



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

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

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

№ _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за
скороченою процедурою: вакцина проти вірусу папіломи людини
(типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна рекомбінантна

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України 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 аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальними станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 03.01.2025

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою вакцини проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентної рекомбінантної, суспензія для ін'єкцій; 1 або 10 флаконів (по 0,5 мл (1 доза)) у картонній коробці; 1 або 6 попередньо наповнених шприців (по 0,5 мл (1 доза)) у комплекті з 1 голкою у контурній комірковій упаковці в картонній коробці, за показанням застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються вірусом папіломи людини (далі-

ВПЛ) 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних чи станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини була проведена за зверненням МОЗ України на виконання підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24).

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

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

Станом на 03.01.2025 р. в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ГАРДАСИЛ/GARDASIL® Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6,11,16,18) квадριвалентна рекомбінантна - суспензія для ін'єкцій; 1 або 10 флаконів (по 0,5 мл (1 доза)) у картонній коробці; 1 або 6 попередньо наповнених шприців (по 0,5 мл (1 доза)) у комплекті з 1 голкою у контурній комірковій упаковці в картонній коробці.

Виробник - Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди; Мерк Шарп і Доум ЛЛС, США; Патеон Італія С.п.А., Італія; Бакстер Фармасьютікал Солюшнс ЛЛС, США.

Заявник - Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ГАРДАСИЛ/GARDASIL®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18)

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

діюча речовина: papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18).

Одна доза (0,5 мл) містить:

діючі речовини: рекомбінантні антигени: L1 білок вірусу папіломи людини в таких кількостях: тип 6 – 20 мкг, тип 11 – 40 мкг, тип 16 – 40 мкг, тип 18 – 20 мкг;

допоміжні речовини: алюміній у вигляді ад'юванту алюмінію гідроксифосфату сульфату, аморфного; натрію хлорид; L-Гістидин; полісорбат 80; натрію борат; вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

Суспензія для ін'єкцій.

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Спосіб застосування

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

Препарат не можна вводити внутрішньовенно. Підшкірний та внутрішньошкірний способи введення препарату не вивчалися; такі методи введення не рекомендовано.

Дозування

Діти віком від 9 до 13 років включно

Гардасил можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців).

Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу.

Альтернативно, Гардасил можна застосовувати за трьохдозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Другу дозу слід вводити принаймні через 1 місяць після першої, а третю – як мінімум через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Діти віком від 14 років і дорослі

Гардасил слід застосовувати за трьохдозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Другу дозу слід вводити принаймні через 1 місяць після першої, а третю – як мінімум через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Гардасил слід застосовувати відповідно до офіційних рекомендацій.

Особам, які отримали першу дозу вакцини Гардасил, рекомендовано завершити повний курс щеплення вакциною Гардасил.

Необхідність застосування бустерної дози не встановлена.

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

ГАРДАСИЛ/GARDASIL® Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6,11,16,18) квадριвалентна рекомбінантна - суспензія для ін'єкцій, реєстраційне посвідчення: UA/13451/01/01, термін дій необмежений з 12.09.2018.

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

Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна. Код АТХ J07BM01.

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

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ (лист від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24) вказане одне показання до медичного застосування: застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження

захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу, передракових та диспластичних станів, генітальних кондилом, інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини. При цьому у листі МОЗ України від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24 цільовою популяцією є дівчата віком від 9 до 15 років.

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

Вакцина Гардасил показана до застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини.

Вакцина Гардасил показана для попередження таких захворювань:

- рак шийки матки, вульви, піхви та рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18;
- генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і наступні передракові або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18;
- цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня (CIN 2/3) та аденокарцинома шийки матки *in situ* (AIS);
- цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 1 ступеня (CIN 1);
- внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня (VIN 2/3);
- внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня (VaIN 2/3);
- внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 1 ступеня (VIN 1) та внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 1 ступеня (VaIN 1);
- внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу (AIN) 1, 2 та 3 ступенів.

Вакцина Гардасил також показана дівчатам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії (CIN), що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 52 та 58, або аденокарциноми шийки матки *in situ* (AIS).

