



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

**уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна,
адсорбована)**

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 22.12.2023.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 22.12.2023 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ГАРДАСИЛ®9 Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) - суспензія для ін'єкцій, по 0,5 мл (1 доза); по 0,5 мл суспензії у попередньо наповненому шприці (скло) з обмежувачем ходу поршня (силіконізований бромбутиловий еластомер із покриттям FluroTec) та ковпачком (синтетична ізопрен - бромбутилова суміш). По 1 попередньо

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

наповненому шприцу з 2 голками або по 10 попередньо наповнених шприців з 2 голками для кожного шприца в картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

РП UA/20128/01/01 термін дії з 20.07.2023 по 20.07.2028.

Виробник - Бакстер Фармасьютікал Солюшнс ЛЛС, США; Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди; Мерк Шарп і Доум ЛЛС, США; МСД Інтернешнл ГмбХ/МСД Ірландія (Карлоу), Ірландія; Рові Фарма Індастріал Сервісес, С.А, Іспанія.

Заявник - Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ГАРДАСИЛ®9 Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована)

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

1 доза (0,5 мл) містить приблизно:

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 6^{2,3} 30 мкг;

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 11^{2,3} 40 мкг;

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 16^{2,3} 60 мкг;

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 18^{2,3} 40 мкг;

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 31^{2,3} 20 мкг;

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 33^{2,3} 20 мкг;

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 45^{2,3} 20 мкг;

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 52^{2,3} 20 мкг;

Вірус папіломи людини¹ L1 білок типу 58^{2,3} 20 мкг

¹Вірус папіломи людини = ВПЛ.

²L1 білок у вигляді вірусоподібних часток, що продукуються в клітинах дріжджів (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штам 1895)) за технологією рекомбінантної ДНК.

³Адсорбований на ад'юванті аморфного алюмінію гідроксифосфат сульфату (0,5 мг Al).

5) форма випуску:

суспензія для ін'єкцій, по 0,5 мл (1 доза); по 0,5 мл суспензії у попередньо наповненому шприці (скло) з обмежувачем ходу поршня (силіконізований бромбутиловий еластомер із покриттям FluroTec) та ковпачком (синтетична ізопрен - бромбутилова суміш). По 1 попередньо наповненому шприцу з 2 голками або по 10 попередньо наповнених шприців з 2 голками для кожного шприца в картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Дозування

Особи віком від 9 до 14 років включно на момент першої ін'єкції

Гардасил® 9 можна вводити за схемою з 2-х доз (0, 6–12 місяців). Другу дозу слід вводити у період від 5 до 13 місяців після першої дози. Якщо друга доза

вакцини вводиться раніше, ніж через 5 місяців після першої дози, завжди слід вводити третю дозу.

Гардасил[®] 9 можна вводити за схемою з 3-х доз (0, 2, 6 місяців). Другу дозу слід вводити не раніше ніж через один місяць після першої дози, а третю дозу — не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід вводити протягом 1 року.

Особи, які раніше були вакциновані за схемою з 3-х доз квадριвалентною вакциною проти ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 (Гардасил, далі — вакцина 4вВПЛ), можуть отримати 3 дози вакцини Гардасил[®] 9. Вакцина 4вВПЛ в деяких країнах також відома під назвою Сілгард.

Спосіб застосування

Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Бажаним місцем введення є дельтовидний м'яз плеча або передньолатеральна ділянка верхньої частини стегна.

Гардасил[®] 9 не можна вводити внутрішньосудинно, підшкірно або внутрішньошкірно.

Вакцину не слід змішувати в одному шприці з будь-якими іншими вакцинами та розчинами.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ГАРДАСИЛ[®]9 Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) - суспензія для ін'єкцій, по 0,5 мл (1 доза).

Реєстраційне посвідчення UA/20128/01/01 термін дії з 20.07.2023 по 20.07.2028.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Вакцина Гардасил[®] 9 являє собою ад'ювантну, неінфекційну, рекомбінантну, дев'ятивалентну вакцину, виготовлену з суміші високоочищених вірусоподібних частинок (ВПЧ) основного капсидного білка (L1) ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 у вакцині 4вВПЛ і 5 додаткових типів ВПЛ (31, 33, 45, 52, 58). В ній використовується той самий аморфний допоміжний компонент алюмінію гідроксифосфату сульфат, що й у вакцині 4вВПЛ. ВПЧ не можуть інфікувати клітини, не здатні до репродукції та не можуть викликати захворювання. Вважається, що ефективність вакцин з L1 ВПЧ опосередковується розвитком гуморальної імунної відповіді. Генотипи вакцини, що складаються з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, будуть називатися вакцинними типами ВПЛ.

Фармакотерапевтична група: Вакцини. Папіломавірусні вакцини. Код АТХ J07BM03.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Вакцина Гардасил[®] 9 показана для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ:

- Передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Вакцина Гардасил[®] 9 показана для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ:

- Передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини.
- Генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), викликані певними типами ВПЛ.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023– 2025 роки» одним із пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань.

Як підкреслено у досьє попередження передракових станів та раку шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинених типами ВПЛ (що відповідає показанню до застосування вакцини Гардасил[®]9), відноситься до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я.

Уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) додатково зауважує, що відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023– 2025 роки» до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки віднесено і розширення Національного переліку основних лікарських засобів, зокрема новими лікарськими засобами для лікування станів і захворювань, які включені до зазначеного Національного переліку та/або необхідними для реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення на відповідний рік, його адаптація відповідно до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (далі - Базовий перелік ВООЗ). У Базовий перелік ВООЗ 2023 року (23 версія для дорослих та 9 версія для дітей) включено human papillomavirus (HPV) vaccine.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану):

Папіломавіруси людини належать до сімейства Papillomaviridae. Віріони містять дволанцюговий геном ДНК, генетичний матеріал оточений ікосаедричним капсидом, сформованим з основних і мінорних структурних білків, відповідно L1 і L2. Ці віруси мають високу специфічність до епітеліальної тканини і вражають як шкірний, так і слизовий епітелій. Виходячи з геномної послідовності гену, що кодує основний капсидний білок L1, було ідентифіковано та охарактеризовано більш як 200 видів вірусу папіломи людини (далі - ВПЛ).²

Статевий контакт є провідним чинником ризику інфікування ВПЛ, який збільшується із кількістю сексуальних партнерів. Іншими факторами ризику є: кілька партнерів, секс у ранньому віці, відсутність постійного використання презервативів і наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом в анамнезі.³ Використання презервативів становить лише 70% ефективного запобігання передачі ВПЛ, оскільки все ще присутній контакт із шкірою статевих органів.

Інфекція ВПЛ є фактично єдиною причиною раку шийки матки (далі - РШМ).⁴ Типи ВПЛ, які вражають статеві органи, підрозділяються на 2 категорії — низького ризику, що пов'язані з генітальними бородавками, і високого ризику, що пов'язані з неоплазією епітелію шийки матки та раком нижніх статевих шляхів.⁵

Ретроспективний аналіз результатів обстежень 40 000 жінок в Україні, проведених у 2014 - 2016 рр., виявив, що кількість ВПЛ - позитивних осіб склала 34%, більшість з яких (65%) були інфіковані високоонкогенними типами ВПЛ, причому в 90% випадків це була мікст - інфекція. Результати дослідження підтвердили епідеміологічні дані більшості країн: в Україні найбільш поширеними є генотипи 16, 18, 53, 51, 31, 61, 68. Максимальна кількість ВПЛ - інфікованих була виявлена серед жінок віком молодше 20 років і 20-29 років, надалі з віком поширеність ВПЛ зменшувалась.⁶

У досє наведена позиція ВООЗ щодо захворювань, пов'язаних з ВПЛ, яка полягає у тому, що ВООЗ визнає проблему РШМ та інших захворювань, пов'язаних з ВПЛ, як глобальну проблему охорони здоров'я, і підтримує рекомендацію, що вакцини проти ВПЛ мають бути включені до національних програм імунізації. Імунізація проти ВПЛ має залишатись пріоритетом у програмах запобігання РШМ, який у 84 % випадків пов'язаний з ВПЛ. Поетапне введення має бути лише короткостроковою альтернативою для країн, де фінансові чи інші обмеження не дозволяють запровадити загальнодержавну програму імунізації за 1 календарний рік. ВООЗ виділяє 2 цільові групи для проведення вакцинації проти ВПЛ — первинну та вторинну. Для вакцинації

² <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12009735?via%3Dihub>

³ Wen L.M., Estcourt C.S., Simpson J.M., Mindel A. Risk factors for the acquisition of genital warts: are condoms protective? Sex Transm Infect. 1999; 75 (5): 312–316.

⁴ Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q., et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 2006; 354 (25): 2645–2654.

⁵ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa053284?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

⁶ Суханова А.А., Сідорова І.В., Сиротинська Г.І., Бурка О.А. Епідеміологія ВПЛ-інфекції в Україні. Репродуктивна ендокринологія. 2016. № 3. 39–44.

проти ВПЛ з метою профілактики РШМ як первинну цільову групу ВООЗ виділяє дівчат віком 9–14 років до початку сексуального життя. Стратегії вакцинації спочатку мають надавати пріоритет високому охопленню саме цієї групи населення. Досягнення високого рівня охоплення вакцинацією дівчат (>80%) знижує ризик інфікування ВПЛ хлопчиків. Проведення вакцинації проти ВПЛ вторинної цільової групи (наприклад жінки віком ≥ 15 років або чоловіки) рекомендована тільки якщо це доступно, економічно ефективно та не відволікає ресурси системи охорони здоров'я від вакцинації первинної цільової групи або від ефективних програм скринінгу раку шийки матки⁷.

Заявником була визначена цільова популяція - дівчатка віком від 11 років перед початком сексуальної активності. Звуження популяції за статтю у досьє обґрунтоване результатами аналізу національних планів вакцинації у країнах світу з високим та середнім доходом та рекомендаціями ВООЗ, звуження популяції за віком обґрунтоване рекомендаціями Центру з контролю та профілактики захворювань США (Center for Disease. Control and Prevention), відповідно до яких вакцина проти ВПЛ рекомендована для планової вакцинації у віці 11 або 12 років (до початку статевого життя)⁸.

З метою визначення потреби охорони здоров'я у вакцині Гардасил[®] 9 для проведення в найближчі роки щеплень когорти 11-річних дівчат були проаналізовані офіційні статистичні дані Державної служби статистики щодо вікового розподілу населення впродовж 2011–2022 рр.⁹ На основі отриманих даних був проведений регресійний аналіз з прогнозом щорічної популяції 11-річних дівчат упродовж 2024–2028 рр. Отже, за результатами проведеного аналізу щорічного числа 11-річних дівчат і прогнозу розміру цільової популяції впродовж 2024–2028 рр. орієнтовна кількість 11-річних дівчат, яким можливо проведення щеплень вакциною Гардасил[®] 9, буде становити 239104–258811 осіб.

Уповноваженим органом був проведений верифікаційний аналіз щодо заявленої потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі та встановлено наступне. Використання статистичних даних Міністерства охорони здоров'я України та/або Державної служби статистики України є рекомендованими джерелами для попередньої оцінки потреби системи охорони здоров'я в досліджуваному лікарському засобі відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова). Згідно оновлених рекомендацій Консультативного комітету з практики імунізацій щодо вакцинації проти вірусу папіломи у дорослих, 2019 (Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices)¹⁰ вакцинація проти ВПЛ є найефективнішою, якщо вона проводиться до інфікування будь-яким типом ВПЛ, у ранньому підлітковому віці. Оскільки інфікування ВПЛ зазвичай

⁷ Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9219-241-268>

⁸ <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>

⁹ https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/Arhiv_u/13/Arch_rpn_zb.htm

¹⁰ <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6832a3.htm>

відбувається після першої статевої активності, ефективність вакцини буде нижчою в старших вікових групах через попередні інфекції. Планова вакцинація проти ВПЛ рекомендована у віці 11 - 12 років (щеплення можна робити з 9 років). Додатково зважаючи на рекомендації ВООЗ щодо стратегії вакцинації проти ВПЛ з метою профілактики РШМ уповноважений орган приймає підхід, що використаний у досьє.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів:

Вакцина проти вірусу папіломи людини (незалежно від валентності) включена до останніх версій **Базового переліку ВООЗ 2023 року (23 версія для дорослих та 9 для дітей)**,¹¹ що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу. Відповідно до додатку 2 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, якщо заявлений досліджуваний лікарський засіб включено до останньої актуальної версії Базового переліку ВООЗ за досліджуванним показанням, пункти 8 і 9 досьє не заповнюються.

