

ЗАЯВА

на проведення державної оцінки медичних технологій

- Інформація про заявника** - «Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ», від імені якого Товариство з обмеженою відповідальністю «МСД Україна», код ЄДРПОУ 37593131, діє на території України, в особі Генерального директора Сейтяг'єва Ільдара Діляверовича, на підставі Довіреності від 01.03.2023 року.
 - Місцезнаходження – Трібшенштрассе 60, 6005 Люцерн, Швейцарія.
 - Номер телефону (телефаксу) - +41 58 618 30 30.
 - Адреса електронної пошти - switzerland.pharmacovigilance@merck.com.

1¹. Інформація про виробника заявленого лікарського засобу

Мерк Шарп і Доум ЛЛС — формуляція готового продукту (виробництво кінцевого сформульованого балку), наповнення шприців (первинне пакування), тестування при випуску (кінцевого сформульованого балку та шприців, наповнених на дільниці Вест Пойнт та на дільниці Бакстер), тестування стабільності.

МСД Інтернешнл ГмБХ/МСД Ірландія (Карлоу) — об'єднання готового продукту (повторне суспендування та об'єднання кінцевого сформульованого балку, отриманого з дільниці Вест Пойнт), наповнення шприців (первинне пакування), тестування при випуску та тестування стабільності для шприців, наповнених на дільниці Карлоу.

Бакстер Фармасьютикал Солюшнс ЛЛС — об'єднання готового продукту (повторне суспендування та об'єднання кінцевого сформульованого балку, отриманого з дільниці Вест Пойнт), наповнення шприців (первинне пакування), тестування при випуску для шприців, наповнених на дільниці Бакстер (лише ендотоксини та стерильність).

Мерк Шарп і Доум Б.В. — тестування при випуску для шприців, наповнених на дільниці Карлоу, тестування при ввезенні (для шприців, отриманих з дільниці Вест Пойнт та дільниці Бакстер)*, маркування та вторинне пакування, сертифікація та випуск серії.

*Тестування при ввезенні включає проведення всіх тестів при випуску серії кінцевого продукту.

2. Дані щодо заявленого лікарського засобу

1) Торговельна назва лікарського засобу

Гардасил[®] 9/Gardasil[®] 9.

2) Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування

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

3) Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини)

Діючі речовини: 1 доза (0,5 мл) містить приблизно: білок L1 вірусу папіломи людини типу 6^{1,2} (30 мкг); білок L1 вірусу папіломи людини типу 11^{1,2} (40 мкг); білок L1 вірусу папіломи людини типу 16^{1,2} (60 мкг); білок L1 вірусу папіломи людини типу 18^{1,2} (40 мкг); білок L1 вірусу папіломи людини типу 31^{1,2} (20 мкг); білок L1 вірусу папіломи людини типу 33^{1,2} (20 мкг); білок L1 вірусу папіломи людини типу 45^{1,2} (20 мкг); білок L1 вірусу папіломи людини типу 52^{1,2} (20 мкг); білок L1 вірусу папіломи людини типу 58^{1,2} (20 мкг).

¹ Білок L1 у формі вірусоподібних частинок, отриманих у клітинах дріжджів (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штам 1895)) за допомогою технології рекомбінантної ДНК.

² Адсорбований на аморфному ад'юванті гідроксифосфату сульфату алюмінію (0,5 мг Al).

Допоміжні речовини: натрію хлорид, гістидин, полісорбат 80, бура, вода для ін'єкцій.

4) Форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків

Гардасил[®] 9 суспензія для ін'єкцій. Гардасил[®] 9 суспензія для ін'єкцій у попередньо заповненому шприці. 9-валентна вакцина проти вірусу папіломи людини (рекомбінантна, адсорбована).

5) Відомості про державну реєстрацію лікарського засобу в Україні

Препарат не зареєстрований в Україні.

Документи на реєстрацію подані у травні 2023 року.