Вакцина Гардасил показана до застосування хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18:

- рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18;
- генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені ВПЛ типів 6 та 11.

Вакцина також показана для попередження передракових та диспластичних станів, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18:

- внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу (AIN) 1, 2 та 3 ступенів.

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:

У листі МОЗ України (лист від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24) зазначено, що підпунктом 3 пункту 8 Порядку передбачено, що підставами для проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ щодо проведення державної оцінки медичних технологій є наявність незадоволеної потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної та/або реабілітаційної допомоги у зв'язку з захворюваннями або станами, визначеними у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

Наказом МОЗ України від 07.10.2022 №1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки»², пріоритетними напрямками є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: онкологічні захворювання, а також розширення Національного переліку основних лікарських засобів, зокрема новими лікарськими засобами для лікування станів і захворювань, які включені до Національного переліку та/або необхідними для реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення на відповідний рік, його адаптація відповідно до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Згідно з пунктом 7 Плану дій з реалізації на період до 2025 року Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 02 серпня 2024 р. № 730-р³, МОЗ необхідно забезпечити:

1) проведення державної оцінки медичних технологій з метою вивчення питання про доцільність запровадження в Україні обов'язкової вакцинації населення проти ВПЛ для запобігання раку шийки матки (далі-РШМ) за умови підтвердження доцільності медичної технології щодо вакцинації проти ВПЛ;

2) внесення змін (у разі позитивного висновку державної оцінки медичних технологій) до Календаря профілактичних щеплень в Україні, затвердженого наказом МОЗ від 16 вересня 2011 р. № 595 (далі – Календар профілактичних щеплень), і Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333.

² Наказ МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

³ Розпорядження КМУ від 2 серпня 2024 року № 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” <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/730-2024-%D1%80#Text>

Питання доцільності запровадження в Україні обов'язкової вакцинації населення проти ВПЛ для профілактики РШМ та внесення відповідних змін до Календаря профілактичних щеплень було розглянуто на засіданні Національної технічної групи експертів з питань імунізацій (далі – НТГЕІ) 19 січня 2024 року та була сформована відповідна Позиція НТГЕІ № 19-01/2024-2⁴, зокрема НТГЕІ рекомендує визначити цільовою групою для впровадження універсальної вакцинації проти ВПЛ дівчат віком 12-13 років.

Уповноважений орган звертає увагу, що рішенням Ради національної безпеки і оборони України “Щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень”, введеного в дію Указом Президента України від 22 грудня 2023 року № 842/2023⁵ поставлено питання щодо проведення державної оцінки медичних технологій щодо вакцин проти вірусу папіломи людини з метою вивчення питання доцільності запровадження в Україні обов'язкової вакцинації населення проти ВПЛ для профілактики раку шийки матки та у разі необхідності внести відповідні зміни до Календаря профілактичних щеплень в Україні, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595.

Уповноваженим органом з державної ОМТ було проведено державну оцінку медичних технологій (висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована) від 22.12.2023)⁶ за результатами якої рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу за МНН Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) для активної імунізації дівчат віком 11 років для попередження захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами вірусу папіломи людини, які входять до складу вакцини до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ XIX. Імунобіологічні лікарські засоби та розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу.

Відповідно до даних, що представлені на офіційному сайті ДП “Медичні закупівлі України” за МНН Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) за показанням 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,

⁴Національна технічна група експертів з питань імунізацій (НТГЕІ) ПОЗИЦІЯ № 19-01/2024-2, https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user92/19.01.2024_NITAG_HP.V.pdf

⁵Рішення Ради національної безпеки і оборони України “Щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень”, введеного в дію Указом Президента України від 22 грудня 2023 року № 842/2023 <https://www.president.gov.ua/documents/8422023-49329>

⁶ <https://www.dec.gov.ua/materials/derzhavna-oczinka-medychnyh-tehnologij-zayavy-ta-dosye/?role=ua>

станом на дату висновку, проводяться переговори щодо укладання договору керованого доступу.