У той же час заявником надана інформація щодо результатів ефективності та безпеки заявленого ЛЗ у відповідних розділах досьє, де вивчалися:

Популяція (P, population) - дівчата віком 9 - 15 років;

Втручання (I, intervention) - Гардасил® 9, рекомбінантна 9-ти валентна вакцина проти вірусу папіломи людини (далі - 9ВВПЛ) типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Суспензія для в/м введення 0,5 мл, яку вводять в дельтоподібний м'яз плеча або передньолатеральну ділянку стегна;

Компаратор (C, comparator) - відсутність вакцинації (плацебо);

Кінцеві точки (O, outcomes) - побічні реакції, імуногенність, ВПЛ-інфекція; захворювання, пов'язані з ВПЛ, антигенні зміни, колективний імунітет, інфекція генотипу ВПЛ, РШМ, рак піхви, анальний рак, рак ротоглотки, генітальні бородавки.

Заявником повідомлено, що згідно проаналізованих клінічних даних оцінка ефективності 9ВВПЛ досліджувалась для популяції 9 - 15 років. Оскільки потреба охорони здоров'я у заявленому ЛЗ розрахована для дівчат 11 років, проте відсутні дослідження для цієї популяції саме популяція дівчат віком 9-15 років була використана в РІСО. Вибір компаратора заявник обґрунтовує тим, що в Україні щеплення від ВПЛ не включено до Календаря профілактичних щеплень, тому компаратором обрано відсутність вакцинації (плацебо), додатково заявник зауважує, що клінічні дослідження, що оцінювали ефективність Гардасил® 9 проти плацебо, були неприйнятними, оскільки вакцинація проти ВПЛ рекомендована та впроваджується в багатьох країнах для захисту від ВПЛ-інфекції та пов'язаних із нею захворювань.

¹¹ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору компаратора відповідно до рекомендацій Настанови та встановлено наступне. При виборі компаратора для вакцин рішення приймаються в контексті того, що зараз відбувається, тому найбільш релевантним порівнянням для нових вакцин, як правило є поточна практика. Наразі щеплення для профілактики папіломавірусної інфекції з метою запобігання виникненню цервікальної інтраепітеліальної неоплазії 2-3-го ступенів та РШМ, піхви, вульви, генітальних кондилом (у чоловіків та жінок) та інших захворювань, що спричиняються вірусом папіломи людини, є рекомендованим, проте не обов'язковим профілактичним щепленням відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні (наказ Міністерства охорони здоров'я України №595 від 16.09.2011 року "Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості і обігу медичних імунобіологічних препаратів")^{12,13}. Вакцинація проти ВПЛ як первинна профілактика попередження РШМ у вакцинованих осіб рекомендована Уніфікованим клінічними протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки", затвердженого наказом МОЗ України від 02.04.2014 №236¹⁴. Варто зауважити, що на момент підготовки даного висновку крім заявленого ЛЗ в Україні зареєстровані ще 2 вакцини проти ВПЛ (Церварікс - вакцина для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 16 та 18 та Гардасил - вакцина проти ВПЛ (типів 6,11,16,18) квадριвалентна рекомбінантна), проте вони не закуповуються закладами та установами охорони здоров'я, що фінансуються з державного та місцевих бюджетів. Зважаючи на вищевикладене, вибір компаратором відсутність вакцинації в даних умовах є прийнятним.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

Головною метою пошукової стратегії у досьє були прямі порівняльні клінічні дослідження застосування 9вВПЛ вакцини порівняно з плацебо або клінічні дослідження зі спостереженням без використання плацебо за участі дівчаток. Як зазначено при описі пошукової стратегії у випадку, якщо такі дослідження знайдені не будуть, до результатів пошукової стратегії будуть відібрані клінічні дослідження, які оцінювали застосування 9вВПЛ вакцини за участі дівчаток. У результаті пошуку клінічних досліджень застосування вакцини Гардасил® 9 заявником було знайдено 429 публікацій в базі PubMed і 141 стаття в базі Cochrane, з них клінічних досліджень і РКД відповідно 402 і 116. Під час проведення детального аналізу заявником було виключено 349 повторів, а також 163 публікації, які не відповідали сфері дослідження за принципом PICO. На другому етапі відбору досліджень відібрані 7 публікацій були піддані детальному аналізу щодо відповідності сфері дослідження за принципом PICO

¹² <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#n24>

¹³ <https://moz.gov.ua/article/health/nacionalnij-kalendar-profilaktichnih-sheplen-perevirte-chi-vakcinovana-ditina-vid-nebezpechnih-zahvorjuvan>

¹⁴ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_236ykpmd_rshm.pdf

та в кінцевому результаті заявником до клінічного аналізу ефективності застосування вакцини Гардасил® 9 у дівчат віком 9–15 років було включено дані дослідження V503-002 (NCT00943722), що описано у публікації Olsson et al., 2020¹⁵.

Метою клінічного випробування фази III для V503-002 (NCT00943722) були вивчення імуногенності, переносимості та демонстрація узгодженості партій виробництва полівалентної вакцини проти вірусу папіломи людини (9вВПЛ) у дітей та підлітків обох статей (від 9 до 15 років) у порівнянні з молодими жінками (від 16 до 26 років).

Дане дослідження було багатоцентровим, рандомізованим, відкритим з паралельними групами (1 група включала дівчаток 9-15 років, які отримували лот 1 вакцини 9вВПЛ, 2 група - дівчаток 9-15 років, які отримували лот 2 вакцини 9вВПЛ, 3 група - дівчаток 9-15 років, які отримували лот 3 вакцини 9вВПЛ, 4 група - хлопчики 9-15 років, які отримували лот 1 вакцини 9вВПЛ, 5 група - жінки 16-26 років, які отримували лот 1 вакцини 9вВПЛ). Всі учасники дослідження отримали три дози вакцини 9вВПЛ у 1-й день, 2-й місяць і 6-й місяць. Молоді жінки припинили участь у дослідженні через 12 місяців, однак дівчата та хлопчики 9 -15 років, продовжували брати участь у дослідженні V503-002 EXT1 для оцінки імуногенності та безпеки 9вВПЛ до 36 місяця. В подальшому дівчата (від 9 до 15 років, N=971) та хлопці (від 9 до 15 років, N=301), які дали інформовану згоду, продовжили брати участь у довготривалому розширеному відкритому дослідженні V503-002 EXT2 (NCT00943722) фази III для оцінки імуногенності, ефективності та безпеки вакцини 9вВПЛ до 126 місяця. Саме результати довготривалого розширеного відкритого дослідження V503-002 EXT2 (NCT00943722) описані у публікації Olsson et al., 2020.

У досє (публікація Olsson et al., 2020) надані проміжні результати довготривалого дослідження V503-002 EXT2 через 8 років після застосування третьої дози вакцини (медіана 7,6 років).

Первинною кінцевою точкою була оцінка імунної відповіді на 9вВПЛ впродовж 126 місяців (через 10 років після введення третьої дози). Оцінка імуногенності проводилась для визначення середнього геометричного титру (далі - GMT) антитіл за допомогою конкурентного імунологічного аналізу Lumiplex (далі - cLIA), одиниці вимірювання мілі - Мерк (mMU/ml).

Довгострокову ефективність вакцини оцінювали за двома **вторинними кінцевими точками**:

1. Комбінована: персистуюча інфекція, пов'язана з ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58, тривалістю ≥ 6 місяців та інтраепітеліальна неоплазія шийки матки (CIN), аденокарцинома in situ (AIS), інтраепітеліальна неоплазія

¹⁵ Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, Pitisuttithum P, Ulied A, Varman M, Van Damme P, Moreira ED Jr, Ferris D, Block S, Bautista O, Gallagher N, McCauley J, Luxembourg A. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up. Papillomavirus Res. 2020 Dec;10:100203. doi: 10.1016/j.pvr.2020.100203. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32659510; PMCID: PMC7396911.

вульви (VIN), вагінальна інтраепітеліальна неоплазія (VaIN), генітальні бородавки та рак шийки матки/вагіни/вульви у жінок-учасниць.

2. Комбінована: 6-місячна персистуюча інфекція, пов'язана з ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 та інтраепітеліальна неоплазія статевого члена, генітальні бородавки та рак статевого члена/промежини/перианальний рак у чоловіків-учасників.

Результати первинної кінцевої точки: імуногенність оцінювали на 66-му і 90-му місяцях дослідження. Середній титр антитіл досяг піку на 7-му місяці, після чого йшло виражене зниження між 7-м і 12-м місяцями з подальшим незначним зниженням між 12-м і 90-м місяцями. Ця тенденція узгоджується з профілем імуногенності, що спостерігався в дослідженні ефективності вакцини 9вВПЛ у молодих жінок віком 16–26 років до 60-го місяця (5-й рік) після першої дози вакцини (публікація *Huh WK et al. 2017*)¹⁶. Оскільки в цьому дослідженні була встановлена ефективність 9вВПЛ у молодих жінок, ці результати свідчать про те, що реакція антитіл проти ВПЛ, спричинена вакциною у дівчаток і хлопчиків, може бути достатньою для індукції високого рівня захисної ефективності.

Результати вторинної кінцевої точки: аналіз ефективності показав 14 випадків 6-місячної персистуючої інфекції, один випадок CIN I (легкого ступеня) і жодного випадку захворювання шийки матки високого ступеня, кондилом, вульварної інтраепітеліальної неоплазії, вагінальної інтраепітеліальної неоплазії, раку вульви, вагінального раку, пов'язаного з типами ВПЛ. Показники захворюваності на 6 - місячну та 12 - місячну персистуючі інфекції, пов'язані із ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 становили відповідно 49,2 та 24,5 на 10 000 пацієнто - років.

Результати частоти персистуючої інфекції та захворювань, пов'язані з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (через 8 років спостереження) у вакцинованих учасників (популяція PPE — ефективність за протоколом, тобто популяція, що включала пацієнтів, які були серонегативними за сЛІА щодо відповідного типу ВПЛ під час вакцинації 9вВПЛ 1 дозою, отримали всі 3 дози вакцини протягом 1 року, не мали інших порушень протоколу, які могли б перешкодити оцінці імунної відповіді) представлено у таблиці 1.

