



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

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
вакцина для профілактики захворювань, що викликаються
вірусом папіломи людини типів 16 та 18

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, рівня доданої клінічної користі, 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: 31.07.2026.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 31.07.2026 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЦЕРВАРИКС™ Вакцина для профілактики захворювань, що викликаються вірусом папіломи людини типів 16 та 18 – суспензія для ін'єкцій, по 0,5 мл (1 доза) суспензії для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці з поршнем і ковпачком у комплекті з голкою (у блістері) або у флаконі з пробкою; по 1 попередньо наповненому шприці з голкою або по 1 флакону в картонній коробці з маркуванням українською мовою; по 0,5 мл (1 доза) суспензії

¹<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=139FAC949E62953AC2258D02002C4C1D>

для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці з маркуванням іноземними мовами з поршнем і ковпачком у комплекті з голкою (у блістері) або у флаконі з маркуванням іноземними мовами з пробкою; по 1 попередньо наповненому шприці з голкою або по 1 флакону в картонній коробці з маркуванням іноземними мовами зі стикером українською мовою;

РП UA/16310/01/01 термін дії необмежений з 20.09.2017.

Виробник – ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія

Заявник – ГлаксоСмітКляйн Експорт Лімітед, Велика Британія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЦЕРВАРИКС™

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:
papillomavirus (human types 16, 18)

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

діюча речовина: 20 мкг вірусу папіломи людини тип 16 L1 протеїн; 20 мкг вірусу папіломи людини тип 18 L1 протеїн;

допоміжні речовини: 3-О-дезацил-4'-монофосфорил ліпід А, алюмінію гідроксид гідратований; натрію хлорид; натрію дигідрофосфат дигідрат; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

суспензія для ін'єкцій.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ показана для внутрішньом'язової ін'єкції у ділянку дельтоподібного м'яза. Разова доза вакцини становить 0,5 мл і є однаковою для дітей та дорослих.

Графік вакцинації залежить від віку дівчини/жінки. Починаючи з 9-річного віку та до 14 років на момент першої ін'єкції, ЦЕРВАРИКС™ можна застосовувати відповідно до дводозового або тридозового графіка. Починаючи з 15-річного віку рекомендується лише тридозовий графік вакцинації (табл. 1).

Таблиця 1. Графік вакцинації дівчата/жінки

Перша вакцинація	Графік вакцинації	Гнучкість графіка вакцинації за необхідності
Від 9 до 14 років включно	<u>Дві дози по 0,5 мл:</u> 0, 5 – 13 місяців	<i>Друга доза</i> вводиться в період між 5 та 13 місяцями після першої дози.
Від 15 років	<u>Три дози по 0,5 мл:</u> 0, 1, 6 місяців.	<i>Друга доза</i> вводиться в період між 1 та 2,5 місяцями після першої дози. <i>Третя доза</i> вводиться в період між 5 та 12 місяцями після першої дози

Незалежно від віку дівчини/жінки у разі введення другої дози у період до 5 місяців після першої дози, завжди призначається третя доза. Хоча необхідність введення бустерної дози не встановлена, після застосування такої дози спостерігалась анамнестична відповідь. Особам, які отримали першу дозу вакцини ЦЕРВАРИКС™, рекомендовано завершити курс щеплення вакциною

ЦЕРВАРИКС™. Інформація щодо схеми застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ наведена у табл. 2.

Таблиця 2. Інформація про застосування ЦЕРВАРИКС™

Схема застосування	ЦЕРВАРИКС™
Спосіб введення	Ін'єкція в/м
Доза	0,5 мл у 0, 5-й - 13-й місяці
Частота застосування	Другу дозу вводять у період між 5-м і 13-м міс. після першої дози
Середня тривалість курсу лікування	-
Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування	Не передбачається
Передбачувана кількість повторних курсів лікування	Не передбачається

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

ЦЕРВАРИКС™ – суспензія для ін'єкцій, по 0,5 мл (1 доза) суспензії для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці з поршнем і ковпачком у комплекті з голкою (у блістері) або у флаконі з пробкою; по 1 попередньо наповненому шприці з голкою або по 1 флакону в картонній коробці з маркуванням українською мовою; по 0,5 мл (1 доза) суспензії для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці з маркуванням іноземними мовами з поршнем і ковпачком у комплекті з голкою (у блістері) або у флаконі з маркуванням іноземними мовами з пробкою; по 1 попередньо наповненому шприці з голкою або по 1 флакону в картонній коробці з маркуванням іноземними мовами зі стикером українською мовою; РП UA/16310/01/01 термін дії реєстраційного посвідчення необмежений з 20.09.2017.

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

ЦЕРВАРИКС™ – рекомбінантна вакцина, виготовлена з високоочищених неінфекційних вірусоподібних часток (ВПЧ) основного білка L1 оболонки вірусів папіломи людини (далі – ВПЛ) 16 і 18 типів. Вірусоподібні частки не містять вірусної ДНК, тому вони не можуть інфікувати клітини або бути причиною раку даної локалізації. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що вірусоподібні частки основного білка L1 вакцини є відповідальними за розвиток гуморальної імунної відповіді та формування клітинної імунної пам'яті.

ЦЕРВАРИКС™ містить ад'ювант AS04, який продемонстрував у клінічних дослідженнях здатність викликати вищий та тривалий рівень імунної відповіді у порівнянні з вакциною, що містить ті ж самі антигени з гідроксидом алюмінію (Al(OH)3) у якості ад'юванту.

Фармакотерапевтична група: Протівірусні вакцини. Вакцина для профілактики захворювань, що викликаються вірусом папіломи людини (типи 16, 18). Код АТХ J07BM02.

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

Профілактика персистуючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та раку шийки матки, що спричиняється певними онкогенними типами ВПЛ у дівчат з 11 річного віку.

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

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ показана для профілактики персистентної інфекції, передпухлинних уражень аногенітальної зони (шийки матки, вульви, піхви та ануса) та раку шийки матки і ануса, що спричиняються певними онкогенними типами ВПЛ, у осіб жіночої та чоловічої статі з 9-ти річного віку.

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:

Першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань, віднесено до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я в Україні відповідно до наказу МОЗ України від 30 грудня 2025 р. №1976 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки”².

Також відповідно до Розпорядження КМУ від 02 серпня 2024 р. № 730-р “Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року”³, онкозахворювання – один із найскладніших і найважливіших викликів для сфери охорони здоров'я. Постійне зростання рівня онкозахворювань, труднощі, пов'язані із діагностикою на ранній стадії, високою вартістю і складністю лікування, робить питання про злоякісні новоутворення надзвичайно актуальним. Одна із цілей сталого розвитку ООН до 2030 року передбачає зменшення кількості передчасних смертей, спричинених неінфекційними захворюваннями, на третину, зокрема це стосується і онкозахворювань. Також завданням Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, затвердженого Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26 липня 2018 року № 530-р, є профілактика, раннє виявлення та лікування злоякісних новоутворень⁴.

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):

У досьє зазначено, що основною причиною раку шийки матки (далі – РШМ) є тривале інфікування певними типами ВПЛ. ВПЛ – це поширений вірус, який

² https://moz.gov.ua/storage/uploads/f33193b4-9a71-4a82-bfbb-92032a717f91/dn_1967_30122025_dod.pdf

³ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/730-2024-%D1%80#Text>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#Text>

передається від однієї людини до іншої статевим шляхом. Принаймні половина сексуально активних людей матиме ВПЛ у певний момент свого життя. Рак шийки матки спричиняють ВПЛ високого онкогенного ризику, до яких належать наступні 12 типів: віруси 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 та 68 типу. Тривала персистенція папіломавірусної інфекції, переважно типів 16 і 18, разом відповідають приблизно за 70% випадків РШМ в усіх країнах світу⁵.

Рак шийки матки є однією з провідних причин в структурі онкологічної смертності жінок репродуктивного віку: на нього припадає 16,8% смерті від раку у віковій групі 18-29 років, а в категорії 30-54 років він є другою за частотою причиною смерті серед усіх злоякісних новоутворень (15,9%). Враховуючи високі показники захворюваності та смертності саме серед жінок репродуктивного віку, комплексна боротьба з РШМ в Україні є дуже актуальною та включає первинну профілактику (вакцинацію проти ВПЛ), вторинну профілактику (скринінг і лікування передракових уражень), третинну профілактику (діагностику та лікування інвазивного РШМ) і паліативну допомогу. Ефективним методом первинної профілактики РШМ є вакцинація проти ВПЛ дівчаток віком 9-14 років, коли більшість із них ще не розпочала статеве життя.

Поширення вакцинації проти ВПЛ має потенціал для зниження захворюваності на РШМ в усьому світі на 90%. Крім того, вакцини можуть зменшити потребу в скринінгу та подальшій медичній допомозі, біопсії та інвазивних процедурах, пов'язаних із спостереженням після аномального скринінгу шийки матки⁶.

Також в досьє була наведена позиція Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі – ВООЗ), що визнає важливість проблеми РШМ та інших захворювань, пов'язаних з ВПЛ, як глобальної загрози громадському здоров'ю, та рекомендує включення вакцин проти ВПЛ до національних програм імунізації для запобігання РШМ та/або інших захворювань, пов'язаних з ВПЛ⁷.

Таким чином, визначеною заявником **цільовою популяцією** є дівчата віком 11 років до початку сексуальної активності.

У досьє наведене обґрунтування цільової популяції в Україні, зокрема зазначено, що відповідно до настанов Центру з контролю та профілактики захворювань США (англ. Center for Disease. Control and Prevention), вакцина проти ВПЛ рекомендована для планового щеплення у віці 11 або 12 років (до початку статевого життя)⁸. Також відповідно до рекомендацій ВООЗ, з метою профілактики РШМ основною популяцією для вакцинації проти ВПЛ мають залишатися дівчатка віком 9-14 років до початку сексуального життя⁹. Досягнення високого рівня охоплення вакцинацією дівчаток (більше 80%) знижує ризик інфікування ВПЛ для хлопчиків.

Для визначення потреби системи охорони здоров'я України в заявленій

⁵ https://moz.gov.ua/storage/uploads/3b9b0fce-86b2-409c-979a-969e67b76929/dn_1057_18062024_dod.pdf

⁶ <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet#what-are-hpv-vaccines>

⁷ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4967609/>

⁸ https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/by-disease/hpv.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fvpd%2Fhpv%2Fhcp%2Frecommendations.html

⁹ https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2018/8_session_HPV_vaccine/Oct2018_session8_WG-on-HPV.pdf

інтервенції, заявником були проаналізовані офіційні дані Державної служби статистики України щодо вікового розподілу населення за період 2011-2022 рр.¹⁰ На основі отриманих даних був проведений регресійний аналіз з прогнозом щорічної популяції 11-річних дівчат упродовж 2023-2030 рр. За результатами проведеного аналізу, орієнтовна кількість 11-річних дівчат, яким можливо проведення щеплень вакциною ЦЕРВАРИКС™, буде становити 248 957 осіб у 2026 році, 253 884 – у 2027, 258 811 – у 2028, 263 737 – у 2029 та 268 664 осіб у 2030.

Уповноваженим органом був проведений верифікаційний аналіз щодо визначеної заявником потреби системи охорони здоров'я в заявленій інтервенції та встановлено наступне.

З 1 січня 2026 року набули чинності зміни до Національного календаря профілактичних щеплень (Наказ МОЗ України № 595¹¹), відповідно до яких вакцинація проти ВПЛ визначена як обов'язкова за рахунок державного бюджету для дівчат віком 12-13 років включно (з можливістю початку імунізації з 9 років для осіб групи ризику¹²). Таким чином, оновлення Національного календаря профілактичних щеплень приводить практику вакцинації в Україні у відповідність до міжнародних стандартів.

Вибір заявником вікової когорти (дівчата віком 11 років) узгоджується з Позиційним документом ВООЗ щодо вакцин проти ВПЛ (WHO Position Paper, 2022¹³). ВООЗ визначає дівчат віком 9-14 років (до моменту початку статевого життя) як першочергову та найбільш пріоритетну групу для досягнення цілей Глобальної стратегії з елімінації РШМ (забезпечення 90% охоплення вакцинацією дівчат до досягнення ними 15 років). Також орієнтація на 11-річний вік визначена Консультативним комітетом з питань практики імунізації США (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), який рекомендує план рутинної імунізації у віці 11 або 12 років як найбільш клінічно та імуногенно ефективний.

Використаний заявником підхід щодо прогнозування чисельності цільової популяції на основі регресійного аналізу офіційних демографічних даних Державної служби статистики України за 2011-2022 роки відповідає рекомендаціям Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова).

Таким чином, вибір заявником когорти 11-річних дівчат, як цільової популяції для щеплення проти ВПЛ, є обґрунтованим, а підхід для розрахунку потреби системи охорони здоров'я України в заявленій інтервенції – прийнятним.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу, а також рівня доданої клінічної користі. Опис (представлення) зазначених результатів:

Вакцина проти ВПЛ (без зазначення валентності) включена до Базового

¹⁰https://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/Arhiv_u/13/Arch_rpn_zb.htm

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

¹² <https://moz.gov.ua/uk/kalendar-profilaktichnih-sheplen>

¹³ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/182d51d2-6d08-4963-a643-43d4bc843189/content>

переліку основних лікарських засобів, рекомендованого ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines)¹⁴ 2025 року (24 версія для дорослих та 10 версія для дітей), що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначених лікарських засобів. Тому, відповідно до вимог Додатку 2 до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМ України від 23.12.2020 №1300 (далі – Порядок), заявник не представив результати порівняльної ефективності та безпеки заявленої інтервенції. Втім, оскільки відповідно до пункту 4.3.1. Настанови показники ефективності (виживаність, якість життя тощо), включені до фармакоекономічного аналізу для досліджуваного лікарського засобу та компаратора, мають бути визначені на основі даних клінічної ефективності та безпеки, у досьє щодо 2вВПЛ вивчалися:

Популяція (P, population) – дівчата віком 11 років;

Втручання (I, intervention) – вакцина для профілактики захворювань, спричинених ВПЛ типів 16 і 18 (далі – 2вВПЛ); разова доза вакцини становить 0,5 мл;

Компаратори (C, comparator) – відсутність вакцинації (лише скринінг на РШМ, плацебо); додатково – вакцина проти ВПЛ 9-валентна, рекомбінантна, адсорбована (далі – 9вВПЛ); 0,5 мл (1 доза);

Кінцеві точки (O, outcomes) – розвиток цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (англ. Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) 1 ступеня – CIN1, 2 або 3 ступеня – CIN 2/3, РШМ.