6) Фармакологічна дія лікарського засобу

Вакцина Гардасил[®] 9 являє собою ад'ювантну, неінфекційну, рекомбінантну, дев'ятивалентну вакцину, виготовлену з суміші високоочищених вірусоподібних частинок (ВПЧ) основного капсидного білка (L1) ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 у вакцинні qHPV та 5 додаткових типів ВПЛ (31, 33, 45, 52, 58). В ній використовується той самий аморфний допоміжний компонент алюмінію гідроксифосфату сульфат, що й у вакцинні qHPV. ВПЧ не можуть

інфікувати клітини, не здатні до репродукції та не можуть викликати захворювання. Вважається, що ефективність вакцин з L1 ВПЧ опосередковується розвитком гуморальної імунної відповіді. Генотипи вакцини, що складаються з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, будуть називатися вакцинними типами ВПЛ.

На основі епідеміологічних досліджень очікується, що Гардасил® 9 захищає від типів ВПЛ, які спричиняють приблизно: 90 % випадків раку шийки матки, більше 95 % випадків аденокарциноми *in situ* (AIS), 75–85 % випадків цервікальної внутрішньоепітеліальної дисплазії високого ступеня (CIN 2/3), 85–90 % випадків раку вульви, пов'язаного з ВПЛ, 90–95 % випадків внутрішньоепітеліальної дисплазії вульви високого ступеня, пов'язаної з ВПЛ, (VIN 2/3), 80–85 % випадків раку піхви, пов'язаного з ВПЛ, 75–85 % випадків внутрішньоепітеліальної дисплазії піхви високого ступеня, пов'язаної з ВПЛ (VaIN 2/3), 90–95 % випадків анального раку, пов'язаного з ВПЛ, 85–90 % випадків внутрішньоепітеліальної дисплазії анального каналу високого ступеня, пов'язаної з ВПЛ (AIN 2/3) і 90 % випадків генітальних кондилом.

7) Фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією

Вакцини. Вакцини проти вірусу папіломи людини. Код АТХ J07BM03.

8) Одне показання до медичного застосування, за яким подається заява

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

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

9) Показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні

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

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

10) Спосіб застосування

Дозування

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

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

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

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

Спосіб застосування

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

Гардасил® 9 не можна вводити внутрішньосудинно, підшкірно або внутрішньошкірно. Вакцину не слід змішувати в одному шприці з будь-якими іншими вакцинами та розчинами.

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

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023–2025 роки», пункту 8. Першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема:

4) онкологічних захворювань.

Попередження передракових станів та раку шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, яке зазначено в показаннях до застосування Гардасил 9, відноситься до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я.

3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу

Віруси папіломи людини (ВПЛ) належать до сімейства *Papillomaviridae*. Ці віруси мають високу специфічність до епітеліальної тканини і уражують як шкірний, так і слизовий епітелій. Були визначені 15 типів ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 і 82) високого ризику з чіткими канцерогенними наслідками. На цей час Міжнародне агентство з дослідження раку розрізняє у людей 12 типів ВПЛ високого ризику (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), які пов'язані з раком, і додаткові типи, щодо яких наявні не абсолютні докази канцерогенності (68 і 73).

Близько 40 із цих вірусів спричиняють ураження статевих органів. Інфекція ВПЛ є фактично єдиною причиною раку шийки матки (РШМ). Типи ВПЛ, які уражують статеві органи, підрозділяються на 2 категорії — низького ризику, що пов'язані з генітальними бородавками, і високого ризику, що пов'язані з неоплазією епітелію шийки матки та раком нижніх статевих шляхів. Людина може бути заражена одночасно декількома типами ВПЛ.

У жінок ВПЛ є найпоширенішою інфекцією, що передається статевим шляхом. До 79 % сексуально активних жінок інфікуються ВПЛ упродовж життя, але інфекція зазвичай транзиторна і безсимптомна. Пацієнти із клінічними симптомами — лише невелика частина порівняно з ураженими латентною інфекцією.

Ретроспективний аналіз результатів обстежень 40 000 жінок в Україні, проведених у 2014–2016 рр., виявив, що кількість ВПЛ-позитивних осіб склала 34 %, більшість з яких (65 %) були інфіковані ВПЛ високого ризику, причому в 90 % випадків це була мікст-інфекція. Результати дослідження підтвердили епідеміологічні дані більшості країн: в Україні найбільш поширеними є генотипи 16, 18, 53, 51, 31, 61 і 68. Максимальна кількість ВПЛ-інфікованих була виявлена серед жінок віком молодше 20 років і 20–29 років, надалі з віком поширеність ВПЛ зменшувалась. За результатами цього ретроспективного аналізу можна припустити, що в Україні саме ВПЛ типів 16, 31, 33 та 18 асоційовані з інтраепітеліальними неоплазіями різних ступенів важкості, тобто інфіковані ними жінки входять до групи ризику.