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)

ВПЛ — це вірус дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) без оболонки, який вражає клітини шкіри або слизових оболонок. Кільцевий дволанцюговий вірусний геном кодує 6 ранніх білків, відповідальних за реплікацію вірусу і 2 пізні білки, L1 і L2, які є структурними білками вірусу. ВПЛ є високотрансмісивним, з піком захворюваності незабаром після початку статевого життя⁷.

Типи ВПЛ, що передаються статевим шляхом, поділяються на дві групи: низького та високого ризику. ВПЛ високого ризику можуть викликати кілька типів раку. Існує 12 типів ВПЛ високого ризику: ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 і 59. Два з них, ВПЛ 16 і ВПЛ 18 є причиною більшості захворювань, викликаних ВПЛ. Типи ВПЛ низького ризику рідко викликають рак, хоча деякі типи ВПЛ можуть викликати бородавки на статевих органах або навколо них, анусі, роті або горлі⁸.

До групи ВПЛ належить близько 200 відомих вірусів. Вони не викликають занепокоєння у більшості людей, але інфікування деякими типами високого ризику є поширеним явищем. Постійна інфекція ВПЛ високого ризику є причиною РШМ та пов'язана з раком вульви, піхви, ротової порожнини/горла, пеніса та заднього проходу.

Позиція ВООЗ щодо захворювань, пов'язаних з ВПЛ, полягає у тому, що ВООЗ визнає проблему РШМ та інших захворювань, пов'язаних з ВПЛ, як глобальну проблему охорони здоров'я, і підтримує рекомендацію, що вакцини проти ВПЛ мають бути включені до національних програм імунізації. Імунізація проти ВПЛ має залишатись пріоритетом у програмах запобігання РШМ, який у 84% випадків пов'язаний з ВПЛ. Поетапне введення має бути лише короткостроковою альтернативою для країн, де фінансові чи інші обмеження не дозволяють запровадити загальнодержавну програму імунізації за 1 календарний рік⁹.

За даними ВООЗ РШМ є четвертим за поширеністю раком у жінок у всьому світі з приблизно 660 000 нових випадків і приблизно 350 000 смертей у 2022 році. Найвищі показники захворюваності та смертності від РШМ спостерігаються в

⁷<https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/vaccine-standardization/human-papillomavirus>

⁸ <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>

⁹ Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9219-241-268>

країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Це відображає велику проблему, спричинену відсутністю доступу до національних послуг вакцинації проти ВПЛ, скринінгу шийки матки та лікування, а також соціальних і економічних факторів¹⁰.

За даними «Бюлетеня Національного канцер-реєстру України» № 25 від 2023 року в Україні кількість на обліку з РШМ становить 58419 жінок¹¹, загальна кількість випадків захворювання станом на 2022 рік становить 3004 випадків, загальна кількість померлих 1106 жінок¹².

Відповідно до даних, наданих МОЗ (лист від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24) цільовою популяцією щодо імунізації проти ВПЛ є дівчата віком від 9 до 15 років, а орієнтовна кількість пацієнтів складає 231 429 осіб.

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

З метою аналізу рекомендацій щодо застосування вакцини проти ВПЛ для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України вакцина проти ВПЛ не включена до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)¹³.

У реєстрі медико - технологічних документів із стандартизації медичної допомоги наявний **Стандарт медичної допомоги «Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки»** (наказ МОЗ України від 18 червня 2024 року № 1057)¹⁴. Вакцинація проти ВПЛ для запобігання виникнення інтраепітеліальної неоплазії шийки матки (CIN 2 і CIN 3), РШМ, раку піхви, вульви, генітальних кондилом та інших захворювань, що спричиняються ВПЛ, проводиться у жінок та чоловіків згідно із галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

¹⁰ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>

¹¹ http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF/str-kont_all.pdf

¹² http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF/TABLE_1.pdf

¹³ <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024-418-pro-zatverdzhennja-shistnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

¹⁴ Стандарт медичної допомоги «Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки», https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/06/1057_18062024_smd.pdf

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн

1. Рак шийки матки: клінічні практичні рекомендації ESMO щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження, 2017. (Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)¹⁵

Постмаркетингові звіти країн з 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, включаючи зниження частоти аномалій шийки матки високого ступеня, поширеність вакцинних типів ВПЛ та захворюваність на генітальні бородавки. Профілактичне застосування вакцини проти ВПЛ може ефективно запобігати інфікуванню та захворюванням, що пов'язані з типами ВПЛ- вакцини. Очікується, що вакцинація запобігає >70 % випадків РШМ.