Вибір відсутності вакцинації як основного компаратора, заявник обґрунтував тим, що в Україні щеплення від ВПЛ не включено до Національного календаря профілактичних щеплень та не забезпечується за кошти державного бюджету.

Як додатковий компаратор у фармакоекономічному аналізі заявником було обрано 9вВПЛ (ТН Гардасил® 9). Зазначена медична технологія у 2023 році пройшла процедуру державної оцінки медичних технологій та отримала рекомендації щодо розгляду можливості включення до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ XIX. Імунобіологічні лікарські засоби¹⁵ за міжнародною непатентованою назвою Papillomavirus (людські типи 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Дана рекомендація стосувалася активної імунізації дівчат віком 11 років для запобігання захворюванню, спричиненому ВПЛ (передракові стани і рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини).

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору компараторів відповідно до рекомендацій Настанови та встановлено наступне:

- наявність вакцини проти ВПЛ 9-валентної (рекомбінантної, адсорбованої) у Переліку лікарських засобів, що закуповуються за договорами керованого доступу, затвердженому постановою КМУ від 7 березня 2022 року № 216¹⁶;

- рекомендації щодо вакцинації проти ВПЛ, як первинної профілактики

¹⁴ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/17642505-ecd3-4940-a691-4f1dfa0d835a/content>

¹⁵ <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/vysnovok-z-derzhavnoyi-omt-9-valentna-vakczyna-proti-virusu-papilomy-lyudyny-rekombinantna-adsorbovana-gardasyl%C2%AE-9-vid-22.12.2023.pdf>

¹⁶ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

попередження РШМ, згідно з наявним в реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки” (наказом МОЗ України від 02.04.2014 №236¹⁷);

- клінічні фахівців Громадської організації “Українська асоціація кольпоскопії та цервікальної патології” зазначають, що у випадках наявності програми вакцинації за державний кошт (обласний бюджет тощо) конкретною вакциною, рекомендується проведення вакцинації саме із цією вакциною (Церварикс або Гардасил); в той же час, якщо пацієнтка чи батьки пацієнтки купують вакцину за власні кошти, то рекомендують саме Гардасил-9, як таку, що забезпечує захист від найбільшої кількості високоонкогенних типів ВПЛ;

Варто зазначити, що на момент подачі досьє заявником (квітень 2025 року), вибір відсутності вакцинації як основного компаратора був прийнятним, оскільки 9вВПЛ ще не була включена до Переліку лікарських засобів, що закуповуються за договорами керованого доступу, затверджені постановою КМУ від 7 березня 2022 року № 216.

Проте, звертаємо увагу, що з 1 січня 2026 року набули чинності зміни до Національного календаря профілактичних щеплень (наказ МОЗ від 05.03.2025 № 396¹⁸), відповідно до яких вакцинація проти ВПЛ стала обов’язковою та розпочато забезпечення 9вВПЛ за умовами укладення договорів керованого доступу.

Також, за даними, опублікованими на сайті МОЗ України¹⁹, станом на 1 червня 2026 року в Україні проведено вже понад 60 тисяч щеплень проти ВПЛ і охоплено понад 15% дівчат віком 12-13 років.

Таким чином, фактичний рівень охоплення населення вакцинацією свідчить про те, що відсутність вакцинації все ще залишається найбільш поширеною реальною практикою в Україні, оскільки забезпечення за рахунок державного бюджету 9вВПЛ стартувало з 1 січня 2026 року і наразі не покриває загальну потребу для визначеної цільової популяції. В той же час, оновлення Національного календаря щеплень та початок закупівель 9-валентної вакцини проти ВПЛ відображають актуальний вектор розвитку системи охорони здоров’я України. Таким чином, вибір відсутності вакцинації (лише скринінг на РШМ, плацебо) та 9вВПЛ у якості компараторів є обґрунтованим, оскільки забезпечує найбільш повне та об’єктивне відображення реальної клінічної практики в Україні.

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

Відповідно до вимог Додатку 2 до Порядку якщо заявлений досліджуваний лікарський засіб включено до останньої актуальної версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за досліджувані показання пункти 8 та 9 клінічного розділу досьє не заповнюються. Разом з тим, оскільки результати щодо

¹⁷ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_236ykpm_d_rshm.pdf

¹⁸ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0443-25#Text>

¹⁹ <https://moz.gov.ua/uk/v-ukrayini-fiksuyut-pozitivnu-dinamiku-ohoplennya-sheplennyami-u-2025-roci-bilshist-pokaznikiv-perevishili-90>

ефективності є основою для моделі фармакоекономічного аналізу, заявником було наведено наступні дані щодо порівняльної клінічної ефективності заявленої інтервенції у розділі фармакоекономічного аналізу.

Клінічна ефективність досліджуваної інтервенції **порівняно з відсутністю вакцинації** ґрунтувалася на результатах рандомізованого клінічного дослідження PATRICIA (NCT00122681²⁰), зокрема, на його результатах, що представлені у публікаціях *Raavonen J. et al., 2009*²¹, *Szarewski A. et al., 2013*²², *Wheeler C.M. et al., 2012*²³, *Lehtinen et al., 2012*²⁴. У дослідженні вакцини проти ВПЛ типів 16 і 18, показники ефективності оцінювалися для загальної когорти вакцинованих осіб, які раніше не контактували з вірусом (Total Vaccinated Cohort Naive, TVC Naive). До цієї когорти увійшли жінки, які отримали щонайменше одну дозу вакцини та відповідали наступним критеріям:

- на початковому рівні мали нормальну цитологію;
- були ДНК-негативними щодо всіх 14 досліджуваних високоонкогенних типів ВПЛ;
- були серонегативними до ВПЛ 16 та 18 типів.

Перелік досліджуваних типів ВПЛ включав наступні: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 та 68²⁵.

У досьє зазначено, що вакцина проти ВПЛ типів 16 і 18 є ефективною для попередження виникнення CIN1, CIN2 і CIN3 у наївній до ВПЛ вакцинованій когорті жінок (*Szarewski et al., 2013, Lehtinen et al., 2012*). Зокрема, захист від передракових станів шийки матки, зумовлених ВПЛ 16 та 18 типів, становить 98,4% проти уражень ступеня CIN2+ та досягає 100% у запобіганні ураженням CIN3+ та аденокарциномі *in situ* (далі – AIS). Крім того, 2вВПЛ продемонструвала значний перехресний захист від 12 високоонкогенних штамів, не включених до складу вакцини оцінений у межах композитної кінцевої точки (*Wheeler C.M. et al., 2012*).

Щодо порівняння 2вВПЛ з 9вВПЛ, то враховуючи відсутність прямих порівняльних клінічних досліджень, обґрунтування переваг заявленої інтервенції з 9вВПЛ було здійснено заявником самостійно на основі зіставлення даних окремих досліджень. Клінічну ефективність 9вВПЛ заявник аналізував на основі результатів рандомізованих контрольованих досліджень, що представлені у публікаціях *Giuliano et al., 2019*²⁶, *Joura et al., 2015*²⁷).

Згідно до зазначених публікацій, для 9вВПЛ була обрана «популяція ефективності за протоколом» (англ. *per-protocol efficacy population*) – учасники дослідження були неінфіковані ВПЛ та отримали всі 3 дози вакцини впродовж 1 року. Досліджуваними типами ВПЛ були 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 і 59 (*Joura et al., 2015*).

Як зазначає заявник, за даними публікацій (*Giuliano et al., 2019; Joura et al.,*

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00122681>

²¹ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61248-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61248-4/abstract)

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24092907/>

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22075170/>

²⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22075171/>

²⁵ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61248-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61248-4/abstract)

²⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982556/>

²⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693011/>

2015), ефективність 9вВПЛ проти уражень CIN2+ була встановлена загалом для всіх типів вірусу. Крім того, на основі частоти виявлення 7 високоонкогенних типів ВПЛ у структурі тканинних уражень, заявником було розраховано очікуваний захисний ефект вакцини проти CIN1, CIN2 та CIN3/AIS за умови максимальної терапевтичної дії. Як зазначено в досьє, перехресна захисна ефективність 9вВПЛ (тобто проти ВПЛ типів 35, 39, 51, 56, 59, 66 і 68) відсутня відповідно до даних публікації *Joua et al., 2015*. Таким чином, для 9вВПЛ було враховано ефективність лише щодо високоонкогенних типів ВПЛ (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), що входять до складу вакцини.

Таким чином, на основі представлених у досьє даних щодо прямого та перехресного захисту 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ) та вакцинацією 9вВПЛ, обґрунтування заявника щодо переваг заявленої інтервенції зводиться до наступних висновків:

- 2вВПЛ є ефективною медичною технологією порівняно з відсутністю вакцинації для профілактики ВПЛ-асоційованих захворювань у визначеній цільовій популяції дівчат віком 11 років до початку сексуальної активності (TVC Naive);

- 2вВПЛ має переваги порівняно з 9вВПЛ, які ґрунтуються на наявності перехресного захисту. Тобто, обидві вакцини проти ВПЛ забезпечують надійний прямий захист проти найбільш поширених високоонкогенних типів ВПЛ 16 та 18, які зумовлюють основний тягар розвитку РШМ. В той же час, для 2вВПЛ було враховано додаткову клінічну ефективність у вигляді сукупної кінцевої точки проти 12 типів ВПЛ (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), не включених до складу вакцини. Натомість для 9вВПЛ (публікація *Joua et al., 2015*) перехресна захисна ефективність проти типів ВПЛ (35, 39, 51, 56, 59, 66, 68) є відсутньою, тобто ефективність обмежується виключно тими типами ВПЛ, що наявні у складі вакцини.

На запит уповноваженого органу щодо додаткового обґрунтування наявності перехресного захисту 2вВПЛ від 12 типів ВПЛ заявником також було проаналізовано дослідження, що наведено у публікації *Hildesheima et al., 2014*²⁸, та зроблено висновок щодо певної ефективності захисту (42-100%) від усіх типів ВПЛ, філогенетично пов'язаних з ВПЛ-16 (включаючи типи ВПЛ 31, 33, 35, 52, 58). Для типів ВПЛ, філогенетично пов'язаних з ВПЛ-18 (включаючи типи ВПЛ 39, 45, 59, 68), докази були неоднозначними, з припущенням ефективності щодо ВПЛ-68. Заявник зазначає, що фактично ефективність 2вВПЛ проти типів ВПЛ, які не входять до її складу, або незалежно від типу ВПЛ, про яку повідомлялось в рандомізованих клінічних дослідженнях фази III на сьогодні, значно варіюється. Також заявник зазначає, що в опублікованому метааналізі *G.R. do Nascimento et al., 2025*²⁹ наявні висновки щодо перехресної ефективності 2вВПЛ. В той же час, заявник вказує на обмеження даного метааналізу, зокрема щодо не врахування кількості доз, поведінкових факторів (наприклад, використання бар'єрних методів контрацепції, вік початку статевого життя), наявності супутніх інфекцій.

²⁸A. Hildesheima et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial, 2014; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018097/>

²⁹G.R. do Nascimento et al. Prevalence of non-vaccine high-risk HPV cervical infections in vaccinated women: a systematic review and meta-analysis, 2025; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39875836/>

Щодо профілю безпеки, за даними дослідження PATRICIA (Raavonen J. et al., 2009), частота розвитку побічних реакцій після введення 2вВПЛ була подібною з групою плацебо. Більшість побічних реакцій обмежувалися місцевими симптомами (короткочасний біль або почервоніння у місці ін'єкції).

У порівнянні з 9вВПЛ, заявлена інтервенція демонструє аналогічний спектр побічних реакцій, що підтверджує її належну переносимість для визначеної цільової популяції³⁰.

У рамках державної ОМТ уповноваженим органом проведено верифікацію наданих заявником даних щодо порівняльної клінічної ефективності 2вВПЛ та визначених компараторів та встановлено наступне.

Дані щодо порівняння **2вВПЛ з відсутністю вакцинації** представлено заявником за даними дослідження **PATRICIA**, що представлено у публікаціях Raavonen J. et al., 2009, Szarewski A. et al., 2013, Wheeler C.M. et al., 2012.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості подвійного сліпого, рандомізованого, контрольованого, багатоцентрового дослідження фази III PATRICIA за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови) та встановлено високу методологічну якість.

Результати дослідження PATRICIA демонструють ефективність застосування 2вВПЛ у запобіганні 6-місячній та 12-місячній персистентній інфекції, викликаній ВПЛ-16 та 18, що наближалася до 98-100%. Ефективність у запобіганні гістологічно підтвердженим ураженням шийки матки високого ступеня тяжкості (CIN2+ та CIN3+/AIS (аденокарцинома in situ)), безпосередньо асоційованим із ВПЛ-16 або ВПЛ-18, становила 93% - 100% у найвній когорті.