Таблиця 1. Результати частоти персистуючої інфекції та захворювань, пов'язані з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (через 8 років після введення 3х доз)

	Дівчата 9 - 15 років (N=971)		
	Випадок/N	Спостереження пацієнто - років*	Частота виникнення на 10 000 пацієнто - років (95%CI)

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886907/>

Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, 22.12.2023

ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 асоційована 6 - ти місячна персистуюча інфекція або захворювання**	14/856	2843,8	49,2 (26,9- 82,6)
ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 асоційована 6 - ти місячна персистуюча інфекція***	14/856	2843,8	49,2 (26,9- 82,6)
За типом ВПЛ			
ВПЛ 6,11,16,18	13/854	2842,2	45,7 (24,4 - 78,2)
ВПЛ 6	1/831	2784,8	3,6 (0,1 - 20)
ВПЛ 11	0/832	2789,2	0 (0,0 - 13,2)
ВПЛ 16	11/843	2805,2	39,2 (19,6 - 70,2)
ВПЛ 18	1/851	2847,1	3,5 (0,1 - 19,6)
ВПЛ 31,33,45,52,58	1/856	2862,3	3,5 (0,1 - 19,6)
ВПЛ 31	0/839	2804,7	0 (0 - 13,2)
ВПЛ 33	1/850	2847,6	3,5 (0,1 - 19,6)
ВПЛ 45	0/855	2863,7	0 (0 - 12,9)
ВПЛ 52	0/854	2859	0 (0 - 12,9)
ВПЛ 58	0/847	2837,8	0 (0 - 13)
ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 асоційована 12 - ти місячна персистуюча інфекція	7/856	2851,4	24,5 (9,9 - 50,6)
За типом ВПЛ			
ВПЛ 6,11,16,18	6/854	2849,7	21,1 (7,7 - 45,8)
ВПЛ 6	1/832	2787,8	3,6 (0,1 - 20)
ВПЛ 11	0/832	2789,2	0 (0 - 13,2)
ВПЛ 16	4/844	2817,2	14,2 (3,9 - 36,4)
ВПЛ 18	1/851	2847,1	3,5 (0,1 - 19,6)
ВПЛ 31,33,45,52,58	1/856	2862,3	3,5 (0,1 - 19,5)
ВПЛ 31	0/839	2804,7	0 (0 - 13,2)
ВПЛ 33	1/850	2847,6	3,5 (0,1 - 19,6)

ВПЛ 45	0/855	2863,7	0 (0 - 12,9)
ВПЛ 52	0/854	2859	0 (0 - 12,9)
ВПЛ 58	0/847	2837,8	0 (0 - 13)
ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 пов'язані захворювання	1/856	2865	3,5 (0,1 - 19,4)
CIN I	1/856	2865	3,5 (0,1 - 19,4)
CIN II або CIN III	0/856	2865,9	0 (0 - 12,9)
AIS	0/856	2865,9	0 (0 - 12,9)
Рак шийки матки	0/856	2865,9	0 (0 - 12,9)
Кондиломи	0/856	2865,9	0 (0 - 12,9)
VIN	0/856	2865,9	0 (0 - 12,9)
VaIN	0/856	2865,9	0 (0 - 12,9)

* Для кожного учасника пацієнто-роки спостереження розраховувалися, починаючи з початку дослідження V503-002 EХТ2 (тобто відвідування 42-го місяця) або дати, коли учасник досяг 16 років, залежно від того, що настало пізніше;

** У жінок термін “захворювання” включає кондиломи, CIN (I ст. - ураження $\frac{1}{3}$ усієї товщини епітелію, II ст. - ураження від $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ епітеліального шару, III ст. - ураження всієї товщини епітеліального шару), AIS, VIN, VaIN та рак шийки матки/вульви/вагінальний рак;

*** Випадок персистуючої інфекції протягом 6 місяців — це учасник, у якого виявлено ≥ 1 загального гена того самого типу ВПЛ у аналізі полімеразної ланцюгової реакції (далі - ПЛР) HPV 35/39/51/56/59 у двох або більше мазках із цервіко-вагінальних/зовнішніх статевих органів, біопсії, або зразки остаточної терапії, отримані під час двох або більше послідовних візитів з інтервалом щонайменше 6 місяців (± 1 місяць).

У досьє оцінка методологічної якості дослідження Olsson et al., 2020 була проведена за шкалою Джадад. Проведена методологічна оцінка клінічного дослідження Olsson et al., 2020 за 5-бальною шкалою Джадад виявила його середню якість (3 бала із 5) та, відповідно, середній рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

Під час проведення державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) заявленого ЛЗ уповноваженим органом було проведено верифікацію даних, представлених у клінічному розділі досьє та додатково проаналізовано дослідження V503-002 EХТ2, що описане в публікації Olsson et al., 2020.

У дослідження V503-002 було включено 1935 дівчаток 9-15 років, 669 хлопчиків 9-15 років та 470 жінок 16-26 років, а у подальше розширене дослідження V503-002 EХТ2 було включено 1272 (дівчатка, $n = 971$; хлопчики, $n = 301$), які отримали три дози вакцини 9вВПЛ. Більшість дівчат у дослідженні V503-002 EХТ2 були віком 9-12 років - 653 дівчинки (67,3%), віком 13 - 15 - 318

(32,7%), при цьому середній вік дівчат, які брали участь у дослідженні V503-002 EХТ2 становив 11 років.

У дослідженні V503-002 EХТ2 групи контролю не було, а оцінка імуногенності та ефективності вакцини 9вВПЛ до 126 місяців у дівчаток та хлопчиків віком від 9 до 15 років проводилась шляхом забору зразків крові, збору статевого анамнезу, огляду статевих органів, мазків із статевих органів, цервікальних цитологічних тестів, за необхідності кольпоскопії, біопсії.

На момент подачі досьє, були доступні та заявником надані проміжні результати імуногенності та ефективності через 8 років спостереження після 3 дози вакцини. Проте станом на дату підготовки висновку опубліковано результати дослідження V503-002 EХТ2 через 10 років після останньої дози вакцини (публікація Restrepo et al., 2023)¹⁷. Результати GMT (середнього геометричного титру) і показники серопозитивності станом на 1 день, 7 місяць та 126 місяць за вакцинним типом ВПЛ на основі сLІА (імунологічного аналізу Luminex) через 10 років спостереження (популяція РРІ - популяція імуногенності за протоколом*) представлено у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати GMT і показники серопозитивності

Дівчата 9 - 15 років (N=971)			
сLІА	Місяць	Кількість (n)	GMTs, mMU/ml (95%CI)
HPV 6	День 1	863	<16 (<16 - <16)
	Місяць 7	863	1676.0 (1579.5 - 1778.3)
	Місяць 126	341	122.3 (111.1 - 134.7)
HPV 11	День 1	863	<6 (<6 - <6)
	Місяць 7	863	1242.4 (1171.6 - 1317.5)
	Місяць 126	332	80.2 (72.5 - 88.8)
HPV 16	День 1	876	<12 (<12 - <12)
	Місяць 7	876	7121.3 (6734.2 - 7530.5)
	Місяць 126	338	403.0 (357.3 - 454.5)
HPV 18	День 1	883	<8 (<8 - <8)
	Місяць 7	883	2098.9 (1963.1 - 2244.1)
	Місяць 126	347	128.1 (116.7 - 140.7)
HPV 31	День 1	869	<4 (<4 - <4)
	Місяць 7	869	1906.3 (1788.4 - 2031.9)
	Місяць 126	343	

¹⁷ Jaime Restrepo, Teobaldo Herrera, Rudiwilai Samakoses, Julio C. Reina, Punnee Pitisuttithum, Angels Uljed, Linda-Gail Bekker, Edson D. Moreira, Sven-Eric Olsson, Stan L. Block, Luciano S. Hammes, Fabio Laginha, Alex Ferenczy, Robert Kurman, Brigitte M. Ronnett, Mark Stoler, Oliver Bautista, Nancy E. Gallagher, Gino Salituro, Min Ye, Alain Luxembourg. Ten-Year Follow-up of 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Immunogenicity, Effectiveness, and Safety. PEDIATRICS Oct 2023\$ 152; 4: e2022060993. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060993> <https://publications.aap.org/pediatrics/article/152/4/e2022060993/193886/Ten-Year-Follow-up-of-9-Valent-Human?autologincheck=redirected>

Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, 22.12.2023

			108.9 (97.6 - 121.6)
HPV 33	День 1	880	<4 (<4 - <4)
	Місяць 7	880	933.6 (882.5 - 987.7)
	Місяць 126	344	59.2 (53.7 - 65.2)
HPV 45	День 1	886	<3 (<3 - <3)
	Місяць 7	886	772.0 (718.8 - 829.2)
	Місяць 126	325	41.2(37.7- 47.1)
HPV 52	День 1	885	<3 (<3 - <3)
	Місяць 7	885	953.3 (897.7 - 1012.3)
	Місяць 126	348	55.3 (50.5 -60.6)
HPV 58	День 1	878	<4 (<4 - <4)
	Місяць 7	878	1239.7 (1169.1 - 1314.6)
	Місяць 126	342	76.5 (69.2 - 84.6)

*Популяція імуногенності за протоколом (PPI) включала всіх пацієнтів, хто отримав 3 дози у відповідні терміни, були серонегативними за cLIA до відповідного типу ВПЛ на 1 день, серологічний результат 7 - го місяця був отриманий у відповідні терміни (протягом 21-49 днів після 3 дози), не мали інших порушень протоколу, які могли б перешкодити оцінці імунної відповіді.

Отже, у дівчат 9-15 років після введення 3 дози вакцини 9вВПЛ на 1 день (шостий місяць дослідження) концентрація антитіл збільшується та стає найвищою через 4 тижні після третьої дози (на 7 місяць дослідження), рівень антитіл поступово знижується, проте зберігається до 126 місяця спостереження.

Результати захворюваності на персистуючу інфекцію та захворювання пов'язані з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 серед осіб жіночої статі дослідження V503-002 EXT2 (популяція PPE*) через 10 років спостереження, наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Результати захворюваності на персистуючу інфекцію та захворювання пов'язані з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (через 10 років)

	Дівчата 9 -15 років (N=971)		
	Випадок/N	Спостережен ня пацієнто - років*	Частота виникнення на 10 000 пацієнто - років (95%CI)
ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 асоційована 6 - ти місячна	24/872	4579.6	52.4 (33.6- 78.0)

Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, 22.12.2023

<i>персистуюча інфекція або захворювання**</i>			
<i>ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 асоційована 6 - ти місячна персистуюча інфекція***</i>	<i>24/872</i>	<i>4579.6</i>	<i>52.4 (33.6- 78.0)</i>
<i>За типом ВПЛ</i>			
<i>ВПЛ 6,11,16,18</i>	<i>22/870</i>	<i>4580.4</i>	<i>48.0 (30.1 - 72.7)</i>
<i>ВПЛ 6</i>	<i>4/847</i>	<i>4520.4</i>	<i>8.8 (2.4 - 22.7)</i>
<i>ВПЛ 11</i>	<i>0/847</i>	<i>4530.1</i>	<i>0 (0,0 - 8.1)</i>
<i>ВПЛ 16</i>	<i>17/860</i>	<i>4541,3</i>	<i>37,4 (21,8–59,9)</i>
<i>ВПЛ 18</i>	<i>1/867</i>	<i>4627,2</i>	<i>2,2 (0,1–12,0)</i>
<i>ВПЛ 31,33,45,52,58</i>	<i>2/872</i>	<i>4649,5</i>	<i>4,3 (0,5–15,5)</i>
<i>ВПЛ 31</i>	<i>0/855</i>	<i>4657,1</i>	<i>0,0 (0,0–8,1)</i>
<i>ВПЛ 33</i>	<i>1/866</i>	<i>4625,7</i>	<i>2,2 (0,1–12,0)</i>
<i>ВПЛ 45</i>	<i>0/871</i>	<i>4652,5</i>	<i>0,0 (0,0–7,9)</i>
<i>ВПЛ 52</i>	<i>0/870</i>	<i>4645,5</i>	<i>0,0 (0,0–7,9)</i>
<i>ВПЛ 58</i>	<i>1/863</i>	<i>4611,5</i>	<i>2,2 (0,1–12,1)</i>
<i>ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 асоційована 12 - ти місячна персистуюча інфекція</i>	<i>9/872</i>	<i>4621,1</i>	<i>19,5 (8,9–37,0)</i>
<i>За типом ВПЛ</i>			
<i>ВПЛ 6,11,16,18</i>	<i>8/870</i>	<i>4619,9</i>	<i>17,3 (7,5–34,1)</i>
<i>ВПЛ 6</i>	<i>2/847</i>	<i>4524,4</i>	<i>4,4 (0,5–16,0)</i>
<i>ВПЛ 11</i>	<i>0/847</i>	<i>4530,1</i>	<i>0,0 (0,0–8,1)</i>
<i>ВПЛ 16</i>	<i>5/860</i>	<i>4576,8</i>	<i>10,9 (3,5–25,5)</i>
<i>ВПЛ 18</i>	<i>1/867</i>	<i>4627,2</i>	<i>2,2 (0,1–12,0)</i>
<i>ВПЛ 31,33,45,52,58</i>	<i>1/872</i>	<i>4651,4</i>	<i>2,1 (0,1–12,0)</i>
<i>ВПЛ 31</i>	<i>0/855</i>	<i>4567,1</i>	<i>0,0 (0,0–8,1)</i>
<i>ВПЛ 33</i>	<i>1/866</i>	<i>4625,7</i>	<i>2,2 (0,1–12,0)</i>
<i>ВПЛ 45</i>	<i>0/871</i>	<i>4652,5</i>	<i>0,0 (0,0–7,9)</i>

Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, 22.12.2023

ВПЛ 52	0/870	4645,5	0,0 (0,0–7,9)
ВПЛ 58	0/863	4613,5	0,0 (0,0–8,0)
ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 пов'язані захворювання	1/866	4576,1	2,2 (0,1–12,2)
CIN 1	1/866	4573,9	2,2 (0,1–12,2)
CIN 2 або CIN 3	0/866	4577,5	0,0 (0,0–8,1)
AIS	0/866	4577,5	0,0 (0,0–8,1)
Рак шийки матки	0/866	4577,5	0,0 (0,0–8,1)
Кондиломи	0/866	4577,5	0,0 (0,0–8,1)
VIN	0/866	4577,5	0,0 (0,0–8,1)
VaIN	0/866	4577,5	0,0 (0,0–8,1)

* Популяції ефективності за протоколом (PPE) включала учасників, які були серонегативними (за сЛІА) щодо відповідного типу(ів) ВПЛ під час вакцинації 9вВПЛ дози 1 (або серонегативні щодо ВПЛ 6 та ВПЛ 11 для аналізів відповідних кінцевих точок, пов'язаних з ВПЛ 6 та ВПЛ 11), отримали всі 3 дози вакцини 9вВПЛ протягом 1 року та не мали інших порушень протоколу, які могли б перешкодити оцінці ефективності вакцини.