У результаті безперервних наукових пошуків розв'язання проблеми профілактики уражень, пов'язаних з ВПЛ, у 2000 рр. було розроблено 2 вакцини проти ВПЛ — чотири- та двовалентна. У грудні 2014 р. FDA надала ліцензію на використання 9-валентної вакцини проти ВПЛ (Гардасил® 9, Мерк Шарп і Доум Ідеа Інк), а у червні 2015 р. ця вакцина була схвалена ЕМА. Гардасил® 9 містить антигени типів 31, 33, 45, 52 та 58, які не включені у 4-валентну вакцину проти ВПЛ.

Очікуваний позитивний результат застосування 9-валентної вакцини проти ВПЛ (Гардасил® 9) порівняно з 2- і 4-валентними пов'язаний з більшим охопленням високоризикових типів ВПЛ. Оскільки не був продемонстрований перехресний захист від типів ВПЛ, не включених у вакцину, потенційний результат використання 9-валентної вакцини проти ВПЛ асоціюється із запобіганням захворюванням, пов'язаним з додатковими 5 типами, що включені до нової вакцини.

ВООЗ рекомендує усім країнам розпочати загальнонаціональне впровадження вакцинації проти ВПЛ. Поетапне введення має бути лише короткостроковою альтернативою для країн, де фінансові чи інші обмеження не дозволяють запровадити загальнодержавну програму імунізації за 1 календарний рік. У цьому випадку пріоритет має бути наданий такій стратегії, коли першочергово вакцинують осіб, які мають менший доступ до скринінгу на РШМ у подальшому житті.

Цільовою популяцією є дівчатка віком 11 років перед початком сексуальної активності, які мають бути максимально охоплені вакцинацією. Досягнення високого рівня охоплення вакцинацією дівчаток (>80 %) знижує ризик інфікування ВПЛ для хлопчиків.

Вважається, що вакцинація, орієнтована на кілька вікових груп дівчат віком 9–18 років на момент впровадження вакцини проти ВПЛ, призведе до швидшого та більшого позитивного впливу на здоров'я жіночої популяції, ніж вакцинація вузької вікової групи, за рахунок очікуваного прямого захисту та імунітету в популяції.

Аналіз даних, отриманих в США за період 2008–2012 рр., показав, що із 38 793 ракових захворювань, які кожного року виявляють у США, приблизно 30 700 випадків можуть бути пов'язані з ВПЛ. З них 24 600 видів раку пов'язані з ВПЛ типів 16 і 18, а 28 500 — з 9 типами ВПЛ, які входять до складу 9вВПЛ. Зокрема, нова вакцина у середньому додатково може запобігти 14,7 % випадків РШМ, 18,3 % — раку піхви, 14,2 % — раку вульви, 9 % — раку статевого члена, 8,2 % — анального і ректального раку та 5,7 % — ракових захворювань ротоглотки.

За даними ВООЗ, на цей час вакцинацію проти ВПЛ запровадили більшість розвинених країн. Реалізація програм вакцинації проти ВПЛ значно відрізняється у різних країнах. Більшість розвинених країн рекомендують щеплення проти ВПЛ у групі дівчат, які перебувають у підлітковому віці або старше (починаючи з 9 років). Програми щеплення попередньо нещеплених дівчат старшого віку були впроваджені у 9 європейських країнах,

США і Канаді. Зовсім недавно у деяких країнах, включаючи США, рекомендації щодо вакцинації проти ВПЛ були розширені і для чоловічої популяції.

До 31.03.2017 р. 71 країна (37 %) ввела вакцину проти ВПЛ у національну програму імунізації для дівчат.

Лікарський засіб Гардасил® 9, суспензія для ін'єкцій, пропонується до включення в групу 3 класу ХІХ. Імунобіологічні лікарські засоби Національного переліку основних лікарських засобів.

Сейтяг'єв І. Д.



Генеральний Директор

ТОВ «МСД Україна»

15 травня 2023 року