Щодо наявності перехресного захисту 2вВПЛ від 12 типів ВПЛ, що не входять до складу вакцини (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), то варто зауважити, що висновки заявника про значний перехресний захист від зазначених типів ВПЛ, ґрунтується на результатах композитної кінцевої точки. Згідно з Настановою основними обмеженнями під час використання композитних кінцевих точок є те, що їх важко інтерпретувати та їх неправильне тлумачення може призвести до завищення результатів лікування. Тому уповноваженим органом було проаналізовано результати щодо перехресного захисту для окремих типів ВПЛ згідно з фінальним аналізом (англ. end-of-study) дослідження PATRICIA та встановлено, що 2вВПЛ забезпечує перехресну захисну ефективність щодо 6-місячної персистентної інфекції та CIN2+, асоційованих із ВПЛ саме типів 31, 33, 45 та 51.

Крім того, відповідно до додатково наданої заявником публікації **A. Hildesheima et al., 2014**, в якій представлено результати рандомізованого дослідження 2вВПЛ на базі громади у Коста-Риці, вакцинація проти ВПЛ-16/18 може забезпечувати частковий захист від деяких високоонкогенних типів ВПЛ, що не входять до складу вакцини. Попри обмеження через невелику вибірку,

³⁰ <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet#what-are-hpv-vaccines>

результати свідчать про наявність певної ефективності (точкові оцінки коливаються в межах 42%–100%) для всіх типів ВПЛ, які філогенетично споріднені з ВПЛ-16 (філогенетична група А9, включаючи типи ВПЛ 31, 33, 35, 52, 58). Щодо типів ВПЛ, філогенетично споріднених із ВПЛ-18 (група А7, включаючи типи ВПЛ 39, 45, 59, 68), результати були різними: були ознаки ефективності проти ВПЛ-68, але не щодо інших типів, споріднених із ВПЛ-18. Тобто, перехресна ефективність не є однаковою для всіх 12 типів ВПЛ.

За даними систематичного огляду з метааналізом, що представлений у публікації **G.R. do Nascimento et al., 2025** та був також наданий заявником для підтвердження наявності перехресного захисту 2вВПЛ було встановлено наступне. Метою даного систематичного огляду було оцінити поширеність цервікальних інфекцій, викликаних типами ВПЛ високого онкогенного ризику, що не входять до складу вакцин, серед жінок, вакцинованих проти 16 та 18 типів 2вВПЛ або 4вВПЛ. Згідно з результатами поширеність цервікальної інфекції, викликаної типами ВПЛ, що не входять до складу вакцини, була високою серед жінок незалежно від їх статусу вакцинації. Для типів ВПЛ-31, 45 та 31/33/45 поширеність цервікальної інфекції виявилася нижчою у вакцинованих жінок, що свідчить про наявність ефекту перехресного захисту вакцин щодо цих вірусних типів.

Отже, надані заявником джерела, не підтверджують наявність перехресного захисту 2вВПЛ від 12 типів ВПЛ, що не входять до складу вакцини.

Щодо порівняння 2вВПЛ з 9вВПЛ, то оскільки заявником було проаналізовано результати окремих досліджень, а наведене у досьє твердження щодо відсутності перехресної захисної ефективності 9вВПЛ проти типів 51, 56, 59, 66 і 68 не є коректним, так як у наданій заявником публікації (Joura E.A. et al., 2015) питання оцінки перехресного імунітету не розглядалося, то уповноваженим органом було проведено альтернативний пошук доказових даних, та встановлено наступне. Прямих порівняльних досліджень між 2вВПЛ та 9вВПЛ не було знайдено, проте було ідентифіковано вторинні джерела (Kim et al., 2024³¹ та Brown et al., 2021³²).

У публікації **Kim et al., 2024** представлено систематичний огляд та метааналіз рандомізованих клінічних досліджень, в якому порівняльний аналіз між 2вВПЛ, 4вВПЛ та 9вВПЛ був зосереджений у тому числі на жіночій популяції, наївній щодо ВПЛ-інфекції, та канцерогенних типах ВПЛ (16/18/31/33/45/52/58). Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості систематичного огляду з мережевим метааналізом Kim et al., 2024 за інструментом критичної оцінки AMSTAR 2 на етапі фахової експертизи державної ОМТ (додаток 2 Настанови). За результатами аналізу встановлено високу методологічну якість.

За результатами цього аналізу встановлено:

- для типів ВПЛ 16 та 18 не було зафіксовано жодних статистично значущих відмінностей у запобіганні інфікуванню між 2вВПЛ та 9вВПЛ (RR 5,70

³¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38014729/>

³² Brown DR, Joura EA, Yen GP, Kothari S, Luxembourg A, Saah A, Walia A, Perez G, Khoury H, Badgley D, Stanley M. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. Vaccine. 2021 Apr 15;39(16):2224-2236. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.076. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33744051.

(95% CI 0,94 - 34,65) та 1,86 (95% CI 0,24 - 14,53) відповідно);

- 2вВПЛ показала статистично значущу меншу ефективність порівняно з 9вВПЛ щодо запобігання інфекціям, викликаним типами ВПЛ 31, 33, 52 та 58:

- для типу ВПЛ 31 $RR = 13,23$ (95% CI 4,32 - 40,49);
- для типу ВПЛ 33 $RR = 73,92$ (95% CI 9,08 - 601,69);
- для типу ВПЛ 52 $RR = 50,52$ (95% CI 21,49 - 118,76);
- для типу ВПЛ 58 $RR = 15,71$ (95% CI 6,64 - 36,59).

Винятком став тип ВПЛ 45, щодо якого превентивний ефект 2вВПЛ хоч і був нижчим порівняно з 9вВПЛ, проте виявлена різниця не досягла рівня статистичної значущості – $RR = 34,59$ (95% CI 0,27 - 4460, 49).

Дані іншого систематичного огляду та метааналізу як рандомізованих досліджень так і даних реальної клінічної практики (англ. *real world evidence*, *RWE*), що представлені у публікації **Brown et al., 2021**, свідчать про статистично значущий перехресний захист 2вВПЛ лише проти 2 типів ВПЛ – 31 та 45. Також зазначається, що наявна доказова база вказує на обмежену тривалість такого імунітету в часі, тоді як його довгостроковий потенціал наразі залишається клінічно невизначеним.

Крім того, згідно з додатково опрацьованим уповноваженим органом документом ВООЗ «Міркування щодо вибору вакцини проти ВПЛ» (*Human Papillomavirus Vaccine Product Choice Considerations*³³), застосування 2вВПЛ забезпечує лише частковий перехресний ефект проти штамів вірусу, викликаних типами ВПЛ 31, 33 та 45. Також, порівняно з прямим захистом від типів ВПЛ, які містяться у вакцині, перехресний захист є непостійним і з часом зменшується.

Щодо тривалості перехресного захисту, то уповноваженим органом було встановлено, що відсутні прямі порівняльні клінічні дослідження щодо тривалості прямого імунітету та перехресного імунітету, що також підтверджують клінічні фахівці громадської організації “Українська асоціація кольпоскопії та цервікальної патології”.

Таким чином, результати порівняння 2вВПЛ з відсутністю вакцинації за даними дослідження PATRICIA свідчать про те, що своєчасна імунізація 2вВПЛ до початку статевого життя дозволяє майже повністю нівелювати ризик виникнення ВПЛ-16/18-асоційованої онкопатології шийки матки. Імунізація до першого контакту з вірусом забезпечує 98-100% захист від 6- та 12-місячної персистентної інфекції, викликаній ВПЛ-16/18, а також 93-100% ефективності у запобіганні гістологічно підтвердженим передпухлинним ураженням високого ступеня тяжкості (CIN2+, CIN3+/AIS), безпосередньо асоційованим із зазначеними штамами. Також, порівняно з відсутністю вакцинації, для 2вВПЛ підтверджено наявність додаткового перехресного захисту. Згідно з фінальним аналізом дослідження PATRICIA (Wheeler et al., 2012), 2вВПЛ продемонструвала перехресну ефективність щодо 6-місячної персистентної інфекції та уражень CIN2+, асоційованих із не включеними до складу вакцини типами ВПЛ (31, 33, 45

³³ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/0b654f9d-2fd3-4261-94de-f88acb402ae9/content>

та 51). Щодо профілю безпеки, то частки жінок, у яких виникли серйозні несприятливі події, клінічно значущі стани, вперше виявлені хронічні захворювання та вперше виявлені аутоімунні захворювання, були подібні між групами. Найбільш поширені побічні реакції мали легкий ступінь вираженості та обмежувалися місцевими симптомами (короткочасний біль або почервоніння у місці ін'єкції).

Щодо порівняння **2вВПЛ та 9вВПЛ**, то за результатами проведеного аналізу систематичного огляду з метааналізом (Kim et al., 2024), не було виявлено ні статистично значущих, ні навіть незначних відмінностей у профілактиці інфекції ВПЛ 16 та 18 типів. Однак для ВПЛ типів 31, 33, 52 та 58 вакцина 9вВПЛ демонструє значно вищу захисну ефективність порівняно з 2вВПЛ, що є прогнозованим, оскільки 2вВПЛ не охоплює зазначені типи ВПЛ. Разом з тим, 2вВПЛ продемонструвала значний захисний перехресний ефект порівняно з плацебо проти інфекції ВПЛ типу 31 та 33, що не входять до складу вакцини. Такі результати частково відрізняються від даних дослідження PATRICIA.

Таким чином, варто зазначити, що дані щодо перехресного захисту 2вВПЛ варіюються в залежності від проаналізованих джерел. Такий захист є частковим та, на відміну від прямого захисту, має тенденцію до зниження з часом, а його довгострокова тривалість наразі клінічно не визначена.

Отже, вакцина проти ВПЛ (без зазначення валентності) включена до останньої 24 версії для дорослих та 10 версії для дітей Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2025 року, а тому має доведену клінічну ефективність та безпеку. Крім того, за даними ж ВООЗ³⁴ та Міжнародного агентства з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer, IARC³⁵) саме високоонкогенні типи ВПЛ 16 та 18 викликають близько ~76% усіх випадків РШМ у світі. Згідно зі спеціалізованим звітом Інформаційного центру з питань ВПЛ (HPV Information Centre, 2023³⁶), у структурі діагностованого РШМ в Україні типи ВПЛ 16 та 18 виявляють у 74,0% пацієнток. З огляду на це, забезпечення надійного захисту від штамів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 є пріоритетом у зниженні поширеності РШМ порівняно з відсутністю вакцинації.

Вакцина проти вірусу папіломи людини включена до останньої 24 версії для дорослих та 10 версії для дітей **Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2025 року (WHO Model List of Essential Medicines)**³⁷.

Позиція ВООЗ щодо вакцинації проти ВПЛ полягає у тому, що пріоритетною метою імунізації проти ВПЛ є профілактика РШМ, на який припадає 82% усіх видів раку, пов'язаних з ВПЛ. Глобальна стратегія ВООЗ щодо прискорення ліквідації РШМ 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

³⁴ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

³⁵ <https://www.iarc.who.int/reference/worldwide-burden-of-cancer-attributable-to-hpv-by-site-country-and-hpv-type/>

³⁶ <https://hpvcentre.net/statistics/reports/UKR.pdf>

³⁷ <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7eb03ead-cb01-45ca-b4fe-a50d698f049d/content>

профілактики РШМ найкраще проводити до того, як вони стануть сексуально активними. Ліцензовані наразі двовалентні, чотиривалентні і дев'ятивалентні ВПЛ вакцини характеризуються відмінним профілем безпеки, мають високу ефективність, або відповідають стандартам імунобридингу (англ. immunobridging)³⁸.

У відповідь на значний тягар РШМ, який у 2022 році забрав життя близько 350000 жінок, Глобальна стратегія ВООЗ пропонує модель безперервної допомоги та контролю протягом усього життя.

Профілактика

Підвищення обізнаності громадськості, зміцнення медичної грамотності та покращення доступу до інформації та послуг є ключовими для профілактики та контролю протягом усього життя:

- вакцинація проти ВПЛ для дівчаток віком 9-14 років є високоефективною у запобіганні інфекції, РШМ та інших видів раку, пов'язаних з ВПЛ;

- скринінг шийки матки з 30 років (25 років у жінок, які живуть з ВІЛ) може виявити передракові стани шийки матки, а в поєднанні зі своєчасним лікуванням може запобігти прогресуванню до РШМ;

- у будь-якому віці раннє виявлення симптомів у жінок з подальшим швидким якісним лікуванням може вилікувати РШМ.

Станом на 2025 рік існує 8 ліцензованих вакцин проти ВПЛ у світі, п'ять з яких отримали попередню кваліфікацію ВООЗ та доступні в усьому світі. Усі вони захищають від ВПЛ високого ризику типів 16 та 18, які спричиняють ~76% випадків РШМ.

Вакцинація проти ВПЛ є пріоритетною для всіх дівчат віком 9-14 років, до того, як вони почнуть статеве життя. Залежно від національного графіка, вакцинацію можна вводити однією або двома дозами. Для осіб з ослабленою імунною системою, включаючи людей, які живуть з ВІЛ, оптимальний режим імунізації передбачає введення двох або трьох доз. Деякі країни додатково вирішили вакцинувати хлопчиків, щоб ще більше знизити поширеність ВПЛ у громаді та запобігти раку у чоловіків, спричиненому ВПЛ.

Інші важливі способи запобігання інфекції ВПЛ та зниження ризику раку шийки матки включають: бути некурцем або кинути палити; використання презервативів; добровільне чоловіче обрізання.

Глобальна стратегія ВООЗ визначає ліквідацію як скорочення кількості нових випадків щорічно до 4 або менше випадків на 100 000 жінок та встановлює три цілі, яких необхідно досягти до 2030 року, щоб усі країни стали на шлях до ліквідації в найближчі десятиліття:

1. 90% дівчат вакциновані вакциною проти ВПЛ до 15 років;
2. 70% жінок пройшли скринінг за допомогою високоефективного тесту до 35 років і знову до 45 років;
3. 90% жінок з передраком або РШМ отримують лікування³⁹.