Таким чином результати ефективності вакцини 9вВПЛ, що представлені у публікації десятирічного спостереження, доповнюють наведені заявником результати ефективності впродовж періоду спостереження 8 років після застосування 3 доз вакцини 9вВПЛ (медіана 7,6 років). Через 10 років спостереження ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 асоційована 6 - ти місячна персистуюча інфекція або захворювання зустрічались у 24 дівчат із 872, частота виникнення на 10 000 пацієнто - років становить 52,4 (95% СІ від 33,6 до 78,0). Один випадок цервікальної інтраепітеліальної неоплазії легкого ступеня серед 866 дівчат - учасниць, які брали участь у аналізі, діагностовано на 84 - му місяці спостереження за допомогою ПЛР на наявність ВПЛ і виявлено позитивні реакції на ВПЛ 16,39,59 типів, частота виникнення на 10 000 пацієнто - років становить 2,2 (95% СІ від 0,1 до 12,2). Відсутні зареєстровані випадки розвитку CIN II та CIN III, AIS, VIN, VaIN, раку шийки матки.

Уповноваженим органом оцінка методологічної якості дослідження, що описане в публікації Olsson et al., 2020, не проводилась, оскільки листом оцінки для проведення фахової експертизи державної ОМГ (Додаток 2 Настанови) не передбачена оцінка досліджень із відсутністю групи порівняння.

Уповноважений орган звертає увагу, що державна ОМТ передбачає аналіз порівняльної ефективності (результативності), безпеки, економічної доцільності (ефективності витрат та аналізу впливу на бюджет) медичної технології порівняно з обраним компаратором та порівняльна ефективність (результативність) медичних технологій включає у себе доказові дані, які дають змогу порівняти результати застосування альтернативних медичних технологій для підвищення рівня надання медичної допомоги.

У клінічному розділі досьє надані лише результати імуногенності, ефективності 9вВПЛ після введення 3 доз дівчаткам віком від 9 до 15 років протягом 126 місяців спостереження, при цьому дані порівняльної ефективності 9вВПЛ із визначеним у клінічному розділі досьє компаратором (відсутність вакцинації) не представлені.

У фармакоекономічному розділі досьє вказано, що в якості вхідних параметрів ефективності вакцинації для запобігання РШМ, піхви, вульви, анального каналу і пов'язані з ними передракові ураження, генітальні кондиломи у динамічній трансмісійній моделі використовувались дані досліджень 9вВПЛ та 4вВПЛ.

Інформація щодо результатів аналізу безпеки, що надана в досьє

Заявником зауважено, що згідно з рекомендаціями Настанови у випадку включення заявленого досліджуваного лікарського засобу до останньої актуальної версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за досліджуваними показаннями, пункт 9 (тобто розділ з описом порівняльної безпеки) не заповнюється. Так як ВПЛ вакцини включена до 22 версії Базового переліку ВООЗ для дорослих та 8 версії для дітей у пункті 9 досьє надані лише додаткові матеріали стосовно безпеки вакцини Гардасил® 9.

У канадських рекомендаціях по застосуванню вакцини проти ВПЛ наголошується, що згідно з попередніми клінічними дослідженнями за участі >15 000 суб'єктів, які отримували 4вВПЛ, і 12 000 осіб, які отримували 2вВПЛ, найпоширенішими ПР були: біль у місці ін'єкції (82–92 %), набряк (24–44 %) або почервоніння в місці ін'єкції (24–48 %). У більш як 94 % пацієнтів, які отримали вакцину проти ВПЛ, реакції були легкими або помірними за інтенсивністю, зникали впродовж кількох днів і не перешкоджали завершенню календаря імунізації. Профіль безпеки 9вВПЛ був порівняним з таким у 4вВПЛ, хоча реакції у місці ін'єкції від легкої до помірної інтенсивності частіше спостерігають після введення вакцини 9вВПЛ.

З моменту ліцензування по всьому світу було розповсюджено сотні мільйонів доз вакцини проти ВПЛ. Дані систем звітності з нагляду за безпекою після отримання ліцензії постійно віддзеркалювали дані щодо отримання ліцензії, причому ПР, про які найчастіше повідомляли після імунізації (англ. adverse events following immunisation або AEFI), були реакції у місці вакцинації та біль у м'язах.

Після імунізації проти ВПЛ серйозні побічні реакції (далі - ПР) виникають рідко і у більшості випадків недостатньо даних для визначення причинно-наслідкового зв'язку. Клінічні дослідження не виявили збільшення кількості або типу серйозних ПР у реципієнтів вакцини проти ВПЛ порівняно з тими, хто отримував плацебо. Після щеплення вакциною проти ВПЛ може виникнути анафілаксія, але надзвичайно рідко. Також після вакцинації можливе синкопе, яке найчастіше зустрічається серед підлітків і молодих людей.

Також заявник зазначає, що профіль безпеки вакцини проти ВПЛ був переглянутий Глобальним консультативним комітетом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з безпеки вакцин та Інститутом медицини Національної академії наук США (The National Academy of Medicine, далі - NAM). Згідно з оглядом NAM, на цей час не було опублікованих доказів на підтримку зв'язку між вакциною проти ВПЛ і будь-яким із таких станів, як синдром Гійєна – Барре, поперечний мієліт, гострий розсіяний енцефаломієліт, розсіяний склероз, плечовий неврит, хронічна запальна дисемінована полінейропатія, бічний аміотрофічний склероз, зоровий нейромієліт, панкреатит, мишуца артралгія або тромбоемболічні явища. Також немає жодних доказів на підтримку зв'язку із синдромами хронічного регіонарного болю і постуральної ортостатичної тахікардії. Летальні випадки після вакцинації проти ВПЛ, які спостерігали у попередніх ліцензійних дослідженнях, траплялись не частіше, ніж у групах плацебо. Хоча постмаркетингові звіти про АЕФІ включали летальні випадки, їх рівень не перевищував того, що можна очікувати випадково.

Для оцінки ПР був проаналізований періодично оновлюваний звіт щодо ПР (англ. Periodic Safety Update Report або PSUR) з 10.06.2022 по 09.12.2022 р., інформація якого є конфіденційною. Загалом, раніше встановлений сприятливий профіль користі та ризику для вакцини 9вВПЛ для її схвалених показань був повторно підтверджений даними щодо ефективності та безпеки, які стали доступними впродовж цього звітного періоду PSUR.

Уповноваженим органом також проаналізовано результати профілю безпеки вакцини 9вВПЛ, що представлені у дослідженні V503-002 EXT2 (Olsson et al., 2020). Під час дослідження не спостерігалось жодних серйозних ПР, пов'язаних із вакциною чи процедурою, та жоден учасник не помер протягом 8-річного періоду спостереження. Протягом 10 років спостереження (публікація Restrepo et al., 2023) після вакцинації не було повідомлено жодних серйозних ПР, пов'язаних із вакциною чи процедурою, один учасник помер внаслідок дисемінованого туберкульозу через 8,6 років після дози 3 (не вважається пов'язаним з вакциною).

Вакцина проти вірусу папіломи людини включена до останньої 23 версії та 9 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023¹⁸.

¹⁸ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

Позиція ВООЗ щодо вакцинації проти ВПЛ полягає у тому, що пріоритетною метою імунізації проти ВПЛ є профілактика раку шийки матки, на який припадає 82% усіх видів раку, пов'язаних з ВПЛ. Глобальна стратегія ВООЗ щодо прискорення ліквідації раку шийки матки як проблеми громадського здоров'я на 2020 рік рекомендує включити вакцини проти ВПЛ у всі національні програми імунізації та має охопити 90% усіх дівчат віком до 15 років до 2030 року. Імунізацію дівчат для профілактики раку шийки матки найкраще проводити до того, як вони стануть сексуально активними. Ліцензовані на даний момент двовалентна, чотирьохвалентна та дев'ятивалентна вакцини мають гарні профілі безпеки, високу ефективність та відповідають стандартам імунобрідінгу (англ.immunobridging)¹⁹.

Контроль раку шийки матки: комплексний підхід²⁰

Глобальна стратегія щодо усунення раку шийки матки як проблеми громадського здоров'я, прийнята Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у 2020 році, рекомендує комплексний підхід до профілактики та боротьби з раком шийки матки. Рекомендовані дії включають втручання протягом усього життя.

Для дівчат віком від 9 до 14 років: вакцинація проти ВПЛ.

На додаток до вакцинації комплексна стратегія профілактики раку шийки матки повинна включати інформування про сексуальне та репродуктивне здоров'я, використання презервативів, чоловіче обрізання, якщо це доречно, припинення вживання тютюну.

Для профілактики раку шийки матки в якості первинної цільової групи для вакцинації проти ВПЛ ВООЗ рекомендує саме дівчат віком 9 -14 років, до початку сексуального життя. Програми з імунізації проти ВПЛ повинні надавати пріоритет високому охопленню з моменту їх впровадження. Досягнення понад 80% охоплення дівчаток знижує ризик інфікування ВПЛ для хлопчиків. Вакцинацію вторинних цільових груп населення, наприклад, жінок віком ≥ 15 років, хлопчиків, чоловіків старшого віку та чоловіків, які мали секс з чоловіками, рекомендовано, лише якщо це можливо та доступно, та не зменшує ресурси від вакцинації основної цільової групи населення або ефективних програм скринінгу раку шийки матки.²¹

На момент написання висновку стратегічна консультативна група експертів ВООЗ з імунізації (SAGE)²² рекомендує оновити схеми доз для вакцинації проти ВПЛ наступним чином:

- одно- або дводозова схема для дівчат віком 9 - 14 років;
- схема прийому однієї або двох доз для молодих жінок віком 15-20 років;
- дві дози з інтервалом 6 місяців для жінок старше 21 року.

Також агентством охорони здоров'я Великобританії (UK Health Security Agency) опубліковано програму вакцинації проти ВПЛ: зміни з вересня 2023

¹⁹ <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>

²⁰ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

²¹ https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization_schedules/table_1_feb_2023_english.pdf

²² [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-human-papillomavirus-(hpv)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)

року²³, де вказано, що з 1 вересня 2023 року програма вакцинації проти ВПЛ зміниться з 2 доз на одну дозу вакцини проти ВПЛ для підлітків та для чоловіків, які мали секс з чоловіками віком до 25 років. Це пояснюється тим, що Об'єднаний комітет з вакцинації та імунізації (JCVI) повідомив, що одна доза вакцини проти ВПЛ виявилась такою ж ефективною, як і 2 дози, для захисту від ВПЛ інфекції.²⁴

Для тих дітей, які отримали право на програму вакцинації проти ВПЛ у 2022-2023 навчальному році, застосовується наступне:

1. Ті, хто розпочав свій графік вакцинації проти ВПЛ і вже отримав одну дозу вакцини, вважатимуться повністю вакцинованими.

2. Ті, хто ще не робив щеплення проти ВПЛ, матимуть право отримати одну дозу вакцини проти ВПЛ.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України вакцина проти ВПЛ не включена до чинного **15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 р. № 1102)²⁵.

