48	14 - 36	13 - 46	13 - 48
<b>Регіон</b>						
Африка	26 (8,6)	11 (3,7)	16 (10,6)	4 (2,7)	38 (12,6)	95 (7,9)
Азійсько-Тихоокеанський регіон	79 (26,2)	39 (13,0)	36 (23,8)	22 (14,7)	81 (26,9)	257 (21,3)
Європа	56 (18,6)	132 (43,9)	32 (21,2)	70 (46,7)	66 (21,9)	356 (29,6)
Латинська Америка	57 (18,9)	34 (11,3)	29 (19,2)	15 (10,0)	56 (18,6)	191 (15,9)

### Характеристики досліджуваних (Усі рандомізовані учасники віком від 9 до 14 років)

	9-14-річні учасники жіночої статі (схема 0, 6) n (%)	9-14-річні учасники чоловічої статі (схема 0, 6) n (%)	9-14-річні учасники жіночої статі (схема 0, 12) n (%)	9-14-річні учасники чоловічої статі (схема 0, 12) n (%)	9-14-річні учасники жіночої статі (схема 0, 2, 6) n (%)	Всього n (%)
<b>Регіон</b>						
Північна Америка	83 (27,6)	85 (28,2)	38 (25,2)	39 (26,0)	60 (19,9)	305 (25,3)

Усіх дітей препубертатного віку та підлітків було підтверджено як таких, що знаходяться у віковому діапазоні 9–14 років; розрахунковий вік може виходити за межі (9–14) через приховування точної дати народження. Починаючи з серпня 2010 року, відповідно до регуляторних настанов і вимог конфіденційності, компанія Merck збирає лише місяць і рік народження для суб'єктів, яким більше 2 років. Вік учасника підтверджувався без збору точної дати народження за допомогою IVRS-підтвердження під час реєстрації. При реєстрації учасника співробітники центру мали підтвердити, що він відповідає протокольному віковому діапазону. Якщо відповідь була «Ні», реєстрація припинялася, і учасника не можна було зареєструвати. Крім того, для кожного з 5 дітей препубертатного віку та підлітків, чий вік на вигляд виходив за межі протокольного діапазону, були надіслані запити до дослідницьких центрів. Усі 5 учасників були підтверджені як такі, що знаходяться у віці 9–14 років.

20. Результати ефективності

Введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ за схемою із двох доз в 1-ий день і на 6-ий місяць або в 1-ий день і на 12-ий місяць дівчатам і хлопчикам віком від 9 до 14 років, які є серонегативними до відповідного типу(ів) ВПЛ на момент включення в дослідження призводить до розвитку СГТ антитіл до ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58, а також показників сероконверсії через 4 тижні після введення другої дози, які не поступаються тим, що спостерігаються через 4 тижні після введення третьої дози у молодих жінок віком від 16 до 26 років, які отримали 3 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ у 1-ий день, на 2-ий місяць та на 6-ий місяць.

21. Результати безпеки

Введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ загалом добре переносилося.

	<p>1. Один учасник припинив участь у дослідженні через побічну реакцію, пов'язану з вакциною.</p> <p>2. Двадцять два (22) учасники зазнали серйозних побічних реакцій. Не було жодних СПР, пов'язаних з вакциною.</p> <p>3. Жоден учасник не помер під час дослідження.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><b>Імуногенність:</b> Введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ за схемою із двох доз (у 1-ий день та на 6-ий місяць або у 1-ий день та на 12-ий місяць) дівчатам і хлопчикам віком 9–14 років, які були серонегативними до відповідних типів ВПЛ на момент включення у дослідження, призводить до формування середніх геометричних титрів антитіл (СГТ) і рівнів сероконверсії через 4 тижні після введення другої дози щодо типів ВПЛ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58, які не поступаються відповідним показникам у жінок віком 16–26 років, що отримали 3 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ (у 1-ий день, на 2-ий місяць та на 6-ий місяць). Це підтверджує можливість перенесення результатів ефективності, встановленої для жінок віком 16–26 років, які отримали 3 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ на дівчат і хлопчиків віком 9–14 років, які отримали 2 дози 9-валентної вакцини проти ВПЛ у режимі День 1 – Місяць 6 або День 1 – Місяць 12.</p> <p><b>Безпека:</b> Введення 9-валентної вакцини проти ВПЛ за схемою із двох доз зазвичай добре переноситься дівчатами та хлопчиками віком від 9 до 14 років.</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>