³⁸<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>

³⁹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

Уповноважений орган також зазначає, що **Стратегічна консультативна група експертів ВООЗ з імунізації (SAGE)**⁴⁰ рекомендує наступні схеми доз для вакцинації проти ВПЛ:

- 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 Великої Британії (UK Health Security Agency)** опубліковано програму вакцинації проти ВПЛ: зміни з вересня 2023 року⁴¹, де вказано, що з 1 вересня 2023 року програма вакцинації проти ВПЛ змінилась 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.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України вакцина проти ВПЛ не включена до чинного **Державного формуляру лікарських засобів**, затвердженого наказом МОЗ України від 13.06.2025 № 971 «Про затвердження сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності»⁴².

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)⁴³. Вакцинація проти ВПЛ як первинна профілактика рекомендована для попередження РШМ у вакцинованих осіб.

У досьє представлені наступні **міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн**.

1. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Анальна карцинома, Версія 3. 2024 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 3.2024)⁴⁴

Персистуюча інфекція, спричинена ВПЛ, – вагомий фактор розвитку РШМ. Імунізація проти ВПЛ запобігає розвитку специфічного раку, спричиненого ВПЛ.

2. Оновлення рекомендацій щодо вакцинації проти вірусу папіломи людини 2020: адаптація рекомендацій Американського онкологічного товариства (Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society (ACS) guideline adaptation)⁴⁵

Рекомендації Консультативного комітету із проблем вакцинації (Advisory Committee on Immunization Practices, далі – ACIP), адаптація та обґрунтування ACS (Американське онкологічне товариство):

⁴⁰ [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)

⁴¹ <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter>

⁴² https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf

⁴³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/06/1057_18062024_smd.pdf

⁴⁴ <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426>

⁴⁵ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21616>

- АСІР: 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 9-12 років дозволить досягти вищих показників своєчасної вакцинації, що призведе до підвищення рівня запобігання раку. Постачальникам медичних послуг рекомендовано починати пропонувати серію вакцин проти ВПЛ у віці 9 або 10 років. Доведено, що вакцинація проти ВПЛ є більш ефективною в молодшому віці. Дані, наявні на сьогоднішній день, показують, що вакцинація у віці 12 або 13 років є значно ефективнішою, ніж вакцинація у віці 14 або 15 років, яка своєю чергою ефективніша, ніж вакцинація у пізнішому підлітковому та ранньому дорослому віці. Тому очікується, що вакцинація у віці від 9 до 11 років буде принаймні такою ж ефективною для запобігання інфекціям вакцинного типу ВПЛ, передракових захворювань і раку, пов'язаних з ВПЛ, як вакцинація у віці 12 або 13 років і, ймовірно, призведе до сильнішої імунної відповіді.

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)⁴⁶

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

- у рамках платформи імунізації підлітків 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);
- акушери-гінекологи та інші медичні працівники мають наполегливо рекомендувати вакцинацію проти ВПЛ відповідним пацієнтам і наголошувати на перевагах і безпеці вакцини проти ВПЛ.

Імунокомпетентним дівчатам і хлопцям, які отримують свою першу дозу вакцини проти ВПЛ до 15 років, потрібні лише 2 дози, оскільки імунна відповідь, яка розвивається в цьому віці, забезпечує рівні антитіла, еквівалентні таким у пацієнтів, які отримали 3 дози у віці 15 років і старше.

4. 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, 2017)⁴⁷

На момент підготовки даних рекомендацій ліцензовані та доступні три вакцини проти ВПЛ: 2вВПЛ, 4вВПЛ і 9вВПЛ. Усі 3 вакцини забезпечують захист від ВПЛ типів 16 і 18. Вакцина 4вВПЛ також включає ВПЛ типів 6 та 11, які спричиняють 90 % генітальних бородавок. Крім того, на додаток до типів, уже включених у вакцину 4вВПЛ, вакцина 9вВПЛ охоплює ще 5 високоонкогенних типів ВПЛ – 31, 33, 45, 52 і 58, які спричиняють додаткові 15 % випадків раку, пов'язаного із ВПЛ у жінок, і 4 % випадків у чоловіків. Вакцини 2вВПЛ і 4вВПЛ мають значну перехресну захисну активність проти інших високоонкогенних вірусів. Усі 3 вакцини ефективні проти пов'язаної інфекції та дисплазії шийки

⁴⁶https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2020/08000/human_papillomavirus_vaccination__acog_committee.48.aspx

⁴⁷ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42148-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/fulltext)

матки, піхви, вульви та анального каналу.

Звіти після отримання ліцензії з країн із впровадженими програмами вакцинації проти ВПЛ свідчать про те, що вакцинація проти ВПЛ має сприятливий ефект на популяційному рівні вже через 3 роки після запровадження програми вакцинації проти ВПЛ, включно зі зниженням частоти аномалій шийки матки високого ступеня, поширеністю вакцинних типів ВПЛ та захворюваністю на генітальні бородавки. Профілактичне введення вакцини проти ВПЛ може ефективно запобігти інфекції та захворюванням, пов'язаним з вакцинними типами ВПЛ. Вплив вакцинації на тягар раку ще належить визначити, але, згідно із сурогатними маркерами, очікується, що можливо запобігти >70 % випадків РШМ.

Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано наступні міжнародні рекомендації та настанови.

Рекомендації щодо вакцинації проти вірусу папіломи людини Європейського центру з профілактики та контролю хвороб, 2024. (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC, 2024)⁴⁸

На офіційному сайті представлено графіки вакцинації проти ВПЛ у країнах Європейського Союзу та Європейської економічної зони із детальною інформацією щодо віку початку вакцинації для дівчаток та хлопчиків, рекомендованою кількістю доз і графіки введення, особливістю наздоганяючої вакцинації для старших вікових груп та включення вакцинації в національні програми охорони здоров'я.

Рекомендації щодо вакцинації проти ВПЛ відповідно до графіку Австралійської національної програми вакцинації (National Immunisation Program Schedule), Департаменту охорони здоров'я та догляду за літніми людьми Міністерства охорони здоров'я Австралії, 2024 (Australian government. Department of health and aged care)⁴⁹

Відповідно до рекомендацій, оновлених у 2023 році, що базуються на рекомендаціях Австралійської технічної групи з імунізації (ATAGI), що в свою чергу опирається на міжнародні дані, рекомендації ВООЗ та Великої Британії, для ефективнішого охоплення молоді та зменшення ризику ВПЛ-асоційованих захворювань:

- основний графік вакцинації передбачає одну дозу Гардасил 9 (9ВПЛ) для підлітків 12-13 років;

- вакцинація доступна для осіб, які пропустили вакцинацію в підлітковому віці, до 25 років включно;

- для осіб старше 26 років вакцинація не фінансується через знижену ефективність, якщо інфікування вже відбулось. Проте вакцинація може бути рекомендована у певних випадках за консультацією лікаря.

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

⁴⁸<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>

⁴⁹ <https://www.health.gov.au/resources/publications/2024-phn-childhood-immunisation-coverage-data?language=en>

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 Poland⁵⁰)

- 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.

Рекомендації Центру контролю та профілактики США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) Департаменту охорони здоров'я та соціального забезпечення США (United States Department of Health and Human Services, DHHS), 2024⁵¹.

Відповідно до календаря щеплень для дітей та підлітків рутинна вакцинація проти вірусу ВПЛ рекомендована у віці 11-12 років (може початися у віці 9 років) і рекомендована всім особам віком до 18 років, якщо вони не вакциновані належним чином.

Застосовують 2 або 3 дози залежно від віку на момент первинної вакцинації:

- вік 9-14 років на момент початкової вакцинації: 2 дози через 0,6-12 місяців (мінімальний інтервал: 5 місяців; повторна доза, якщо введено занадто рано);

- вік 15 років або старше на момент первинної вакцинації: 3 дози через 0, 1–2 місяці, 6 місяців (мінімальні інтервали: доза 1 до дози 2 = 4 тижні; доза 2 до

⁵⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36134760/>

⁵¹ <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/immunization-schedules/child-adolescent-age.html#table-1>

доза 3 = 12 тижнів; доза 1 до дози 3 = 5 місяців; повторна доза, якщо введено раніше);

- додаткова доза не рекомендована, якщо будь-яка серія вакцини проти ВПЛ будь-якої валентності була завершена з використанням рекомендованих інтервалів дозування.

Відповідно до аналізу міжнародних клінічних настанов, рекомендацій ВООЗ та провідних наукових товариств іноземних країн (зокрема США, Європейського Союзу, Австралії та Польщі), вакцинація проти ВПЛ позиціонується як вискоєфективний метод профілактики, спрямований на елімінацію РШМ та зниження тягаря інших ВПЛ-асоційованих онкопатологій. Світові стандарти охорони здоров'я (включно з останньою 24 версією для дорослих та 10 версією для дітей Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ, 2025 року) одностайно зазначають, що дівчатка віком 9-14 років є пріоритетною цільовою групою для проведення імунізації до початку статевого життя, оскільки введення вакцини у зазначеному віці забезпечує максимальну превентивну ефективність та сильну імунну відповідь. Водночас сучасні міжнародні рекомендації передбачають можливість застосування спрощених схем вакцинації (одна або дві дози) залежно від віку та імунного статусу, а окремі країни, зокрема Велика Британія, вже впровадили одностайну схему для підлітків. Крім того за даними ВООЗ усі наявні вакцини забезпечують захист від типів ВПЛ високого ризику – 16 і 18, які є причиною приблизно 76% випадків РШМ. Також вакцинація проти ВПЛ офіційно регламентована чинним Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки» як базовий метод первинної профілактики.

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

Ефективність витрат 2вВПЛ в досє була оцінена із застосуванням методу “витрати-ефективність” (cost-effectiveness), у якому оцінювались додані роки життя (LYG), та методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування 2вВПЛ для профілактики персистуючої інфекції, передпухлинних уражень шийки матки та РШМ, що спричиняється певними онкогенними типами ВПЛ у 11-річних дівчат порівняно із відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ) та 9вВПЛ.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” заявник обґрунтував наявністю доказових даних щодо ефективності вакцини 2вВПЛ попереджувати виникнення CIN1, CIN2 і CIN3 у наївній до ВПЛ вакцинованій

когорті жінок (Szarewski et al., 2013⁵², Lehtinen et al., 2012⁵³). Ефективність вакцини 9вВПЛ була встановлена незалежно від типу ВПЛ для CIN2+ та спрогнозована очікувана ефективність вакцини 9вВПЛ (припускаючи ідеальну ефективність вакцини) проти CIN1, CIN2 та CIN3/AIS (аденокарцинома in situ) на основі розподілу 7 типів ВПЛ високого ризику, які містяться у 9вВПЛ при цих ураженнях (Giuliano et al., 2014⁵⁴, Joura et al., 2014⁵⁵, Hartwig et al., 2015⁵⁶). Оскільки CIN (особливо CIN2 і CIN3) мають високий ризик прогресування та перетворення в інвазивний РШМ, який, відповідно, істотно підвищує ризик смертності, то проведення фармакоекономічного аналізу методом “витрати-ефективність” в контексті побудованої моделі Маркова дозволяє розрахувати додані роки життя (LYG) при проведенні вакцинації від ВПЛ із застосуванням вакцини 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації та 9вВПЛ.

Вибір методу “витрати-користь” заявник обґрунтував доступними в літературі оціненими показниками зниження якості життя (корисності) при виникненні CIN1, CIN2, CIN3 та РШМ, які враховані у моделі Маркова як окремі стани здоров'я пацієнток.

Додатково звертаємо увагу, що метод фармакоекономічного аналізу обирається відповідно до виявленого та вимірюваного результату порівняльної клінічної ефективності та безпеки. Відповідно, щодо порівняння 2вВПЛ з відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ) зазначаємо, що вакцина проти ВПЛ (без зазначення валентності) включена у Базовий перелік ВООЗ 2025 року (24 версія для дорослих та 10 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.

Щодо порівняння 2вВПЛ з 9вВПЛ варто зазначити, що прямі порівняльні рандомізовані клінічні дослідження (РКД) відсутні. Результати систематичного огляду та мережевого мета-аналізу, описані у публікації Kim et al., 2024, свідчать про те, що для ВПЛ типів 16 і 18 не було виявлено ні статистично значущих, ні незначних відмінностей у запобіганні інфікуванню ВПЛ між 2вВПЛ та 9вВПЛ. Однак 9вВПЛ продемонструвала значно вищу ефективність порівняно з 2вВПЛ у запобіганні інфекціям ВПЛ типів

⁵² Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, Romanowski B, Schwarz TF, Apter D, Chow SN, Paavonen J, Del Rosario-Raymundo MR, Teixeira JC, De Carvalho NS, Castro-Sanchez M, Castellsagué X, Poppe WA, De Sutter P, Huh W, Chatterjee A, Tjalma WA, Ackerman RT, Martens M, Papp KA, Bajo-Arenas J, Harper DM, Torné A, David MP, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. J Infect Dis. 2013 Nov 1;208(9):1391-6. doi: 10.1093/infdis/jit360. PMID: 24092907; PMCID: PMC3789574.

⁵³ Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial The Lancet Oncology, 2011; 13, 89-99.

⁵⁴ Giuliano A., Joura E., Iversen O. E. et al. Efficacy of a novel 9-valent HPV L1 vaccine against disease irrespective of HPV type. in In 29th International Papillomavirus Conference and Clinical & Public Health Workshops; 2014. Seattle, United States of America.

⁵⁵ Joura EA, Ault KA, Bosch FX, Brown D, Cuzick J, Ferris D, Garland SM, Giuliano AR, Hernandez-Avila M, Huh W, Iversen OE, Kjaer SK, Luna J, Miller D, Monson J, Munoz N, Myers E, Paavonen J, Pitisuttithum P, Steben M, Wheeler CM, Perez G, Saah A, Luxembourg A, Sings HL, Velicer C. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 Oct;23(10):1997-2008. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0410. PMID: 25274978.