У реєстрі медико - технологічних документів із стандартизації медичної допомоги наявний **Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки”** (наказ МОЗ України від 02.04.2014 №236)²⁶. Вакцинація проти ВПЛ як первинна профілактика рекомендована для попередження РШМ у вакцинованих осіб.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн

1. Рак шийки матки: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2017. (Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)²⁷

Постмаркетингові звіти країн з впровадженими програмами вакцинації проти ВПЛ свідчать про те, вакцинація проти ВПЛ має сприятливий ефект на популяційному рівні вже через 3 роки після запровадження програми вакцинації проти ВПЛ, включаючи зниження частоти аномалій шийки матки високого ступеня, поширеність вакцинних типів ВПЛ та захворюваність на генітальні бородавки. Профілактичне застосування вакцини проти ВПЛ може ефективно запобігати інфікуванню та захворюванням, що пов'язані з типами ВПЛ- вакцини. Очікується, що вакцинація запобігає >70 % випадків РШМ.

2. Оновлення рекомендацій щодо вакцинації проти вірусу папіломи людини 2020: адаптація рекомендацій Американського онкологічного

²³ <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter>

²⁴ <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>

²⁵ <https://www.dec.gov.ua/news/v-ukrayini-zatverdzheno-15-vypusk-derzhavnogo-formulyaru-likarskyh-zasobiv/>

²⁶ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_236ykpmd_rshm.pdf

²⁷ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42148-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/fulltext)

товариства (Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society (ACS) guideline adaptation)²⁸

Рекомендації консультативного комітету з практики імунізації (Advisory Committee on Immunization Practices, далі - ACIP), їх адаптація та обґрунтування Американського онкологічного товариства (ACS):

1. ACIP: вакцинація проти ВПЛ зазвичай рекомендована у віці 11 або 12 років, щеплення можна робити з 9 років.

Кваліфікаційна заява ACS: очікується, що планова вакцинація проти ВПЛ у віці від 9 до 12 років дозволить досягти вищих показників своєчасної вакцинації, що призведе до збільшення кількості запобігання раку. Постачальникам медичних послуг рекомендується починати пропонувати серію вакцин проти ВПЛ у віці 9 або 10 років.

2. ACIP: “наздоганяюча вакцинація” проти ВПЛ рекомендована всім особам віком до 26 років, які не вакциновані належним чином.

Кваліфікаційна заява ACS: постачальники повинні інформувати осіб віком від 22 до 26 років, які раніше не були вакциновані або які не завершили серію щеплень, що вакцинація в старшому віці є менш ефективною для зниження ризику раку.

ACIP: повторна вакцинація проти ВПЛ не рекомендована всім дорослим старше 26 років. Натомість деяким дорослим віком від 27 до 45 років, які не вакциновані належним чином, рекомендується приймати спільне клінічне рішення щодо вакцинації проти ВПЛ. Вакцини проти ВПЛ не ліцензовані для використання у дорослих старше 45 років

ACS не підтримує рекомендації щодо спільного прийняття клінічних рішень для дорослих віком від 27 до 45 років через низьку ефективність і низький потенціал профілактики раку вакцинації в цій віковій групі, тягар прийняття рішень для пацієнтів і клініцистів, а також відсутність вказівок щодо відбору осіб, які можуть отримати користь.

3. Вакцинація проти вірусу папіломи людини. Висновок робочої групи експертів Комітету з питань імунізації підлітків, інфекційних захворювань та готовності громадської охорони здоров'я, 2020 (Committee on Adolescent Health Care Immunization, Infection Disease, and Public Health Preparedness Expert Work group. Human Papillomavirus Vaccination)²⁹

Рекомендації та висновки Американського коледжу акушерів та гінекологів (ACOG):

- Консультативний комітет з практики імунізації та ACOG рекомендують планову вакцинацію проти ВПЛ для дівчаток і хлопчиків у цільовому віці 11–12 років (але її можна робити з 9 років) у рамках платформи імунізації підлітків.

- Акушери-гінекологи та інші медичні працівники повинні наполегливо рекомендувати вакцинацію проти ВПЛ відповідним пацієнтам і наголошувати на перевагах і безпеці вакцини проти ВПЛ.

²⁸ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21616>

²⁹ https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2020/08000/human_papillomavirus_vaccination__acog_committee.48.aspx

- Акушер-гінеколог повинен оцінити та вакцинувати дівчат-підлітків і молодих жінок вакциною проти ВПЛ віком від 13 до 26 років, незалежно від сексуальної активності, попереднього контакту з ВПЛ або сексуальної орієнтації, якщо вони не були щеплені в цільовий вік 11-12 років.

- Акушери-гінекологи та інші медичні працівники повинні інформувати батьків про прийняття рішення щодо вакцинації своїх дочок і синів.

- Для деяких жінок віком 27–45 років, які раніше не були щеплені, акушери-гінекологи та інші медичні працівники можуть прийняти спільне клінічне рішення щодо вакцинації проти ВПЛ, враховуючи ризик інфікування пацієнтки новою ВПЛ-інфекцією та те, чи може вакцина проти ВПЛ забезпечити користь.

- Американський коледж акушерів і гінекологів не рекомендує особам, які отримали квад্রивалентну вакцину проти ВПЛ, ревакцинуватись 9-валентною вакциною проти ВПЛ, включно з особами віком 27–45 років, які раніше пройшли деякі, але не всі серії вакцин, коли вони були молодші.

- Акушерам-гінекологам рекомендується зберігати та вводити вакцину проти ВПЛ у своїх кабінетах, коли це можливо.

- Вакцинація рекомендована жінкам до 26 років, навіть якщо пацієнтка пройшла тест на ДНК ВПЛ і результати позитивні.

- ДНК тест на ВПЛ перед вакцинацією не рекомендується.

- Під час вагітності вакцинація проти ВПЛ не рекомендується; однак звичайний тест на вагітність перед вакцинацією не рекомендується.

- Вакцину проти ВПЛ можна і потрібно вводити жінкам, які годують грудьми, віком до 26 років, які раніше не були щеплені.

- Дітям з історією сексуального насильства або насильства вакцину проти ВПЛ слід вводити якомога раніше, починаючи з 9 років.

4. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Анальна карцинома, Версія 2. 2023 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 1.2023)³⁰

Доступна зараз 9ВВПЛ, захищає від ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58. Передбачається, що охоплення додаткових штамів 9ВВПЛ замість квад্রивалентної вакцини попередить виникнення додаткових 464 випадки анального раку щорічно³¹. Цю вакцину порівнювали з квад্রивалентною вакциною в міжнародному рандомізованому дослідженні фази IIb - III, яке охоплювало понад 14 000 пацієнтів³². 9ВВПЛ не поступалася 4ВВПЛ за реакцією антитіл на ВПЛ типів 6, 11, 16, 18 і запобігала інфекції та захворюванням, пов'язаним з іншими вірусними штамми, включеними до складу вакцини. Розрахункова ефективність 9ВВПЛ становила 96,7 % (95 % СІ від 80,9 до 99,8) для запобігання високого ступеня шийного, вульварного або вагінального захворювання, пов'язаного із цими штамми. Консультативний комітет з практики імунізації (ACIP) рекомендує регулярне використання 9ВВПЛ у дітей

³⁰ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf

³¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4838063/>

³² https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405044?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

віком 11–12 років із захворюваннями, пов'язаними з цими штамми. АСІР рекомендує регулярне використання 9вВПЛ у дітей віком від 11 років.

При альтернативному пошуку уповноваженим органом знайдено Рекомендації Польського товариства гінекологів та акушерів, Польського товариства педіатрів, Польського товариства сімейної медицини, Польського товариства вакцинації, Польського товариства онкогінекології та Польського товариства кольпоскопії та патофізіології шийки матки профілактичної вакцинації повторної інфекції пов'язаної із вірусом папіломи людини, 2023 (Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, Polish Paediatric Society, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of Oncological Gynaecology and Polish Society of Colposcopy and Pathophysiology of the Uterine Cervix on prophylactic vaccinations against infections with human papillomaviruses in Poland)³³

- Профілактичні щеплення від ВПЛ повинні бути невід'ємною частиною комплексної профілактики РШМ у Польщі. Вакцини проти ВПЛ дозволяють знизити захворюваність на інші захворювання, етіологічно пов'язані з ВПЛ-інфекціями.

- Пріоритетною цільовою групою для вакцинації проти ВПЛ є дівчата 11-13 років.

- Наступним кроком для вакцинації є дівчата старше 13 років та хлопці 11-13 років.

- Потрібно намагатись якнайшвидше впровадити безкоштовну вакцинацію проти ВПЛ для осіб віком 11-13 років за Програмою профілактичної імунізації.

- Щеплення проти ВПЛ повинно бути остаточно реалізовано в рамках існуючих, перевірених, організаційних рішень в Програмі профілактичної імунізації, щоб охопити як можна більшу когорту людей.

- Особи старші запланованого віку для безкоштовної вакцинації згідно програми профілактичної імунізації мають бути вакциновані згідно інструкції до застосування всіх трьох схвалених вакцин.

- Надзвичайно важливий елемент реалізації вакцин проти ВПЛ є просвітницькі заходи серед цільових груп населення для щеплень та їх опікунів, для медичного персоналу та всього суспільства, які повинні проводитися як централізовано, так і регіонально/локально та індивідуально з метою максимального інформування про переваги вакцинації проти ВПЛ.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Заявником було проведено оцінку ефективності витрат вакцинації 11-річних дівчат двома дозами 9вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації (лише

³³ https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/90090

стандартний скринінг). Ефективність витрат 9вВПЛ в досьє була оцінена із застосуванням методу витрати-користь (cost-utility), у якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування 9вВПЛ. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу витрати-користь обґрунтований різницею в показниках QALY при застосуванні 9вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації за результатами моделювання.

Звертаємо увагу, що відповідно до Настанови метод фармакоекономічного аналізу завжди обирається відповідно до виявленого та виміряного результату для здоров'я. Тобто, метод фармакоекономічного аналізу обирається на етапі планування фармакоекономічного дослідження, відповідно, не може обґрунтовуватися результатами змодельованого аналізу.

Отже, враховуючи те, що вакцина проти ВПЛ включена у Базовий перелік ВООЗ 2023 року (23 версія для дорослих та 9 версія для дітей) та те, що ВООЗ підтримує рекомендацію, що вакцини проти ВПЛ мають бути включені до національних програм імунізації, що свідчить про ефективність вакцинації порівняно з її відсутністю, а одиницями вимірювання ефективності є генерична метрика здоров'я, використання методу фармакоекономічного аналізу витрати-користь є коректним.

Фармакоекономічні розрахунки методом витрати-користь базуються на динамічній трансмісійній моделі, результати якої (когортна матриця) є основою для розрахунку показників витрат, ефективності лікування та, відповідно, інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Часовий горизонт моделі становить 100 років, цикл – 1 рік. У моделі було враховано, що у перший рік буде вакциновано 60% 11-річних дівчат з подальшим щорічним 5% зростанням охоплення вакцинацією до рівня 80% у 5 році та подальших роках аналізу.

Використання заявником динамічної трансмісійної моделі обґрунтовується тим, що така модель дозволяє врахувати такі специфічні показники як статеве змішування, вплив статевої активності на перебіг захворювання тощо, а також колективний імунітет (тобто непрямий захист невакцинованих осіб вакцинованими через зменшення циркуляції вірусу). Структура динамічної трансмісійної моделі була сформульована у вигляді системи звичайних диференціальних рівнянь, що були запрограмовані та чисельно розв'язані за допомогою функції NDSolve у Mathematica® 11.2 (Wolfram Research, Champaign, IL). Динамічна трансмісійна модель складається з демографічної та епідеміологічних моделей. Демографічна модель визначає демографічні характеристики населення і описує, як змінюється вік осіб у моделі, як особи входять у модель і виходять з неї. Епідеміологічні моделі імітують передачу ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 і появу генітальних кондилом, CIN, РШМ, раку вульви, вагінального раку, раку анального каналу, що пов'язані із цими типами ВПЛ у структурованій за віком популяції. Враховуючи велику різноманітність типів ВПЛ і безліч захворювань, були створені окремі та

незалежні моделі для кожної із комбінацій типу ВПЛ/захворювання. Загалом було створено 16 моделей.