⁵⁶ Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. Papillomavirus Res. 2015 Jun 16;1:90–100. doi: 10.1016/j.pvr.2015.06.003. PMCID: PMC5886848.

31/33/45/52/58. Щодо перехресного захисту, то 2вВПЛ продемонструвала значний захисний перехресний ефект порівняно з плацебо проти інфекції ВПЛ типу 31 та 33, що не входять до складу вакцини⁵⁷.

Отже, враховуючи відмінності у клінічній ефективності між порівнюваними технологіями, а також можливість оцінки ефективності з використанням генеричної метрики здоров'я, проведення аналізу методом “витрати-ефективність” та “витрати-користь” є доцільним.

Фармакоекономічний аналіз заявником проведено на основі адаптованої глобальної економічної моделі компанії “ГлаксоСмітКляйн”. Заявником також зазначено, що у межах адаптованої для системи охорони здоров'я України глобальної фармакоекономічної моделі компанії “ГлаксоСмітКляйн” були використані вхідні дані з раніше опублікованої адаптації моделі (Debicki et al., 2008⁵⁸). Проте у поданій заявником моделі був також включений ефект захисту від типів ВПЛ із низьким рівнем ризику.

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі Маркова з річними циклами та позитивним часовим горизонтом (95 років). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати.

Розроблена когортна популяційна модель Маркова складається із серії станів здоров'я, в яких перебувають пацієнтки та між якими вони переміщуються в процесі захворювання, що відображає натуральний перебіг від онкогенної ВПЛ-інфекції до інвазивного РШМ і від ВПЛ-інфекції низького ризику до CIN1 (“неонкогенний ВПЛ”, “онкогенний ВПЛ”, “CIN1 онкогенний”, “CIN2&3”, “Персистоючий CIN2&3”, “Рак”, “Вилікуваний рак”, “Смерть від раку”, “Смерть”). Спрощений алгоритм для представлення цитологічного скринінгу на передракові ураження ШМ також є частиною структури моделі (стани здоров'я “det” – стани, у які потрапляють пацієнтки, яким за результатами скринінгу було встановлено діагноз та для яких застосовуються інші ймовірності переходів між станами). Цей алгоритм полягає у визначенні частки виявлених уражень на основі охоплення скринінгом і чутливості скринінгового тесту.

Для формування непрямих (проксі) даних ефективності, використаних у моделі, можливим є застосування двох типів показників ефективності вакцини:

- перший – ефективність вакцини незалежно від типу ВПЛ, який є збудником. Для обох вакцин у цьому випадку використовуються показники ефективності щодо уражень (англ. lesion endpoints), незалежно від того, який саме тип ВПЛ спричинив ураження;
- другим варіантом є типоспецифічна ефективність. У цьому підході використовуються опубліковані дані про ефективність проти типів ВПЛ, що

⁵⁷ Kim J, Choe YJ, Park J, Cho J, Cheong C, Oh JK, Park M, Shim E, Yu SY. Comparative Effects of Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines in The Prevention of Genotype-Specific Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Infect Chemother. 2024 Mar;56(1):37-46. doi: 10.3947/ic.2023.0064. Epub 2023 Nov 20. PMID: 38014729; PMCID: PMC10990884.

⁵⁸ Donna Debicki, Nicole Ferko, Nadia Demarteau, Steve Gallivan, Chris Bauch, Andrea Anonychuk, Lorenzo Mantovani, Stefano Capri, Cheng-Yang Chou, Baudouin Standaert, Lieven Annemans, Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination, Vaccine, Volume 26, Supplement 5, 2008, Pages F16-F28, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.02.040>.

входять до складу вакцини (вакцинальні типи), а також дані про ефективність проти типів ВПЛ, які не входять до складу вакцини (перехресний захист (англ. cross protection)). Надалі ці показники коригуються з урахуванням розподілу типів ВПЛ в Україні при різних ВПЛ-асоційованих ураженнях.

У наданій заявником моделі типоспецифічна ефективність є базовим аналізом.

Типи ВПЛ, що включені у модель, – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 і 68. Також враховано, що вакцинацію отримає 78,6% дівчат (а бустерну дозу – 35,8%), оскільки у реальній клінічній практиці охоплення вакцинацією навряд становитиме 100%.

Результати фармакоекономічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати фармакоекономічного аналізу 2вВПЛ за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: 2вВПЛ. Компаратори: 1) відсутність вакцинації (лише скринінг на РШМ), 2) 9вВПЛ. Когортну популяційну модель Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дівчата віком 11 років. Фармакоекономічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника. Часовий горизонт моделювання є позитивним (95 років). У модель включено 231 798 11-річних дівчат, що відповідає даним Державної служби статистики України станом на 2021 рік ⁵⁹ . На момент проведення державної ОМТ актуальні дані Державної служби статистики України відсутні. Останні доступні дані – дані 2022 року, відповідно до яких кількість 11-річних дівчат станом на 1 січня 2022 року становить 225 601 ⁶⁰ . Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності: 2вВПЛ – Paavonen et al, 2009 ⁶¹ , Harper et al., 2004 ⁶² , Wheeler et al., 2012 ⁶³ ; відсутність вакцинації – відсутність вакцинації не має визначених показників клінічної ефективності (в моделі використовуються параметри натуральної історії перебігу

⁵⁹ <https://stat.gov.ua/uk/publications/rozpodil-postiynoho-naselennya-ukrayiny-za-stattyu-ta-vikom-na-1-sichnya-2021-roku>

⁶⁰ http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2022/roz_nas22.pdf

⁶¹ Paavonen J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. The Lancet, 2009. 374 (9686): p. 301–314.

⁶² Harper D.M. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. The lancet, 2004. 364 (9447): p. 1757–1765.

⁶³ Wheeler C.M. et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. The lancet oncology, 2012. 13 (1): p. 100–110.

		захворювань, спричинених ВПЛ); 9вВПЛ – <i>Garland et al., 2007</i>⁶⁴, <i>FUTURE II Study Group, 2007</i>⁶⁵, <i>Villa et al., 2006</i>⁶⁶, <i>Joura et al., 2015</i>⁶⁷. Дані щодо корисності: враховано, що показник корисності у пацієнтів без ВПЛ становить 1. Дані щодо зменшення корисності: розраховано на основі <i>Marcellusi et al., 2015</i>⁶⁸ та <i>Annemans et al., 2009</i>⁶⁹. За результатами економічної оцінки у межах позитивного часового горизонту для популяції 231 798 11-річних дівчат з урахуванням дисконтування 3% було отримано результат: • 6 776 764,55 LYG для 2вВПЛ, 6 776 168,10 LYG для відсутності вакцинації (лише скринінг на РШМ), 6 776 713,19 LYG для 9вВПЛ; • 6 774 268,49 QALY для 2вВПЛ, 6 772 646,47 QALY для відсутності вакцинації (лише скринінг на РШМ), 6 774 128,72 QALY для 9вВПЛ. Отже, застосування 2вВПЛ для профілактики персистуючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та РШМ, що спричиняється певними онкогенними типами ВПЛ у 231 798 11-річних дівчат забезпечує додаткові 596,45 LYG та 1 662,02 QALY порівняно з відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ) та додаткові 51,36 LYG та 139,77 QALY порівняно з 9вВПЛ.
3	Розрахунок витрат	При проведенні аналізу витрат до прямих медичних витрат була включена вартість: • лікарських засобів; • медичних послуг при проведенні вакцинації проти ВПЛ; • скринінгу на РШМ; • лікування передракових станів (CIN 1-3); • лікування РШМ. Непрямі витрати не були включені в аналіз. Витрати на 2вВПЛ заявником розраховано на основі задекларованої оптово-відпускної ціни відповідно до переліку задекларованих оптово-відпускних цін на ЛЗ станом на 11 липня 2025 року, затвердженого наказом МОЗ України від 16.07.2025 № 1133 (1 526,76 грн за один попередньо наповнений шприц, що містить 0,5 мл (1 доза) суспензії для ін'єкцій (наказ МОЗ від 22.01.2025 № 133) з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (8%) та ПДВ (7%). Отже, заявлена цінова пропозиція становить 1 764,32 грн за один попередньо наповнений шприц. Відповідно, витрати на

⁶⁴ Garland S.M. et al., Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. New England Journal of Medicine, 2007. 356 (19): p. 1928–1943.

⁶⁵ FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. New England Journal of Medicine, 2007. 356 (19): p. 1915–1927.

⁶⁶ Villa L. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. British Journal of Cancer, 2006. 95 (11): p. 1459–1466.

⁶⁷ Joura E.A. et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. New England Journal of Medicine, 2015. 372 (8): p. 711–723.

⁶⁸ Marcellusi A, Capone A, Favato G, Mennini FS, Baio G, Haeussler K, Bononi M; HPV Italian Collaborative Study Group. Health utilities lost and risk factors associated with HPV-induced diseases in men and women: the HPV Italian collaborative study group. Clin Ther. 2015 Jan 1;37(1):156-167.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.11.002. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25487083.

⁶⁹ Annemans L, Rémy V, Oyee J, Langeron N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. Pharmacoeconomics. 2009;27(3):231-45. doi: 10.2165/00019053-200927030-00006. PMID: 19354343.

		дводозовий курс вакцинації становлять 3 528,64 грн. Додатково зазначаємо, що відповідно до актуальної на момент підготовки висновку редакції Національного каталогу цін (від 27.05.2026) задекларована гранична оптово-відпускна ціна на 2вВПЛ становить 1 811,09 грн (наказ МОЗ від 26.03.2026 № 392). Заявником зазначено, що витрати скринінг на РШМ розраховано на основі програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2025 році, затвердженої постановою КМУ України від 24.12.2024 № 1503. Витрати на 9вВПЛ заявником розраховано на основі граничної оптово-відпускної ціни відповідно до переліку відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2025 року, затвердженого наказом МОЗ України від 13.03.2025 №442 (4 344,55 грн за один попередньо наповнений шприц, що містить 0,5 мл (1 доза) суспензії для ін'єкцій) з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (8%) та ПДВ (7%). Отже, ціна на 9вВПЛ в аналізі заявника становить 5 020,56 грн за один попередньо наповнений шприц. Відповідно, витрати на дводозовий курс вакцинації становлять 10 041,12 грн. Сукупні витрати на позитивний горизонт моделювання для популяції 231 798 11-річних дівчат з дисконтуванням 3%: 2вВПЛ: 1 615 038 945,41 грн. Відсутність вакцинації (лише скринінг на РШМ): 709 833 625,73 грн. 9вВПЛ: 2 794 380 853,86 грн. Різниця витрат: витрати на 2вВПЛ більші на 905 205 319,68 грн порівняно з відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ) та менші на 1 179 341 908,45 грн порівняно з 9вВПЛ.
4	Результати	Інкrementальний показник ефективності витрат ICER для 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ): • 1 517 658,88 грн/LYG; • 558 071,83 грн/QALY. За розрахунками заявника 2вВПЛ порівняно з 9вВПЛ є домінуючою технологією (менші витрати, вища користь) відповідно як до аналізу “витрати-ефективність”, так і аналізу “витрати-користь”. Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості, у рамках якого було досліджено вплив на ICER зміни показників ефективності вакцин відповідно до нижніх та верхніх меж 95% довірчих інтервалів та зміни інших параметрів моделі на $\pm 20\%$. Відповідно до “діаграми торнадо”, наданій у моделі, показник ICUR при порівнянні 2вВПЛ з відсутністю вакцинації коливається від 495 361,01 грн/QALY до 638 961,98 грн/QALY, а найбільш впливовими параметрами є показники зменшення корисності, частота проведення скринінгу та частка пацієнток, які проходять скринінг. Дані результати не можна вважати надійними, оскільки заявником

		було внесено певні зміни у модель, що порушило розрахункові ланцюги та, відповідно, вплинуло на результати аналізу чутливості.
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<i>Припущення:</i> 1. Основні припущення, використані в моделі, стосуються зв'язку між онкогенним ВПЛ, передраковими ураженнями та інвазивним РШМ або CIN2/3, а також зв'язку між типами ВПЛ низького ризику та CIN1, але не РШМ та CIN2/3 (Bouvard et al., 2009⁷⁰, Cogliano et al., 2005⁷¹). 2. Оскільки цикл моделі становить 1 рік, витрати теж розраховані на рік. Модель передбачає, що витрати на виявлення та лікування уражень CIN виникають впродовж першого року. 3. Модель не передбачає додаткового зменшення корисності, пов'язаного з віком. 4. В моделі також передбачається, що хвора на РШМ пацієнтка, яка залишається живою впродовж 5 років після встановлення діагнозу, виліковується і, отже, жодних витрат на лікування в майбутньому понесено не буде. 6. У базовому сценарії економічного аналізу було зроблене припущення про довічний захист як від усіх вакцинальних типів ВПЛ, так і для типів, не пов'язаних з вакциною. 7. В моделі передбачається, що всі дівчата отримують визначену кількість доз вакцини, а ефект від часткової вакцинації не враховується. 8. Порівняння між 2вВПЛ та 9вВПЛ проведено на додаток до скринінгу. <i>Обмеження:</i> 1. Використана модель Маркова є статичною моделлю, отже колективний імунітет (англ. herd protection) не враховується, а у розрахунках було враховано лише прямий ефект вакцинації, що призводить до недооцінки ефекту обох вакцин. Водночас можна очікувати, що ефект колективного захисту для захворювань, які передаються статевим шляхом, є більш обмеженим порівняно з тим, що спостерігається для захворювань, які передаються повітряним шляхом, унаслідок обмеженої кількості партнерів у значній частини населення. 3. Для побудови моделі необхідно було зробити багато припущень з урахуванням невизначеності довгострокового ефекту вакцин, а також довгострокового розвитку захворювань.

За розрахунками заявника протягом позитивного часового горизонту застосування 2вВПЛ для профілактики персистуючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та РШМ, що спричиняється певними високоонкогенними типами ВПЛ, порівняно з відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ) у когорти 231 798 11-річних дівчат забезпечує додаткові 596,45 LYG та 1 662,02

⁷⁰ Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol. 2009 Apr;10(4):321-2. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8. PMID: 19350698.

⁷¹ Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F; WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol. 2005 Apr;6(4):204. doi: 10.1016/s1470-2045(05)70086-3. PMID: 15830458.

QALY при додаткових витратах у сумі 905 205 319,68 грн. Водночас за розрахунками заявника 2вВПЛ порівняно з 9вВПЛ забезпечує додаткові 51,36 LYG та 139,77 QALY при менших на 1 179 341 908,45 грн витратах.

Отже, згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ) становить 1 517 658,88 грн/LYG та 558 071,83 грн/QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER (грн/QALY) знаходиться у діапазоні 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 11.03.2022⁷²).

Щодо порівняння 2вВПЛ з 9вВПЛ – згідно з розрахунками заявника 2вВПЛ є домінуючою технологією (застосування 2вВПЛ пов'язане з меншими витратами та вищою користю) відповідно як до аналізу “витрати-ефективність”, так і аналізу “витрати-користь”. Додатково також зазначаємо, що відповідно до розрахунків заявника вакцинація 2вВПЛ 231 798 11-річних дівчат порівняно з відсутністю вакцинації призводить до уникнення 681 випадку раку та 41 випадку смерті від раку, порівняно з 9вВПЛ – 59 та 4 випадки відповідно.

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

Порівняно з відсутністю вакцинації та 9вВПЛ:

1. У моделі враховані такі типи ВПЛ – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 і 68. Тобто для 2вВПЛ враховано ефективність щодо 2 вакцинальних типів ВПЛ (16, 18) та 12 типів, що не входять до складу вакцини (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), при чому у вигляді сукупної кінцевої точки ефективності. Щодо 9вВПЛ, то у досьє зазначено, що відповідно до Joura et al., 2015 перехресна захисна ефективність 9вВПЛ (тобто проти ВПЛ типів 35, 39, 51, 56, 59, 66 і 68) відсутня. Тобто для 9вВПЛ враховано ефективність тільки щодо високоонкогенних вакцинальних типів ВПЛ (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

У моделі джерелом даних сукупної кінцевої точки ефективності 2вВПЛ щодо типів ВПЛ, що не входять до складу вакцини, є дослідження PATRICIA (Wheeler et al., 2012). У даному дослідженні дійсно є відповідні результати, однак важливо зауважити, що автори також зазначають, що дані фінального (англ. end-of-study) аналізу дослідження PATRICIA показують, що 2вВПЛ забезпечує перехресну захисну ефективність щодо 6-місячної персистентної інфекції та

⁷² <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

CIN2+, асоційованих із ВПЛ типів 31, 33, 45 та 51, а стійка ефективність вакцини для всіх кінцевих точок спостерігалася лише для ВПЛ-33.

Як було зазначено вище, наявні клінічні дані свідчать, що 2вВПЛ забезпечує лише частковий перехресний захист, який не є однаково вираженим для всіх 12 штамів, що не входять до складу вакцини, і не прирівнюється до прямого захисного ефекту. З огляду на мінливість такого імунітету та його тенденцію до зменшення з часом, уповноважений орган не має достатніх підстав для підтвердження довгострокової тривалості дії перехресного захисту 2вВПЛ та наявності захисту щодо кожного з 12 штамів ВПЛ, що не входять до складу вакцини (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

Варто зазначити, що у фармакоекономічній моделі передбачена опція виключення перехресної захисної ефективності та дослідження результатів при меншій тривалості збереження ефекту. Відповідно до даних моделі, при виключенні перехресної ефективності у аналізі порівняння 2вВПЛ з відсутністю вакцинації ICER збільшується, що призводить до зміни якісної характеристики витрат, які стають неефективними, а порівняно з 9вВПЛ – 2вВПЛ лишається менш витратною технологією, проте стає такою, що забезпечує меншу додану користь (QALY).

Враховуючи вищезазначене, уповноважений орган вважає використання сукупної кінцевої точки ефективності 2вВПЛ щодо 12 типів ВПЛ, що не входять до складу вакцини, з позитивною тривалістю захисту у моделі недостатньо обґрунтованим, що може призводити до переоцінки ефективності 2вВПЛ та, відповідно, впливати на результати ефективності витрат.

2. Базовим сценарієм моделі є використання підходу типоспецифічної ефективності, у якому загальна ефективність вакцин проти уражень розраховується на основі показників ефективності вакцин та часток кожного типу ВПЛ у кожному із уражень. У досьє зазначено, що джерелом даних щодо розподілу типів ВПЛ у всіх передракових і ракових ураженнях ШМ є звіт щодо ВПЛ і пов'язаних хвороб в Україні Каталонського інституту онкології (англ. Catalan Institute of Oncology, ICO) та Міжнародного агентства з досліджень онкології (англ. International Agency for Research on Cancer, IARC)⁷³. Однак уповноваженим органом не було верифіковано у вказаному джерелі дані, використані заявником у розрахунках. Заявником було зазначено, що в межах наданої глобальної моделі валідувати методологію розрахунку даних показників неможливо.

Відповідно, неможливо підтвердити коректність використаних у моделі показників розподілу типів ВПЛ в ураженнях, що, в свою чергу впливає на надійність отриманих результатів.

3. Заявником було зазначено, що для розрахунку витрат на медичні послуги щодо введення вакцини, проведення скринінгу на РШМ, лікування CIN1/2/3 та РШМ були використані тарифи відповідно до програми державних гарантій

⁷³ <https://hpvcentre.net/statistics/reports/UKR.pdf?t=1724844738983>

медичного обслуговування населення станом на 2025 рік, затвердженої постановою КМУ України від 24.12.2024 № 1503. Водночас у досьє та фармакоекономічній моделі відсутня деталізація розрахунків витрат на медичні послуги. У зв'язку з відсутністю деталізованої інформації щодо розрахунків, неможливо підтвердити коректність використаних у моделі витрат та відтворити отримані заявником результати.

Проте з огляду на врахування витрат на медичні послуги як для заявленого лікарського засобу, так і для компараторів, даний фактор не матиме суттєвого впливу на результати аналізу ефективності витрат.

4. Оскільки 01.01.2026 набрав чинності наказ МОЗ України № 396 від 05.03.2025, відповідно до якого Календар профілактичних щеплень в Україні, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.09.2011 № 595, містить щеплення проти папіломавірусної інфекції (щеплення за віком проти папіломавірусної інфекції проводиться у вигляді однієї дози дівчатам 12-13 років за рахунок коштів Державного бюджету України та/або інших джерел, не заборонених законодавством, а також за рахунок гуманітарної допомоги) уповноважений орган звертався до заявника з рекомендацією додатково представити сценарій моделі, який би відповідав чинному Календарю профілактичних щеплень в Україні.

Заявник зазначив, що застосування 2вВПЛ за одnodозовою схемою не відповідає затвердженій інструкції для медичного застосування, а отже є застосуванням off-label, тому не може бути використане в розрахунках.

Хоча пояснення заявника є методологічно обґрунтованим, водночас результати представленого фармакоекономічного аналізу базуються на припущеннях щодо віку цільової популяції та дводозової схеми вакцинації, які не відповідають чинному Календарю профілактичних щеплень в Україні, що обмежує можливість безпосереднього використання отриманих результатів для оцінки ефективності витрат вакцинації в умовах поточної практики імунопрофілактики в Україні.

Порівняно з 9вВПЛ:

5. Витрати на 9вВПЛ заявником розраховано на основі граничної оптово-відпускної ціни відповідно до переліку відомостей щодо граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та підлягають референтному ціноутворенню, станом на 01 лютого 2025 року, затвердженого наказом МОЗ України від 13.03.2025 №442. Однак даний наказ втратив чинність відповідно до наказу МОЗ України від 18.12.2025 № 1908, отже, наразі використане в аналізі джерело даних щодо ціни 9вВПЛ є нерелевантним.

Водночас уповноважений орган додатково проаналізував дані системи дослідження ринку "PharmXplorer" компанії ProximaResearch в госпітальному сегменті ринку за перші чотири місяці 2026 року та встановив, що

середньозважена ціна 9вВПЛ становить 4 727,46 грн за шприц, що незначно відрізняється від ціни, використаної заявником в аналізі.

Проте у даному контексті також варто наголосити на тому, що на дату підготовки даного висновку 9вВПЛ включено до Переліку лікарських засобів, що закуповуються за договорами керованого доступу (ДКД), затвердженого постановою КМУ від 09.12.2022 № 1373, а також розпочато вакцинацію відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні, затвердженого наказом МОЗ України від 16.09.2011 № 595. Водночас ціна, визначена за результатами укладеного ДКД, є конфіденційною інформацією, тому не може бути використана для верифікації витрат у моделі та оцінки ефективності витрат на основі фактичної ціни державних закупівель.

Отже, за результатами проведеної оцінки було встановлено, що 2вВПЛ є клінічно ефективним методом профілактики персистоючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та РШМ, що спричиняється високоонкогенними типами ВПЛ 16 та 18, у 11-річних дівчат порівняно з відсутністю вакцинації. За розрахунками заявника витрати на 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації є малоефективними (ICER становить 558 071,83 грн/QALY). Водночас результати аналізу ефективності витрат значною мірою залежать від використаного заявником підходу до врахування перехресної захисної ефективності щодо типів ВПЛ, що не входять до складу вакцини. Разом з тим уповноважений орган не заперечує можливість наявності певного рівня перехресної захисної ефективності 2вВПЛ, проте зазначає, що перехресний захист є лише частковим та неоднорідним і відрізняється за різними джерелами (дослідження PATRICIA та систематичний огляд Kim et al., 2024) переважно проти типів 31 і 33, тому використаний заявником підхід з використанням сукупної кінцевої точки ефективності 2вВПЛ щодо 12 типів ВПЛ є недостатньо обґрунтованим. Проведений уповноваженим органом аналіз свідчить, що застосування альтернативних підходів до врахування перехресної захисної ефективності може суттєво впливати на результати моделювання, зокрема виключення перехресної захисної ефективності з моделі призводить до збільшення ICER та зміни якісної характеристики витрат на 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації з малоефективних на неефективні.

Щодо порівняння 2вВПЛ та 9вВПЛ, яке на дату підготовки висновку є особливо актуальним з огляду на впровадження вакцинації 9вВПЛ в Україні, слід зазначити, що результати аналізу значною мірою залежать від підходу до врахування перехресної захисної ефективності 2вВПЛ щодо типів ВПЛ, що не входять до складу вакцини, необґрунтованість якого викликає невизначеність, про що зазначено вище. Проведений уповноваженим органом аналіз свідчить, що при виключенні перехресної захисної ефективності 2вВПЛ стає менш витратною та менш ефективною ніж 9вВПЛ. Проте враховуючи вищезазначені фактори, висновок щодо ефективності витрат закупівлі 2вВПЛ можна зробити лише з урахуванням реальної закупівельної ціни 9вВПЛ, за якою лікарський засіб

порівняння наразі закуповується в Україні за механізмом договору керованого доступу, та яка є конфіденційною.

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

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування 2вВПЛ на основі прямих недисконтованих витрат на імунізацію двома дозами 2вВПЛ з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості 11-річних дівчат, що потребують проведення імунізації, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку.

Заявником розроблено “діючий сценарій”, який передбачає відсутність вакцинації, “новий сценарій”, який передбачає впровадження 2вВПЛ. Крім цього, заявником було розроблено “можливий новий сценарій”, який передбачає рівний поділ ринку між 2вВПЛ та 9вВПЛ у майбутньому.

Варто зазначити, що відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні наразі фактично розпочато вакцинацію 9вВПЛ, тому доцільним щодо “діючого сценарію” було б включення витрат на 9вВПЛ, проте на запит уповноваженого органу заявником не було внесено відповідні корективи в модель.

У “новому сценарії” та “можливому новому сценарії” враховано середній показник охоплення щепленням в Україні (78,6%), витрати на введення вакцини, а також те, що всі імунізовані дівчата отримують дві дози вакцини.