За винятком ВПЛ типів 6 і 11 (без категорії стійкої інфекції), структура моделі інфікування ВПЛ та прогресування захворювання складається з 20 станів, які відтворюються для кожного типу ВПЛ, проти якого ефективна 9ВВПЛ, і для кожної локалізації захворювання. Особа у стані «сприйнятливий (англ. susceptible)» може бути інфікована даним типом ВПЛ і перейти до стану «інфікований (англ. infectious)». Інфікована людина очищається від інфекції та переміщується до стану «одужав із сероконверсією (англ. recovered with seroconversion)» або «одужав без сероконверсії (англ. recovered without seroconversion)». Особи у станах «одужали із сероконверсією» та «одужали без сероконверсії» повертаються до стану «сприйнятливий», коли їхній імунітет слабшає. В інфікованих осіб може розвинутих захворювання та прогресувати через кілька станів здоров'я до стану «захворювання (англ. disease)». Суб'єкти із захворюванням можуть регресувати до нормального стану з інфікуванням ВПЛ або без нього. Ті, хто регресує до нормального стану з інфекцією, переходять до стану «інфікований». Модель СІН складається з 12 станів, модель РШМ – 9 станів. Структура моделі раку піхви майже така ж, як і моделі СІН і РШМ (слід зазначити, що показники скринінгу значно нижчі). Структура моделі раку вульви подібна до моделі вагінального раку (одна основна відмінність пов'язана зі скринінгом, який не включений в модель раку вульви). Структура моделі раку анального каналу подібна до моделі раку вульви. В осіб (незалежно від того, вакциновані чи ні), інфікованих ВПЛ типів 6 та 11, можуть розвинутих генітальні кондиломи та СІН легкого ступеню. У моделі разом моделюються 3 стани генітальних кондилом і СІН легкого ступеню. Для СІН легкого ступеню були використані ті самі показники скринінгу, що й у моделі РШМ. Було використане припущення, що ВПЛ типу 11 не спричиняє СІН легкого ступеню.

Епідеміологічні результати включали: розрахункову поширеність ВПЛ-інфекції, пов'язаної з ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 серед жінок; розрахункову поширеність ВПЛ-інфекції, пов'язаної з ВПЛ типів 6 та 11 серед жінок; випадки ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58, пов'язаних із СІН, РШМ і смертю через РШМ; випадки раку піхви, вульви, анального каналу, що пов'язані з ВПЛ типів 16 та 18, а також смерть від раку; випадки генітальних кондилом, пов'язаних з ВПЛ типів 6 та 11.

Отже, показники витрат та ефективності лікування розраховуються на основі даних щодо кількості пацієнтів у станах: без спричинених ВПЛ захворювань, РШМ, СІН, рак вульви, вагінальний рак, рак анального каналу, генітальні кондиломи за результатами динамічної трансмісійної моделі. У моделі було застосовано корекцію напівциклу до показників витрат і ефективності у першому циклі моделі. Показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Таким чином, модель включає кілька модулів, які можна підсумувати наступним чином:

1. характеристика популяції: демографічні показники (тобто кількість населення) і поведінка (тобто сексуальна активність через сексуальне партнерство);
2. стратегії скринінгу: рівень охоплення скринінгом, цитологічний тест і характеристики кольпоскопії (лише для РШМ і вагінального раку);
3. природний перебіг хвороби/інфекції: колективний імунітет або передача інфекції;
4. захворювання та закономірності: лікування захворювання та/або клінічний маршрут (від діагностики до лікування);
5. припущення щодо вакцинації: ефективність вакцини, тривалість захисту, ступінь захисту, прихильність;
6. стратегії вакцинації: стать, вік, рівень покриття;
7. витрати: вартість вакцинації, включаючи дозу та введення, а також інформацію про вартість діагностики та лікування, визначену як «епізод допомоги» для конкретного захворювання. «Епізод допомоги» визначається таким чином, щоб почати із встановлення діагнозу і закінчити пролікованим випадком. Це тягне за собою витрати на діагностику та лікування випадку;
8. послуги охорони здоров'я: корисність для загальної популяції та для захворювань, пов'язаних з ВПЛ.

Зауважуємо, що у MS Excel надано проміжні результати динамічної трансмісійної моделі у вигляді числових значень кількості жінок, у яких виникли генітальні кондиломи, CIN, РШМ, рак вульви, вагінальний рак, рак анального каналу та які померли протягом кожного року 100-річного часового горизонту аналізу. Відповідно, надання проміжних результатів динамічної трансмісійної моделі у вигляді числових значень унеможливує проведення верифікації вхідних даних, зокрема на предмет включення у модель останніх доступних клінічних даних, та отриманих результатів моделювання, що є основним обмеженням проведеного заявником аналізу ефективності витрат 9вВПЛ. У досьє надано опис структури та вхідних даних динамічної трансмісійної моделі (із посиланнями на джерела даних) та зазначено, що доступ до веб-моделі може надати лише глобальна команда Merck за запитом. Проте на запит уповноваженого органу надати доступ до веб-версії динамічної трансмісійної моделі було отримано відповідь, що надання прямого доступу до веб-моделі є неможливим, оскільки модель розміщується у внутрішньому високопродуктивному обчислювальному середовищі MSD, що наразі не дозволяє надати доступ зовнішнім користувачам, та оскільки модель розроблена для роботи на цій платформі та, відповідно, не може працювати відокремлено від внутрішнього високопродуктивного обчислювального середовища MSD. У той же час у майбутньому компанія планує забезпечити доступ зовнішніх користувачів до платформи.

Проте варто зауважити, що відповідно до отриманих заявником результатів динамічної трансмісійної моделі уповноважений орган може зробити висновок, що в Україні застосування 9вВПЛ для імунізації 11-річних

дівчат (з урахуванням, що охоплення програмою вакцинації проти ВПЛ становитиме 60% 11-річних дівчат у першому році аналізу з подальшим щорічним 5% зростанням до рівня 80% у 5 році та подальших роках аналізу) з часовим горизонтом 100 років (станом на 100 рік моделі кількість осіб, що отримали дві дози вакцини становить 63% від загальної кількості населення жіночої статі в Україні) може призвести до уникнення 43,4% випадків РШМ, 71,5%, 71,9% та 71,8% випадків СІН легкого, середнього та тяжкого ступеню відповідно, 37,4% випадків вагінального раку, 33,3% випадків раку вульви, 58,5% випадків генітальних кондилом та 34,9% випадків раку анального каналу серед жінок порівняно з відсутністю вакцинації.

Результати фармакоеконічного аналізу методом витрати-користь з використанням результатів когортного моделювання з динамічної трансмісійної моделі за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконічного аналізу 9вВПЛ методом витрати-користь з використанням результатів когортного моделювання з динамічної трансмісійної моделі за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: 9вВПЛ. Компаратор: відсутність вакцинації (лише скринінг, тобто ПАП-тест, кольпоскопія та біопсія). Структура динамічної трансмісійної моделі була сформульована у вигляді системи звичайних диференціальних рівнянь. Ці рівняння були запрограмовані та чисельно розв'язані за допомогою функції NDSolve у Mathematica® 11.2 (Wolfram Research, Champaign, IL). Результати динамічної трансмісійної моделі було інтегровано в MS Excel для розрахунку витрат і показників QALY з подальшим визначенням ICER.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: аналіз вивчає вплив планової вакцинації дівчат віком 11 років. Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника. Часовий горизонт моделювання становить 100 років. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Демографічні дані: Державна служба статистики України ³⁴ .

³⁴ <https://www.ukrstat.gov.ua/>

	<p>Дані про сексуальну поведінку: <i>Mosher et. al., 2005</i>³⁵, <i>Abma et. al., 2001</i>³⁶, <i>Lauman et. al., 1994</i>³⁷.</p> <p>Статеве змішування: <i>Lauman et. al., 1994</i>³⁷.</p> <p>Скринінг: World Bank³⁸, ICO/IARC³⁹, <i>Bigras et. al., 2005</i>⁴⁰, <i>Mitchell et. al., 1998</i>⁴¹, <i>Elbasha et. al., 2007</i>⁴².</p> <p>Природний перебіг захворювання: <i>Hernandez et. al., 2008</i>⁴³, <i>Myers et. al., 2008</i>⁴⁴, <i>Sanders et. al., 2003</i>⁴⁵, <i>Elbasha et. al., 2010</i>⁴⁶, <i>Insinga et. al., 2007</i>⁴⁷, <i>Ho et. al., 2004</i>⁴⁸, <i>Onda et. al., 2003</i>⁴⁹, <i>Aloysio et. al., 1994</i>⁵⁰, <i>Kataja et. al., 1989</i>⁵¹, <i>Matsumoto et. al., 2006</i>⁵², дані компанії Merck, 2009.</p> <p>Схеми лікування: <i>Keshavarz et. al., 2002</i>⁵³.</p> <p>Смертність від раку: <i>Ferlay et. al., 2020</i>⁵⁴, HPV Information Centre⁵⁵, <i>Chesson et. al., 2004</i>⁵⁶.</p>
--	--

³⁵ Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age, United States, 2002. *Adv Data*. 2005 Sep 15;(362):1-55. PMID: 16250464.

³⁶ Abma JC, Sonenstein FL. Sexual activity and contraceptive practices among teenagers in the United States, 1988 and 1995. *Vital Health Stat* 23. 2001 Apr;(21):1-79. doi: 10.1037/e304002003-001. PMID: 11478202.

³⁷ Lauman E., Gagnon J., Michael R., Michaels S. editors. *The social organization of sexuality*. University of Chicago Press; 1994; Chicago, IL.

³⁸ The World Bank. 2018. *Cervical Cancer in Ukraine: The Continuum of Care and Implications for Action*. Washington DC: World Bank. License: Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

³⁹ ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. *Ukraine. Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2023*.

⁴⁰ Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer*. 2005 Sep 5;93(5):575-81. doi: 10.1038/sj.bjc.6602728. PMID: 16136031; PMCID: PMC2361609.

⁴¹ Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998 Apr;91(4):626-31. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00006-4. PMID: 9540955.

⁴² Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007 Jan;13(1):28-41. doi: 10.3201/eid1301.060438. PMID: 17370513; PMCID: PMC2725801.

⁴³ Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov YB, Kamemoto LE, Killeen J, Ning L, Goodman MT. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jun;14(6):888-94. doi: 10.3201/eid1406.070616. PMID: 18507898; PMCID: PMC2600292.

⁴⁴ Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun 15;151(12):1158-71. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010166. PMID: 10905528.

⁴⁵ Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003 Jan;9(1):37-48. doi: 10.3201/eid0901.020168. PMID: 12533280; PMCID: PMC2873748.

⁴⁶ Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 2010 Oct 4;28(42):6858-67. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.030. Epub 2010 Aug 14. PMID: 20713101.

⁴⁷ Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infect Agent Cancer*. 2007 Jul 12;2:15. doi: 10.1186/1750-9378-2-15. PMID: 17626624; PMCID: PMC2034372.

⁴⁸ Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jan;13(1):110-6. doi: 10.1158/1055-9965.epi-03-0191. PMID: 14744741.

⁴⁹ Onda T, Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Characterization of IgA response among women with incident HPV 16 infection. *Virology*. 2003 Jul 20;312(1):213-21. doi: 10.1016/s0042-6822(03)00196-x. PMID: 12890634.

⁵⁰ De Aloysio D, Miliffi L, Iannicelli T, Penacchioni P, Bottiglioni F. Intramuscular interferon-beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with human papillomavirus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994 May;73(5):420-4. doi: 10.3109/00016349409006256. PMID: 8009976.

⁵¹ Kataja V, Syrjänen K, Mäntyjärvi R, Väyrynen M, Syrjänen S, Saarikoski S, Parkkinen S, Yliskoski M, Salonen JT, Castren O. Prospective follow-up of cervical HPV infections: life table analysis of histopathological, cytological and colposcopic data. *Eur J Epidemiol*. 1989 Mar;5(1):1-7. doi: 10.1007/BF00145037. PMID: 2540024.

⁵² Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Fujii T, Nagata C, Sekiya S, Hoshiai H, Taketani Y, Kanda T, Kawana T, Yoshikawa H. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett*. 2006 Jan 18;231(2):309-13. doi: 10.1016/j.canlet.2005.02.023. PMID: 16399232.

⁵³ Keshavarz H., Hillis S., Kieke B., Marchbanks P. Hysterectomy surveillance - United States, 1994-1999. *MMWR CDC Surveill Summ* 2002; 51: 1-8.