Відповідно до Календаря профілактичних щеплень в Україні імунізація передбачена у вигляді однієї дози, тому розрахований заявником вплив на бюджет є завищеним. Заявник обґрунтував такий підхід тим, що застосування 2вВПЛ за одnodозовою схемою не відповідає затвердженій інструкції для медичного застосування.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації для профілактики персистоючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та РШМ, що спричиняється певними онкогенними типами ВПЛ у 11-річних дівчат наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації для профілактики персистоючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та РШМ, що спричиняється певними онкогенними типами ВПЛ у 11-річних дівчат

	Рік				
	2026	2027	2028	2029	2030
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують імунізації 2вВПЛ	248 957	253 884	258 811	263 737	268 664
Діючий сценарій – без втручання: кількість	248 957	253 884	258 811	263 737	268 664

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ для профілактики персистуючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та раку шийки матки, що спричиняється певними онкогенними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ) у дівчат з 11 річного віку, 31.07.2026

пацієнтів, які не отримують вакцину					
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати 2вВПЛ	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	53 277 (частка ринку – 21,4%)	54 331 (частка ринку – 21,4%)	55 386 (частка ринку – 21,4%)	56 440 (частка ринку – 21,4%)	57 494 (частка ринку – 21,4%)
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати 2вВПЛ	195 680 (частка ринку – 78,6%)	199 553 (частка ринку – 78,6%)	203 425 (частка ринку – 78,6%)	207 297 (частка ринку – 78,6%)	211 170 (частка ринку – 78,6%)
Можливий новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	53 277 (частка ринку – 21,4%)	54 331 (частка ринку – 21,4%)	55 386 (частка ринку – 21,4%)	56 440 (частка ринку – 21,4%)	57 494 (частка ринку – 21,4%)
Можливий новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати 2вВПЛ	97 840 (частка ринку – 39,3%)	99 776 (частка ринку – 39,3%)	101 713 (частка ринку – 39,3%)	103 649 (частка ринку – 39,3%)	105 585 (частка ринку – 39,3%)
Можливий новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати 9вВПЛ	97 840 (частка ринку – 39,3%)	99 776 (частка ринку – 39,3%)	101 713 (частка ринку – 39,3%)	103 649 (частка ринку – 39,3%)	105 585 (частка ринку – 39,3%)
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	963 457 875,20	982 527 132,92	1 001 591 467,00	1 020 655 801,08	1 039 725 058,80

проведення вакцинації 2вВПЛ					
- з них витрати на 2вВПЛ	690 484 275,20	704 150 697,92	717 813 592,00	731 476 486,08	745 142 908,80
Можливий новий сценарій – витрати на проведення вакцинації 2вВПЛ та 9вВПЛ	1 600 638 918,40	1 632 311 413,76	1 664 000 268,88	1 695 672 764,24	1 727 345 259,60
- з них витрати на 2вВПЛ	345 242 137,60	352 073 584,64	358 908 560,32	365 740 007,36	372 571 454,40
Додатковий вплив на бюджет (“новий сценарій” - “діючий сценарій”), грн	963 457 875,20	982 527 132,92	1 001 591 467,00	1 020 655 801,08	1 039 725 058,80
Додатковий вплив на бюджет (“можливий новий сценарій” - “діючий сценарій”), грн	1 600 638 918,40	1 632 311 413,76	1 664 000 268,88	1 695 672 764,24	1 727 345 259,60

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету щорічної імунізації 2вВПЛ 11-річних дівчат порівняно з відсутністю вакцинації встановлено додатковий вплив на бюджет, який коливається від 963 457 875,20 грн до 1 039 725 058,80 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 2вВПЛ порівняно із відсутністю вакцинації вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб щорічно є великим (більше 100 млн грн) та перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 3,92-4,23 рази залежно від року прогнозування.

Відповідно до аналізу заявника щодо одночасного впровадження 2вВПЛ та 9вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації додатковий вплив на бюджет коливається від 1 600 638 918,40 грн до 1 727 345 259,60 грн (додатковий вплив на бюджет був розрахований заявником для “можливого нового сценарію” порівняно із “діючим сценарієм”, тобто додаткові витрати включають витрати як на 2вВПЛ, так і на 9вВПЛ).

Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб щорічно є великим та перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні у 1,96-2,12 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:

Оскільки з 2026 року було внесено зміни до Календаря профілактичних щеплень в Україні та фактично розпочато вакцинацію 9вВПЛ, стандартна практика лікування змінилися. Таким чином, “можливий новий сценарій”, який передбачає наявність закупівель за державний кошт як 9вВПЛ, так і 2вВПЛ є більш релевантним до розгляду. Проте вплив на бюджет на 2вВПЛ у такому сценарії значною мірою залежать від реальної клінічної практики впровадження 9вВПЛ, а також від конфіденційної фактичної ціни закупівлі 9вВПЛ, що закуповується за договором керованого доступу. Таким чином, результати розрахунків аналізу впливу на бюджет у “можливому новому сценарії” не можуть вважатись достовірними.

Більше того, оскільки Календарем профілактичних щеплень в Україні імунізація передбачена у вигляді однієї дози дівчатам 12-13 років, уповноважений орган звертався до заявника з рекомендацією додатково представити сценарій аналізу впливу на показники бюджету, який би відповідав чинному Календарю профілактичних щеплень в Україні, однак даний запит заявником виконано не було у зв'язку з тим, що однодозова схема вакцинації не передбачена інструкцією для медичного застосування, про що було зазначено у п. 4 факторів впливу на результат аналізу ефективності витрат.

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету заявника встановлено додатковий вплив на бюджет порівняно з відсутністю вакцинації як при впровадженні 2вВПЛ, так і у сценарії одночасного впровадження 2вВПЛ і 9вВПЛ, а вплив на бюджет щодо витрат на 2вВПЛ є великим та таким, що перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні. Однак представлені заявником аналізи впливу на показники бюджету не відповідають поточній практиці фінансування імунізації проти ВПЛ в Україні, що обмежує інтерпретацію отриманих результатів та не дозволяє коректно оцінити реальне бюджетне навантаження. Крім того, зробити висновки про додаткові витрати або потенційну можливість заощаджень при закупівлі 2вВПЛ у системі охорони здоров'я в Україні буде можливим лише з урахуванням конфіденційної фактичної закупівельної ціни 9вВПЛ, що наразі закуповується за договором керованого доступу.

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

Для визначеної у досьє цільової популяції вибір у якості компараторів відсутності вакцинації (лише скринінг на РШМ, плацебо) та 9вВПЛ є прийнятними для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності,

безпеки, визначення рівня доданої клінічної користі та аналізу економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Включення вакцини проти ВПЛ до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ 2025 року (24-ї версії для дорослих та 10-ї для дітей), а також позиція ВООЗ щодо обов'язкового впровадження імунізації до національних календарів щеплень, свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вакцинації.

Інформація щодо наявності клінічних переваг заявленої інтервенції в порівнянні з відсутністю вакцинації, використані у методі фармакоекономічного аналізу “витрати-ефективність” (cost-effectiveness) та “витрати-користь” (cost-utility) запобігати виникненню CIN1, CIN2 і CIN3 у наївній до ВПЛ вакцинованій когорті жінок на основі даних у публікаціях *Szarewski et al., 2013*, *Lehtinen et al., 2012* є коректними. Також заявник враховував ефективність у вигляді сукупної кінцевої точки проти 12 високоонкогенних штамів, не включених до складу вакцини – ВПЛ-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 (публікація *Wheeler C.M. et al., 2012*), що є некоректним, оскільки згідно з даними зазначеної публікації, 2вВПЛ продемонструвала перехресну ефективність щодо 6-місячної персистентної інфекції та уражень CIN2+, асоційованих лише із чотирма штамми, не включеними до складу вакцини – ВПЛ-31, 33, 45 та 51. Крім того, згідно з даними систематичного огляду з метааналізом (*Kim et al., 2024*), 2вВПЛ продемонструвала значний перехресний захист лише проти двох типів ВПЛ, що виходять за рамки вакцинації – типу 31 та 33 (RR порівняно з плацебо 0,23 (95% CI 0,18 - 0,31) та 0,58 (95% 0,43 - 0,77) відповідно). Додатково зазначаємо, що перехресний захист є лише частковим та, на відміну від прямого захисту, має тенденцію до зниження з часом, а його довгострокова тривалість наразі клінічно не визначена.

Оскільки прямі порівняльні рандомізовані клінічні дослідження для заявленої інтервенції з 9вВПЛ відсутні, то обґрунтування переваг 2вВПЛ було здійснено заявником самостійно на основі зіставлення даних окремих досліджень, що є некоректно. Зокрема, клінічну ефективність 9вВПЛ заявник аналізував на основі дослідження III фази (протокол V503-001), що наведено у публікаціях *Giuliano et al., 2019* та *Joura et al., 2015*). Висновки заявника щодо відсутності перехресної захисної ефективності 9вВПЛ (тобто проти ВПЛ типів 35, 39, 51, 56, 59, 66 і 68) відповідно до даних публікації *Joura et al., 2015* є некоректними, оскільки питання оцінки перехресного імунітету не розглядалося та не входило до мети цього дослідження. Також варто зазначити, що за результатами систематичного огляду та мережевого метааналізу (*Kim et al., 2024*), для ВПЛ типів 16 і 18 не було виявлено ні статистично значущих, ні незначних відмінностей у запобіганні інфікуванню ВПЛ типів 16 і 18 між 2вВПЛ та 9вВПЛ, проте 9вВПЛ продемонструвала значно вищу ефективність порівняно з 2вВПЛ у запобіганні інфекціям ВПЛ типів 31, 33, 52 та 58.

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування 2вВПЛ для профілактики персистоючої інфекції,

передпухлинних уражень (шийки матки) та РШМ, що спричиняється певними онкогенними типами ВПЛ, у 11-річних дівчат має додану користь, проте є більш витратним порівняно з відсутністю вакцинації (лише скринінг на РШМ), що є коректним. За розрахунками заявника витрати на 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації є малоефективними (ICER становить 558 071,83 грн/QALY), однак результат є чутливим до підходу врахування перехресної захисної ефективності 2вВПЛ, а використаний заявником підхід до її врахування є недостатньо обґрунтованим (при цьому виключення перехресної ефективності з моделі призводить до збільшення ICER та зміни якісної характеристики витрат на неефективні).

Щодо порівняння 2вВПЛ та 9вВПЛ, результати заявника свідчать про те, що 2вВПЛ є домінуючою технологією (менш витратною і більш ефективною), проте підтвердити такий висновок неможливо у зв'язку з недостатньою обґрунтованістю використаного заявником підходу до врахування перехресної захисної ефективності 2вВПЛ (при цьому виключення перехресної ефективності з моделі призводить до того, що 2вВПЛ стає менш витратною та менш ефективною ніж 9вВПЛ), а також у зв'язку з неможливістю використання у аналізі фактичної ціни державних закупівель 9вВПЛ.

Підхід заявника до розрахунку потреби заявленого лікарського засобу для системи охорони здоров'я України є коректним, розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету.

За результатами аналізу впливу на бюджет заявника встановлено, що застосування 2вВПЛ, а також застосування 2вВПЛ і 9вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації передбачає додатковий вплив на бюджет, а вплив на бюджет щодо витрат на 2вВПЛ є великим та таким, що перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні. Однак представлені заявником аналізи впливу на показники бюджету не відповідають поточній практиці фінансування імунізації проти ВПЛ в Україні, оскільки додатковий вплив на бюджет 2вВПЛ значною мірою залежить від реальної клінічної практики впровадження 9вВПЛ, а також від конфіденційної фактичної ціни 9вВПЛ, що закуповується за договором керованого доступу.

Таким чином, висновок щодо ефективності витрат та впливу на бюджет закупівлі 2вВПЛ можна зробити лише з урахуванням реальної закупівельної ціни 9вВПЛ, за якою лікарський засіб порівняння наразі закуповується в Україні за механізмом договору керованого доступу, та яка є конфіденційною.

3¹. Рівень доданої клінічної користі заявленого лікарського засобу визначається уповноваженим органом для показання, за яким подано заяву, з урахуванням: клінічної значущості результатів для здоров'я, величини відносного ефекту, профілю безпеки та оцінки якості доказових даних

Уповноваженим органом було визначено рівень доданої клінічної користі 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації для профілактики персистуючої

інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та раку шийки матки, що спричиняється певними онкогенними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ) у дівчат з 11 річного віку з урахуванням наступних критеріїв:

- *клінічна значущість результатів для здоров'я*: застосування 2вВПЛ продемонструвало клінічно значущу перевагу у наївній когорті пацієнтів щодо захисту від 6- та 12-місячної персистентної інфекції, викликаной ВПЛ-16/18, що свідчить про здатність 2вВПЛ формувати стійку та тривалу імунну відповідь, підтверджуючи клінічну доцільність її першочергового застосування саме у ВПЛ-наївній популяції. Вакцинація 2вВПЛ запобігає виникненню гістологічно підтверджених передпухлинних уражень високого ступеня тяжкості (CIN2+, CIN3+/AIS), що вказує на клінічну ефективність вакцини щодо попередження прогресування інфекції у тяжкі форми дисплазії та запобігання розвитку інвазивного раку шийки матки. Також, порівняно з відсутністю вакцинації, 2вВПЛ демонструє перехресну захисну ефективність щодо 6-місячної персистентної інфекції та уражень CIN2+, асоційованих із штамами ВПЛ-31, 33, 45 та 51, які не входять до складу вакцини, що має важливе клінічне значення, оскільки забезпечує додатковий профілактичний потенціал 2вВПЛ проти інших високоонкогенних типів ВПЛ;

- *величина відносного ефекту*: оскільки в дослідженні PATRICIA оцінка ефективності при порівнянні застосування 2вВПЛ із відсутністю вакцинації базувалася лише на абсолютних показниках ефективності, оцінка величини відносного ефекту не наводиться;

- *профіль безпеки*: більшість побічних реакції обмежуються симптомами в місці ін'єкції (короткочасний біль або почервоніння у місці ін'єкції);

- *якість представлених даних*: порівняльний аналіз 2вВПЛ з відсутністю вакцинації ґрунтувався на результатах дослідження PATRICIA (Paavonen J. et al., 2009, Szarewski A. et al., 2013, Wheeler C.M. et al., 2012, Lehtinen et al., 2012). За результатами проведеної уповноваженим органом оцінки методологічної якості, встановлено високу методологічну якість дослідження PATRICIA.

Отже, зважаючи на високий рівень методологічної якості дослідження PATRICIA, клінічно значущу перевагу 2вВПЛ за показниками клінічної ефективності порівняно з відсутністю вакцинації та недостатньо задоволену медичну потребу, уповноважений орган визначив рівень доданої клінічної користі 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації як **значний (рівень II)**.

Щодо визначення рівня доданої клінічної користі **2вВПЛ порівняно з 9вВПЛ** за результатами метааналізу Kim et al., 2024, для типів ВПЛ 16 та 18 не було зафіксовано жодних статистично значущих відмінностей у запобіганні інфікуванню між 2вВПЛ та 9вВПЛ – RR 5,70 (95% 0,94 - 34,65) та 1,86 (95% 0,24 - 14,53) відповідно. Водночас 2вВПЛ демонструє менший захист зі статистично значущою різницею порівняно з 9вВПЛ проти високоонкогенних типів ВПЛ 31, 33, 52 та 58. Зокрема, для типу ВПЛ 31 RR = 13,23 (95% 4,32 - 40,49); для типу ВПЛ 33 RR = 73,92 (95% 9,08 - 601,69); для типу ВПЛ 52 RR = 50,52 (95% 21,49 - 118,76) та для типу ВПЛ 58 RR = 15,71 (95% 6,64 - 36,59). Щодо перехресного

захисту 2вВПЛ, відсутні докази того, що він є таким же ефективним і тривалим, як прямий захист 9вВПЛ.

Враховуючи зазначене, відповідно до алгоритму визначення рівня доданої клінічної користі, наявна перевага компаратора порівняно з інтервенцією, а отже рівень доданої клінічної користі визначено як **негативний (рівень V)**.

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 (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.1, 2, 3, 4 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 №1300 зі змінами, проведено державну оцінку медичної технології для двовалентної вакцини проти ВПЛ типів 16 та 18 для профілактики персистоючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та РШМ для активної імунізації дівчат з 11 річного віку щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333, до підрозділу 3 розділу XIX. Імунобіологічні лікарські засоби; до переліків закупівель лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій для проведення заходів регіональних цільових програм; а також до Переліку лікарських засобів, медичних виробів і допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, у тому числі із застосуванням механізму договорів керованого доступу.

Вакцина проти вірусу папіломи людини включена до останніх актуальних версій Базового переліку ВООЗ, 2025 року (24 версія для дорослих та 10 версія для дітей), що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу та рекомендована ВООЗ для запровадження комплексної стратегії запобігання РШМ та інших захворювань, спричинених вірусом папіломи людини.

За результатами рандомізованого клінічного дослідження PATRICIA (Paavonen J. et al., 2009, Szarewski A. et al., 2013, Wheeler C.M. et al., 2012, Lehtinen et al., 2012) встановлено, що порівняно з відсутністю вакцинації, імунізація 2вВПЛ до першого контакту з вірусом забезпечує 98-100% захисту від 6- та 12-місячної персистентної інфекції, викликані ВПЛ-16/18, а також 93-100%

ефективності у запобіганні гістологічно підтвердженим передпухлинним ураженням високого ступеня тяжкості (CIN2+, CIN3+/AIS), безпосередньо асоційованим із зазначеними штамами у наївній когорті пацієнток, що узгоджується з визначеною цільовою популяцією – дівчата віком 11 років до початку сексуальної активності. Також, порівняно з відсутністю вакцинації, 2вВПЛ демонструє перехресну захисну ефективність щодо 6-місячної персистентної інфекції та уражень CIN2+, асоційованих із штамами ВПЛ-31, 33, 45 та 51, що не входять до складу вакцини. Щодо профілю безпеки, то частота розвитку побічних була подібною між групами за даними дослідження PATRICIA. Більшість побічних реакцій обмежувалися місцевими симптомами (короткочасний біль або почервоніння у місці ін'єкції).

За результатами аналізу систематичного огляду з метааналізом у публікації *Kim et al., 2024*, для типів ВПЛ 16 та 18 не було зафіксовано жодних статистично значущих відмінностей у запобіганні інфікуванню між 2вВПЛ та 9вВПЛ – RR 5,70 (95% 0,94 - 34,65) та 1,86 (95% 0,24 - 14,53) відповідно. Водночас 2вВПЛ демонструє менший захист зі статистично значущою різницею порівняно з 9вВПЛ проти високоонкогенних типів ВПЛ 31, 33, 52 та 58. Зокрема, для типу ВПЛ 31 RR = 13,23 (95% 4,32 - 40,49); для типу ВПЛ 33 RR = 73,92 (95% 9,08 - 601,69); для типу ВПЛ 52 RR = 50,52 (95% 21,49 - 118,76) та для типу ВПЛ 58 RR = 15,71 (95% 6,64 - 36,59).

Винятком є лише тип ВПЛ 45, щодо якого превентивний ефект 2вВПЛ хоч і був нижчим порівняно з 9вВПЛ, проте виявлена різниця не досягла рівня статистичної значущості – RR = 34,59 (95% 0,27 - 4460, 49).

Разом з тим, сформований 2вВПЛ перехресний захист обмежується лише частковим та неоднорідним ефектом, який виявляється за даними різних джерел (дослідження PATRICIA та систематичного огляду *Kim et al., 2024*) переважно щодо 31 та 33 типів вірусу. На відміну від стабільного прямого імунітету, який 9вВПЛ забезпечує проти значно ширшого спектра штамів, перехресна дія 2вВПЛ є мінливою та з часом слабшає, а її довгострокова тривалість наразі залишається клінічно невизначеною. Таким чином, наразі немає доказів того, що перехресний захист 2вВПЛ є таким же ефективним і тривалим, як прямий захист 9вВПЛ.

Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для 2вВПЛ для профілактики персистоючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та раку шийки матки, що спричиняється певними онкогенними типами вірусу папіломи людини у дівчат 11-річного віку порівняно із відсутністю вакцинації становить 558 071,83 грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY). Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на 2вВПЛ є малоефективними. Водночас згідно з розрахунками заявника 2вВПЛ порівняно з 9вВПЛ є домінуючою технологією (менш витратною і більш ефективною). Однак отримані результати є чутливим до підходу врахування перехресної захисної ефективності 2вВПЛ, а використаний заявником підхід до її врахування є недостатньо обґрунтованим. Зокрема, виключення перехресної ефективності з

моделі при порівнянні з відсутністю вакцинації призводить до збільшення ICER та зміни якісної характеристики витрат на неефективні, а при порівнянні з 9вВПЛ – 2вВПЛ втрачає перевагу за показником ефективності. Також неможливість використання у аналізі фактичної ціни державних закупівель 9вВПЛ за укладеним договором керованого доступу не дає змоги підтвердити перевагу 2вВПЛ за витратами.

За результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що застосування 2вВПЛ, а також застосування 2вВПЛ і 9вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації передбачає додатковий вплив на бюджет, а вплив на бюджет щодо витрат на 2вВПЛ є великим (більше 100 млн грн) та таким, що перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні (176 млн грн). Проте вплив на бюджет 2вВПЛ значною мірою залежить від реальної клінічної практики впровадження 9вВПЛ, а також від конфіденційної фактичної ціни закупівлі 9вВПЛ, що закуповується за договором керованого доступу, тому додатковий вплив 2вВПЛ на бюджет є невизначеним.

Отже, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення 2вВПЛ до Національного переліку основних лікарських засобів, в підрозділ 3 розділу XIX. Імунобіологічні лікарські засоби, а також для здійснення закупівлі лікарських засобів структурними підрозділами з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської держадміністрації для проведення заходів регіональних цільових програм та для застосування процедур договорів керованого доступу встановлено:

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності), рівень доданої клінічної користі

Вакцина проти ВПЛ (без зазначення валентності) включена до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованого ВООЗ 2025 року (24 версія для дорослих та 10 версія для дітей), що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку. За результатами дослідження PATRICIA (Paavonen J. et al., 2009, Szarewski A. et al., 2013, Wheeler C.M. et al., 2012, Lehtinen et al., 2012) встановлено, що порівняно з відсутністю вакцинації, імунізація 2вВПЛ у наївній когорті пацієнток (до першого контакту з вірусом) забезпечує 98-100% захисту від 6- та 12-місячної персистентної інфекції ВПЛ-16/18, а також 93-100% ефективності у запобіганні асоційованим із цими штамами передраковим ураженням високого ступеня (CIN2+, CIN3+/AIS). Вакцинація 2вВПЛ забезпечує перехресну ефективність щодо 6-місячної персистентної інфекції та уражень CIN2+, асоційованих із штамами ВПЛ-31, 33, 45 та 51, які не входять до складу вакцини.

Водночас за даними аналізу публікацій (Kim et al., 2024), для типів ВПЛ 16 та 18 не було зафіксовано жодних статистично значущих відмінностей у запобіганні інфікуванню між 2вВПЛ та 9вВПЛ. Проте щодо інших високоонкогенних штамів (31, 33, 52 та 58), 2вВПЛ характеризується нижчим рівнем захисту зі статистично значущою різницею порівняно з 9вВПЛ, за винятком типу 45, де вища ефективність 9вВПЛ не досягла рівня статистичної

значущості. Сформований перехресний захист 2вВПЛ є лише частковим, неоднорідним і поширюється переважно на 31 та 33 типи ВПЛ.

Щодо рівня доданої клінічної користі, за результатами оцінки клінічної значущості результатів для здоров'я, величини відносного ефекту, профілю безпеки та оцінки якості доказових даних, уповноважений орган визначив значний рівень доданої клінічної користі (рівень II) для 2вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації та негативний порівняно з 9вВПЛ.

Безпека застосування лікарського засобу

Вакцина проти ВПЛ (без зазначення валентності) має доведену безпеку, оскільки включена до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованого ВООЗ 2025 року (24 версія для дорослих та 10 версія для дітей). При порівнянні 2вВПЛ з відсутністю вакцинації частота розвитку побічних була подібною між групами за даними дослідження PATRICIA. Більшість побічних реакцій обмежувалися місцевими симптомами (короткочасний біль або почервоніння місці ін'єкції).

Результати ефективності витрат на заявлений лікарський засіб відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат

Згідно фармакоекономічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) для 2вВПЛ порівняно із відсутністю вакцинації може становити 558 071,83 грн/QALY (малоефективні витрати), однак на результати значно впливає врахування перехресної захисної ефективності 2вВПЛ (зокрема, її виключення призводить до зміни якісної характеристики витрат на неефективні).

При порівнянні з 9вВПЛ – 2вВПЛ є менш витратною та менш ефективною технологією за умови неврахування перехресної захисної ефективності 2вВПЛ, проте висновок щодо ефективності витрат закупівлі 2вВПЛ можна зробити лише з урахуванням реальної закупівельної ціни 9вВПЛ, за якою лікарський засіб порівняння наразі закуповується в Україні за механізмом договору керованого доступу, та яка є конфіденційною.

Результати аналізу впливу на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет

За результатами аналізу впливу на бюджет заявника встановлено, що застосування 2вВПЛ, а також застосування 2вВПЛ і 9вВПЛ порівняно з відсутністю вакцинації передбачає додатковий вплив на бюджет, а вплив на бюджет щодо витрат на 2вВПЛ є великим (більше 100 млн грн) та таким, що перевищує рекомендований поріг фінансової доступності в Україні (176 млн грн). Проте висновок щодо додаткових витрат або потенційної можливості заощаджень при закупівлі 2вВПЛ у системі охорони здоров'я в Україні буде можливим лише з урахуванням реальної клінічної практики впровадження 9вВПЛ та конфіденційної фактичної закупівельної ціни 9вВПЛ, що наразі закуповується за договором керованого доступу.

Якість доказових даних

Висока методологічна якість подвійного сліпого, рандомізованого, контрольованого, багатоцентрового дослідження фази III PATRICIA (Paavonen J. et al., 2009, Szarewski A. et al., 2013, Wheeler C.M. et al., 2012, Lehtinen et al., 2012). Висока методологічна якість систематичного огляду з мережевим метааналізом Kim et al., 2024.

Організаційні критерії

Першочергове забезпечення профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема онкологічних захворювань, віднесено до пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я в Україні відповідно до наказу МОЗ України від 30 грудня 2025 р. №1976 “Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я на 2026-2028 роки”⁷⁴.

Відповідно до Національного календаря профілактичних щеплень вакцинація проти ВПЛ визначена як обов'язкова за рахунок державного бюджету для дівчат віком 12-13 років включно (з можливістю початку імунізації з 9 років для осіб групи ризику). Тому відсутня потреба в додаткових організаційних змінах в Програмі профілактичної імунізації

Очікуване зниження частоти виникнення персистоючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки) та раку шийки матки, що спричиняється високоонкогенними типами ВПЛ 16 та 18 може сприяти зменшенню навантаження на систему охорони здоров'я України за рахунок зменшення витрат на тривале та високовартісне лікування онкологічних захворювань.

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеності, захворюваності та смертності в Україні

Рак шийки матки є однією з провідних причин онкологічної смертності жінок репродуктивного віку – 16,8% смертей від раку у віковій групі 18–29 років та друга за частотою причина смерті від злоякісних новоутворень у жінок віком 30–54 років (15,9%). За розрахунками заявника орієнтовна кількість 11-річних дівчат, яким можливе проведення щеплень 2вВПЛ, буде становити 248 957 осіб у 2026 році, 253 884 – у 2027, 258 811 – у 2028, 263 737 – у 2029 та 268 664 осіб у 2030.

Отже, враховуючи, що 2вВПЛ демонструє високу ефективність вакцинації проти вірусу папіломи людини порівняно з її відсутністю із значним рівнем доданої клінічної користі (рівень II), наявність вакцини проти ВПЛ (без зазначення валентності) у Базовому переліку основних лікарських засобів 2025 року, рекомендованому ВООЗ, що свідчить про доведену ефективність і безпеку, проте менший захист 2вВПЛ порівняно із 9вВПЛ проти високоонкогенних типів ВПЛ, які не входять до складу 2вВПЛ (31, 33, 52 та 58) з негативним рівнем доданої клінічної користі (рівень V), але співставну клінічну ефективність щодо найбільш поширених високоонкогенних типів ВПЛ (16 та 18), рекомендовано розглянути можливість розширення охоплення вакцинацією пацієнтів з метою ефективної профілактики персистоючої інфекції, передпухлинних уражень

⁷⁴ https://moz.gov.ua/storage/uploads/f33193b4-9a71-4a82-bfbb-92032a717f91/dn_1967_30122025_dod.pdf

(шийки матки) та раку шийки матки, в тому числі із забезпеченням 2вВПЛ, за умови застосування процедури договорів керованого доступу у разі неповного покриття потреби у вакцинації 9вВПЛ.

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

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.