⁵⁴ Ferlay J., Ervik M., Lam F. Et al. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

⁵⁵ https://hpvcentre.net/parser.php?xml=M2_Cervical%20Cancer_Mortality%20Rates&iso=UKR&title=M2.%20Disease%20burden%20estimates%20-%20Cervical%20cancer%20-%20Mortality%20rates

⁵⁶ Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. 2004 Jan-Feb;36(1):11-9. doi: 10.1363/psrh.36.11.04. PMID: 14982672.

		<p>Ефективність вакцини: <i>Giuliano et. al., 2011⁵⁷, Palefsky et. al., 2011⁵⁸, Joura et. al., 2015⁵⁹, Ault et. al., 2007⁶⁰, Garland et. al., 2007⁶¹, Joura et. al., 2007⁶², Seigny. Updated Analyses (protocols 005, 007, 013, 015), Merck. Clinical Study Report V503-P007, 2012.</i></p> <p>Показники захворювань, пов'язаних з ВПЛ: <i>Hartwig, 2017⁶³.</i></p> <p>Рівень охоплення щепленням: Центр громадського здоров'я МОЗ України⁶⁴.</p> <p>Дані щодо користі: <i>Gold et. al., 1998⁶⁵, Insinga et. al., 2007⁶⁶, Simonella et. al., 2014⁶⁷.</i></p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 100-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 27,35 QALY для 9ВВПЛ, ● 27,22 QALY для відсутності вакцинації. <p>9ВВПЛ для імунізації дівчат віком 11 років для попередження захворювань, спричинених ВПЛ (передракові стани та РШМ, рак вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини), забезпечує з дисконтуванням додаткові 0,13 QALY порівняно з відсутністю вакцинації.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на ЛЗ (9ВВПЛ); ● вартість медичних послуг для введення ЛЗ (на основі тарифу програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році з використанням відповідних коригувальних коефіцієнтів⁶⁸);

⁵⁷ Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):401-11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1481. PMID: 21288094; PMCID: PMC3495065.

⁵⁸ Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011 Oct 27;365(17):1576-85. doi: 10.1056/NEJMoa1010971. PMID: 22029979.

⁵⁹ Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044. PMID: 25693011.

⁶⁰ Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007 Jun 2;369(9576):1861-1868. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60852-6. PMID: 17544766.

⁶¹ Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Singhs HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007 May 10;356(19):1928-43. doi: 10.1056/NEJMoa061760. PMID: 17494926.

⁶² Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Singhs HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007 May 19;369(9574):1693-702. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60777-6. PMID: 17512854.

⁶³ Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2017 Apr 11;12:19. doi: 10.1186/s13027-017-0129-6. PMID: 28400857; PMCID: PMC5387299.

⁶⁴ <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/okhoplennya-sheplennyami>

⁶⁵ Gold MR, Franks P, McCoy KL, Fryback DG. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care.* 1998 Jun;36(6):778-92. doi: 10.1097/00005650-199806000-00002. PMID: 9630120.

⁶⁶ Insinga RP, Glass AG, Myers ER, Rush BB. Abnormal outcomes following cervical cancer screening: event duration and health utility loss. *Med Decis Making.* 2007 Jul-Aug;27(4):414-22. doi: 10.1177/0272989X07302128. Epub 2007 Jun 21. PMID: 17585005.

⁶⁷ Simonella L, Howard K, Canfell K. A survey of population-based utility scores for cervical cancer prevention. *BMC Res Notes.* 2014 Dec 11;7:899. doi: 10.1186/1756-0500-7-899. PMID: 25495005; PMCID: PMC4307910.

⁶⁸ Постанова Кабінету міністрів України від 27 грудня 2022 р. № 1464 "Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році": <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-%D0%BF#Text%20>

		<ul style="list-style-type: none"> ● витрати на лікування захворювань, спричинених ВПЛ: СІН легкого, середнього та важкого ступеню, РШМ, генітальні кондиломи, вагінальний рак, рак вульви, рак анального каналу⁶⁸; ● витрати на скринінг та діагностичні тести: ПАП-тест, кольпоскопія та біопсія⁶⁸. <p>Витрати на скринінг та діагностичні тести складаються з:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрат на ПАП-тест – 844,20 грн; ● витрат на кольпоскопію – 335,40 грн; ● витрат на біопсію – 844,20 грн. <p>Отже, за розрахунками заявника витрати на скринінг та діагностичні тести протягом року становлять 2 023,80 грн.</p> <p>Витрати на 9вВПЛ розраховано заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції, яка становить ██████ доларів США, що відповідає ██████ грн (у перерахунку з використанням офіційного курсу НБУ станом на 22.03.2023, що становить 36,57 грн за долар США⁶⁹), за попередньо наповнений шприц, що містить 0,5 мл суспензії. Станом на дату підготовки висновку заявлений ЛЗ відсутній у реєстрі оптово-відпускних цін на ЛЗ.</p> <p>Відповідно, витрати на одне застосування 9вВПЛ становлять ██████ грн, витрати на повний курс профілактики (2 введення) – ██████ грн.</p> <p>Витрати на одного пацієнта за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання 100 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 100 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: ██████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив +/-10% зміни наступних параметрів: вартість 9вВПЛ, вартість введення 9вВПЛ, витрати на лікування захворювань, спричинених ВПЛ, витрати на скринінг, показники користі. За результатами однофакторного аналізу чутливості заявником було встановлено, що найбільший вплив на результат має вартість 9вВПЛ, показники користі при СІН, вартість введення 9вВПЛ. При цьому ICER за результатами аналізу витрати-користь змінюється на +/- ██████ грн/QALY.</p> <p>Заявником не було досліджено показники ефективності вакцинації, у зв'язку з чим результати аналізу чутливості слід інтерпретувати з обережністю.</p>

⁶⁹ <https://bank.gov.ua/ua/markets/exchangerates?date=22.03.2023&period=daily>

5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. В аналізі було використане припущення, що повторне інфікування можливе, водночас повторна поява раніше отриманої інфекції – ні. 2. У моделі різні типи ВПЛ моделюються незалежно і передбачається, що немає додаткового ризику захворювань у разі інфікування кількома типами ВПЛ. Оскільки супутня інфекція не повинна мати специфічного впливу на природний перебіг захворювання, у моделі були зроблені наступні припущення щодо атрибуції уражень і раку, пов'язаних із множинними ВПЛ: усі ураження або рак з наявністю ВПЛ типу 16 відносять до ВПЛ типу 16; усі ураження або рак з наявністю ВПЛ типу 18 і без ВПЛ типу 16 відносять до ВПЛ типу 18; усі ураження або рак з наявністю ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 та відсутністю ВПЛ типу 16 або 18 відносять до цих типів. 3. Жінки, які піддаються гістеректомії з приводу доброякісних станів, переміщуються до категорії гістеректомії і залишаються у цьому стані без ризику розвитку СІН або РШМ, оскільки в моделі припускалось, що гістеректомія впливає лише на РШМ. Однак жінки в цій категорії можуть бути інфіковані, передавати інфекцію та мати кондиломи. 4. Тривалість захисту від ВПЛ генотипів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 і 58 вважається довічною. 5. Дані клінічних досліджень 4вВПЛ використовувались у якості вхідних параметрів у моделі для ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 (на основі досліджень імуногенності встановлено, що імунна відповідь, індукована 9вВПЛ проти типів 6, 11, 16 і 18 є не гіршою, ніж відповідь, індукована 4вВПЛ). 6. У зв'язку з тим, що дані щодо ефективності вакцини проти ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 для запобігання РШМ недоступні, у моделі було використано припущення, що ефективність є найнижчим значенням між значеннями для ВПЛ 16 і 18 (консервативний підхід). 7. Модель не дозволяє оцінити епідеміологічний вплив ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 на передракові ураження і рак вульви та піхви. 8. В аналізі враховано припущення, що 11-річні дівчата отримують дві дози 9вВПЛ. При цьому ефективність однієї дози становить 0%, ефективність двох доз – 100 %. 9. Показник базового максимального значення QALY розраховується на основі середньозваженого показника користі на основі наявних локальних даних щодо вікового розподілу жінок та відповідних показників користі у визначеному віці. 10. В аналізі не були враховані побічні реакції, оскільки статистично значущого ризику виникнення побічних реакцій після щеплення 9вВПЛ виявлено не було.
---	---	---

Отже, за розрахунками заявника застосування 9вВПЛ забезпечує додаткові 0,13 QALY порівняно із відсутністю вакцинації, а додаткові витрати становлять ██████████ грн протягом 100-річного часового горизонту аналізу. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні 9вВПЛ для активної імунізації 11-

річних дівчат для попередження захворювань, спричинених ВПЛ (передракові стани та РШМ, рак вульви, піхви та анального каналу), що спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, становить ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах 3-5 ВВП на душу населення (395 832,00 грн – 659 720,00 грн).

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁷⁰.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. У зв'язку із відсутністю відповідних даних для умов України, показники користі (*utilities*) для розрахунку QALY були взяті за даними публікацій, у яких досліджувались американці та австралійці.

2. Заявником було застосовано корекцію напівциклу до показників витрат і ефективності у першому циклі моделі. Таким чином, зокрема, у моделі враховані витрати на вакцинацію половини від запланованої кількості 11-річних дівчат, що суперечить результатам динамічної трансмісійної моделі, у якій враховані результати вакцинації усієї запланованої кількості 11-річних дівчат. Проте варто зазначити, що невикористання корекції напівциклу у моделі заявника призводить до незначного збільшення показника ICER.

3. У моделі заявника некоректно розраховано витрати на скринінг, оскільки розрахунок витрат на скринінг було проведено без урахування вікового розподілу жінок та відповідних показників охоплення скринінгом, а також витрати на скринінг були враховані лише у 8-69 циклах моделі.

4. У описовій частині моделі у досьє зазначено, що відповідно до даних щодо охоплення щепленнями по Україні, опублікованих Центром громадського здоров'я України, у моделі було враховано, що охоплення програмою вакцинації проти ВПЛ становитиме 60% 11-річних дівчат у першому році аналізу, 65% – у другому, 70% – у третьому, 75% – у четвертому, 80% – у 5 та подальших роках аналізу. У той же час при розрахунку витрат на 9вВПЛ було враховано, що у четвертому та подальших роках рівень охоплення вакцинацією становитиме 80%. Проте варто зазначити, що усунення даної невідповідності у моделі заявника призводить до незначного зменшення показника ICER.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування 9вВПЛ на основі прямих недисконтованих витрат на імунізацію двома дозами 9вВПЛ з часовим горизонтом 5 років.

⁷⁰ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Для розрахунку кількості 11-річних дівчат в Україні, які можуть потребувати імунізації 9вВПЛ, заявником було проаналізовано кількість 11-річних дівчат у 2011 – 2022 роках за даними Державної служби статистики України⁷¹ з подальшим проведенням регресійного аналізу для визначення кількості 11-річних дівчат у 2024 – 2028 роках. Відповідно, за результатами аналізу кількість 11-річних дівчат становить 239 104 у 2024 році, 244 031 у 2025 році, 248 957 у 2026 році, 253 884 у 2027 році та 258 811 у 2028 році.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування 9вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації для активної імунізації 11-річних дівчат для попередження захворювань, спричинених ВПЛ (передракові стани та РШМ, рак вульви, піхви та анального каналу), що спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування 9вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації для активної імунізації 11-річних дівчат для попередження захворювань, спричинених ВПЛ (передракові стани та РШМ, рак вульви, піхви та анального каналу), що спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини

	Рік				
	2024	2025	2026	2027	2028
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують імунізації 9вВПЛ	239 104	244 031	248 957	253 884	258 811
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які не отримують вакцину	239 104	244 031	248 957	253 884	258 811
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати 9вВПЛ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: частка відсутності вакцинації	40%	35%	30%	20%	20%
Новий сценарій – з втручанням: частка ринку 9вВПЛ	60%	65%	70%	80%	80%

⁷¹ https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/Arhiv_u/13/Arch_rpn_zb.htm

Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, 22.12.2023

Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	95 642	85 411	74 687	50 777	51 762
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати 9вВПЛ	143 462	158 620	174 270	203 107	207 049
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати за умови відсутності вакцинації	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Новий сценарій – витрати на 9вВПЛ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при п'ятирічному аналізі щорічної імунізації 9вВПЛ 11-річних дівчат (60% у першому році аналізу, 65% у другому році аналізу, 70% у третьому році аналізу та 80% у четвертому та п'ятому роках аналізу), який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при проведенні імунізації 11-річних дівчат (від 60% у першому році до 80% у п'ятому році аналізу) порівняно із відсутністю вакцинації вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб щорічно буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ - ██████████ рази залежно від року прогнозування.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Відповідно до даних щодо охоплення щепленнями по Україні, опублікованих Центром громадського здоров'я України, у аналізі впливу на показники бюджету заявником було враховано, що охоплення програмою вакцинації проти ВПЛ становитиме від 60% у першому році до 80% у п'ятому році аналізу. Додатково зауважуємо, що у разі 100% покриття розрахованої заявником потреби витрати на 9вВПЛ становитимуть ██████████ грн – ██████████ грн протягом першого – п'ятого років аналізу.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

У досьє для аналізу клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ вакцини проти вірусу папіломи людини 9-валентної (рекомбінантної, адсорбованої) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження захворювань, спричинених ВПЛ, такі як: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, а саме: ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 типів, обраним компаратором є відсутність вакцинації. Вибір компаратора у досьє є обґрунтованим та коректним.

Вакцина проти вірусу папіломи людини включена до 23 версії та 9 версії Базового переліку ВООЗ, 2023 у розділ 19.3 Імунологічні препарати. Вакцини. Відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, якщо заявлений досліджуваний лікарський засіб включено до останньої актуальної версії Базового переліку ВООЗ за досліджуваним показанням, пункти 8 і 9 (клінічний розділ досьє) не заповнюються, проте у досьє представлені результати довготривалого розширеного відкритого дослідження V503-002 EXT2 (публікація Olsson et al., 2020), метою якого було оцінити довготривалу імуногенність, ефективність та безпеку дев'ятивалентної вакцини проти ВПЛ у дівчаток і хлопчиків віком від 9 до 15 років. У публікації *Olsson et al., 2020* описано проміжні результати імуногенності, ефективності та безпеки 9ВВПЛ через 8 років спостереження після вакцинації. Отже, концентрація антитіл на перший день після введення вакцини збільшується, досягаючи піку на 7 місяць, після чого рівень антитіл поступово знижується, проте зберігається до 126 місяця спостереження. Частота персистуючої 6 - ти місячної інфекції пов'язаної із ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 типів спостерігалась у 14 із 856 проаналізованих дівчат, а частота персистуючої 12 - ти місячної інфекції пов'язаної із ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 типів спостерігалась у 7 із 856 проаналізованих дівчат. Показники захворюваності на 6 - місячну та 12 - місячну персистуючі інфекції, пов'язані із ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 становили відповідно 49,2 та 24,5 на 10 000 пацієнто - років. Серед захворювань спричинених вакцинними типами ВПЛ спостерігався один випадок інтраепітеліальної неоплазії шийки матки I (легкого ступеня) на 84 місяць дослідження і жодного випадку захворювання шийки матки високого ступеня, кондилом, вульварної інтраепітеліальної неоплазії, вагінальної інтраепітеліальної неоплазії, раку вульви, вагінального раку, пов'язаного з типами ВПЛ. Через 10 років спостереження ВПЛ 6,11,16,18,31,33,45,52,58 асоційована 6 - ти місячна персистуюча інфекція або захворювання зустрічались у 24 дівчат із 872, частота виникнення на 10 000 пацієнто - років становить 52,4 (95% СІ від 33,6 до 78,0).

За даними періодично оновлюваного звіту щодо ПР (англ. Periodic Safety Update Report або PSUR) раніше встановлений сприятливий профіль користі та ризику для дев'ятивалентної вакцини проти ВПЛ для її схвалених показань був повторно підтверджений даними щодо ефективності та безпеки, які стали доступними впродовж звітнього періоду PSUR 10.06.2022 по 09.12.2022 р..

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування 9вВПЛ для активної імунізації 11-річних дівчат протягом 100 років для попередження захворювань, спричинених ВПЛ (передракові стани та РШМ, рак вульви, піхви та анального каналу), що спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, має додану користь, проте є більш витратним порівняно із відсутністю вакцинації (лише скринінг). Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) знаходиться в межах 3-5 ВВП на душу населення, такі витрати є малоефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. Проте значним обмеженням проведеного заявником аналізу ефективності витрат 9вВПЛ є те, що проміжні результати динамічної трансмісійної моделі було надано у вигляді числових значень, що унеможливує проведення верифікації вхідних даних та отриманих результатів моделювання, у зв'язку з чим висновок про коректність результату моделювання зробити неможливо.

На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що застосування 9вВПЛ пов'язане з додатковими витратами, порівняно з відсутністю вакцинації, що є коректним – додатковий вплив на бюджет при п'ятирічному аналізі щорічної імунізації 9вВПЛ 11-річних дівчат (60% у першому році аналізу, 65% у другому році аналізу, 70% у третьому році аналізу та 80% у четвертому та п'ятому роках аналізу) коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при проведенні імунізації 11-річних дівчат (від 60% до 80% у п'ятому році аналізу) порівняно із відсутністю вакцинації вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб щорічно буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ – ██████████ рази залежно від року прогнозування.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів,

та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (пролонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, було проведено державну оцінку медичних технологій для вакцини проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження захворювань, спричинених вірусом папіломи людини, таких як: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами вірусу папіломи людини, які входять до складу вакцини щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ XIX. Імунобіологічні лікарські засоби; пункт 3. Вакцини.

Відповідно до п.22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Вакцина проти вірусу папіломи людини включена до останніх версій Базового переліку ВООЗ, 2023 року (23 версія для дорослих та 9 версія для дітей), що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу та рекомендована ВООЗ для запровадження комплексної стратегії запобігання раку шийки матки та інших захворювань, спричинених вірусом папіломи людини.

Дані порівняльної клінічної ефективності не представлено у клінічному розділі досьє, проте за результатами клінічної ефективності 9 - валентної вакцини проти вірусу папіломи людини (Olsson et al., 2020) встановлено, що після внутрішньом'язевого введення 3 доз 9 - валентної вакцини вірусу проти папіломи людини найвища концентрація антитіл спостерігаються через 4 тижні після введення 3-ї дози (для всіх вакцинних типів вірусу папіломи людини), поступово знижуються протягом наступних місяців, проте зберігаються до 126 місяця. Результати оцінки ефективності протягом 126 місяців спостереження показали, що за 10 років спостереження після вакцинації 9 - валентною вакциною проти вірусу папіломи людини у дівчат 9 - 15 років відсутні випадки інтраепітеліальної неоплазії шийки матки середнього та важкого ступеня, аденокарциноми *in situ*, інтраепітеліальної неоплазії вульви, вагінальної інтраепітеліальної неоплазії, генітальні бородавки та рак шийки матки, вагіни, вульви.

Сприятливий профіль користі та ризику для 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини підтверджений даними періодично оновлюваного звіту щодо побічних реакцій (PSUR) (10.06.2022-09.12.2022).

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, застосування 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини забезпечує

додаткові 0,13 QALY порівняно із відсутністю вакцинації, а додаткові витрати становлять ██████ грн протягом 100-річного часового горизонту аналізу. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини для активної імунізації 11-річних дівчат для попередження захворювань, спричинених ВПЛ (передракові стани та РШМ, рак вульви, піхви та анального каналу), що спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, становить ██████ грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах 3-5 ВВП на душу населення (395 832,00 грн – 659 720,00 грн). Проте значним обмеженням проведеного заявником аналізу ефективності витрат 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини є те, що проміжні результати динамічної трансмісійної моделі було надано у вигляді числових значень, що унеможливує проведення верифікації вхідних даних та отриманих результатів моделювання, у зв'язку з чим результати слід інтерпретувати з обережністю.

Застосування 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини пов'язане з додатковими витратами, порівняно з відсутністю вакцинації – додатковий вплив на бюджет при п'ятирічному аналізі щорічної імунізації 11-річних дівчат (60% у першому році аналізу, 65% у другому році аналізу, 70% у третьому році аналізу та 80% у четвертому та п'ятому роках аналізу) коливається від ██████ грн до ██████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при проведенні імунізації 11-річних дівчат (від 60% у першому році до 80% у п'ятому році аналізу) порівняно із відсутністю вакцинації вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб щорічно буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████ – ██████ рази залежно від року прогнозування.

Таким чином, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення вакцини проти вірусу папіломи людини (міжнародна непатентована назва: Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження захворювань, спричинених ВПЛ, таких як: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ XIX. Імунобіологічні лікарські засоби; пункт 3. Вакцини встановлено:

- наявність рекомендацій у міжнародних третинних джерелах доказових даних щодо профілактики раку шийки матки та інших захворювань, спричинених вакцинними типами вірусу папіломи людини (ВООЗ 2022 року, Американського онкологічного товариства 2020 року, Комітету з питань

імунізації підлітків, інфекційних захворювань та готовності громадської охорони здоров'я 2020 року, Національної загальної онкологічної мережі 2023 року);

- вакцина проти вірусу папіломи людини включена до останніх версій Базового переліку ВООЗ, 2023 року (23 версія для дорослих та 9 версія для дітей), що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку заявленого лікарського засобу;

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини порівняно із відсутністю вакцинації показали, що витрати на заявлену медичну технологію є малоефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER (██████████ грн/QALY) знаходиться в діапазоні 3-5 ВВП на душу населення (395 832,00 грн – 659 720,00 грн). Проте значним обмеженням проведеного заявником аналізу ефективності витрат 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини є те, що проміжні результати динамічної трансмісійної моделі було надано у вигляді числових значень, що унеможливило проведення верифікації вхідних даних та отриманих результатів моделювання, у зв'язку з чим результати слід інтерпретувати з обережністю;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет імунізації 11-річних дівчат (від 60% у першому році до 80% у п'ятому році аналізу) коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб щорічно буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у ██████████ – ██████████ рази залежно від року прогнозування;

- орієнтовна кількість пацієнтів впродовж 2024 - 2028 років буде становити 239 104 – 258 811 осіб. Аналіз потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі побудований з урахуванням кількості 11 річних дівчат за даними Державної служби статистики щодо вікового розподілу населення;

- пріоритетність досліджуваного захворювання (відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки» одним із пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань. А також до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки віднесено і розширення Національного переліку основних лікарських засобів, зокрема новими лікарськими засобами для лікування станів і захворювань, які включені до зазначеного Національного переліку та/або необхідними для реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення на відповідний рік, його адаптація

відповідно до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих ВООЗ);

- відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України за міжнародною непатентованою назвою Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) зареєстрована вакцина проти вірусу папіломи людини 9 - ти валентна (рекомбінантна, адсорбована) із торговельною назвою Гардасил® 9.

Враховуючи вищевикладене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) для активної імунізації дівчат віком 11 років для попередження захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами вірусу папіломи людини, які входять до складу вакцини до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ XIX. Імунобіологічні лікарські засоби.

У зв'язку з тим, що заявником було надано до розгляду конфіденційну цінову пропозицію, а також те, що за результатами наданої заявником моделі фармакоеконічного аналізу застосування 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини порівняно із відсутністю вакцинації витрати на заявлений лікарський засіб за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні є малоефективними (в діапазоні 3-5 ВВП на душу населення (395 832,00 грн – 659 720,00 грн)), наявні обмеження щодо результатів економічної доцільності рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) для активної імунізації дівчат віком 11 років для попередження захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами вірусу папіломи людини, які входять до складу вакцини. Для досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоеконічного аналізу застосування 9-валентної вакцини проти вірусу папіломи людини порівняно із відсутністю вакцинації для активної імунізації 11-річних дівчат для попередження захворювань, спричинених ВПЛ (передракові стани та РШМ, рак вульви, піхви та анального каналу), що спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини ціна лікарського засобу 9-валентна вакцина проти вірусу папіломи людини має знизитись не менш ніж на [REDACTED] % від заявленої конфіденційної цінової пропозиції до рівня [REDACTED] грн за попередньо наповнений шприц, що містить 0,5 мл суспензії (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн).

Додатково варто зауважити, що у майбутньому компанія планує забезпечити доступ зовнішніх користувачів до веб-моделі, що дозволить провести верифікацію вхідних даних, отриманих результатів моделювання та додаткову критичну оцінку щодо результатів моделювання.

Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини, 22.12.2023

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.