2. Вакцинація проти вірусу папіломи людини: Позиція Європейського товариства гінекологічної онкології та Європейської федерації кольпоскопії. Human papillomavirus vaccination: The ESGOeEFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy, 2019¹⁶

Рання вакцинація забезпечує кращу імунну відповідь і доведено, що 2 дози у дітей віком від 9 до 13 років викликають навіть вищі рівні антитіл, ніж 3 дози у молодих людей. ВООЗ рекомендує вакцинацію проти ВПЛ для осіб молодше 15 років. Важливо, щоб інтервал між 2-ма дозами становив 6-12 місяців. Якщо друга доза вводиться протягом 4 місяців або менше від першої дози, немає ніякої різниці у відповіді антитіл, як при одноразовому введенні. Режими введення однієї дози досліджуються, але наразі не можуть бути рекомендовані.

Дані довгострокового спостереження, отримані в ході рандомізованих досліджень, свідчать про високі титри антитіл і клінічну ефективність через 12 років після вакцинації.

Захист від захворювань, пов'язаних з ВПЛ 16/18, має вирішальне значення, оскільки ці два підтипи спричиняють найбільший тягар захворювання. Для тих, хто вже вакцинований вакциною проти ВПЛ першого покоління, можлива рутинна «ревакцинація» дев'ятивалентною вакциною проти ВПЛ. Для досягнення повного захисту від п'яти (або семи) нових типів ВПЛ необхідно пройти повний курс з 3 доз (2 дози для осіб молодше 15 років).

¹⁵ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42148-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42148-0/fulltext)

¹⁶ https://www.esgo.org/media/2019/06/WP1_PUBLISHED.pdf

3. 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)¹⁷

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

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

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

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

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

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

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

4. 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)¹⁸

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

¹⁷ <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21616>

¹⁸ https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2020/08000/human_papillomavirus_vaccination__acog_committee.48.aspx

- Консультативний комітет з практики імунізації та ACOG рекомендують планову вакцинацію проти ВПЛ для дівчаток і хлопчиків у цільовому віці 11–12 років (але її можна робити з 9 років) у рамках платформи імунізації підлітків.
- Акушери-гінекологи та інші медичні працівники повинні наполегливо рекомендувати вакцинацію проти ВПЛ відповідним пацієнтам і наголошувати на перевагах і безпеці вакцини проти ВПЛ.
- Акушер-гінеколог повинен оцінити та вакцинувати дівчат-підлітків і молодих жінок вакциною проти ВПЛ віком від 13 до 26 років, незалежно від сексуальної активності, попереднього контакту з ВПЛ або сексуальної орієнтації, якщо вони не були щеплені в цільовий вік 11-12 років.
- Акушери-гінекологи та інші медичні працівники повинні інформувати батьків про прийняття рішення щодо вакцинації своїх дочок і синів.
- Для деяких жінок віком 27–45 років, які раніше не були щеплені, акушери-гінекологи та інші медичні працівники можуть прийняти спільне клінічне рішення щодо вакцинації проти ВПЛ, враховуючи ризик інфікування пацієнтки новою ВПЛ-інфекцією та те, чи може вакцина проти ВПЛ забезпечити користь.
- Американський коледж акушерів і гінекологів не рекомендує особам, які отримали квадριвалентну вакцину проти ВПЛ, ревакцинуватись 9-валентною вакциною проти ВПЛ, включно з особами віком 27–45 років, які раніше пройшли деякі, але не всі серії вакцин, коли вони були молодші.
- Акушерам-гінекологам рекомендується зберігати та вводити вакцину проти ВПЛ у своїх кабінетах, коли це можливо.
- Вакцинація рекомендована жінкам до 26 років, навіть якщо пацієнтка пройшла тест на ДНК ВПЛ і результати позитивні.
- ДНК тест на ВПЛ перед вакцинацією не рекомендується.
- Під час вагітності вакцинація проти ВПЛ не рекомендується; однак звичайний тест на вагітність перед вакцинацією не рекомендується.
- Вакцину проти ВПЛ можна і потрібно вводити жінкам, які годують грудьми, віком до 26 років, які раніше не були щеплені.
- Дітям з історією сексуального насильства або насильства вакцину проти ВПЛ слід вводити якомога раніше, починаючи з 9 років.

5. Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Анальна карцинома, Версія 2. 2023 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 1.2023)¹⁹

Квадριвалентна вакцина проти ВПЛ, виявилася ефективною для профілактики персистуючої цервікальної інфекції ВПЛ 6,11,16,18, а також у запобіганні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії шийки матки, пов'язаної з

¹⁹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf

цими штамами вірусу. Консультативний комітет з практики імунізації (ACIP) рекомендує регулярне використання 9вВПЛ у дітей віком 11–12 років із захворюваннями, пов'язаними з цими штамами, адже орієнтація на додаткові штами над чотиривалентною вакциною, за прогнозами, дозволить запобігти додатково 464 випадки анального раку щорічно. ACIP рекомендує регулярне використання 9вВПЛ у дітей віком від 11 років.

6. Рекомендації Польського товариства гінекологів та акушерів, Польського товариства педіатрів, Польського товариства сімейної медицини, Польського товариства вакцинації, Польського товариства онкогінекології та Польського товариства кольпоскопії та патофізіології шийки матки профілактичної вакцинації повторної інфекції пов'язаної із вірусом папіломи людини, 2023 (Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, Polish Paediatric Society, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of Oncological Gynaecology and Polish Society of Colposcopy and Pathophysiology of the Uterine Cervix on prophylactic vaccinations against infections with human papillomaviruses in Poland)²⁰

- 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.

²⁰ https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/90090

7. Рекомендацій 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), 2024²¹

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. Використовують вакцини Гардасил (4ВПЛ) та Гардасил 9 (9ВПЛ).

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 дози 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.

8. 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.)²²

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 ефективного 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.

²¹ <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html#table-1>

²² <https://www.health.gov.au/resources/publications/2024-phn-childhood-immunisation-coverage-data?language=en>

9. Рекомендації щодо вакцинації проти вірусу папіломи людини Європейського центру з профілактики та контролю хвороб, 2024. European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC²³

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.

Отже, враховуючи рекомендації міжнародних третинних джерел, варто відмітити наступне:

- вакцинація проти ВПЛ є рекомендованою (в незалежності від охоплення типів ВПЛ) за даними клінічних практичних рекомендацій ESMO, 2017, Європейського товариства гінекологічної онкології та Європейської федерації кольпоскопії, 2019, оновлених рекомендацій Американського онкологічного товариства, 2020, Комітету з питань імунізації підлітків, інфекційних захворювань та готовності громадської охорони здоров'я, 2020, рекомендацій Польського товариства гінекологів та акушерів, Польського товариства педіатрів, Польського товариства сімейної медицини, Польського товариства вакцинації, Польського товариства онкогінекології та Польського товариства кольпоскопії та патофізіології шийки матки профілактичної вакцинації повторної інфекції пов'язаної із вірусом папіломи людини, 2023;

- для рутинної вакцинації проти ВПЛ рекомендованою є вакцина 9ВПЛ за даними клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2023 та рекомендацій щодо вакцинації проти ВПЛ Австралійської національної програми вакцинації, 2024;

- вакцинація проти ВПЛ рекомендована у віці 11 або 12 років за даними оновлених рекомендацій щодо вакцинації проти вірусу папіломи людини 2020: адаптація рекомендацій Американського онкологічного товариства, висновку робочої групи експертів Комітету з питань імунізації підлітків, інфекційних захворювань та готовності громадської охорони здоров'я, 2020, клінічних практичних рекомендацій Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), 2023 та у віці 11-13 років за даними рекомендацій Польського товариства гінекологів та акушерів, Польського товариства педіатрів, Польського товариства сімейної медицини, Польського товариства вакцинації, Польського товариства онкогінекології та Польського товариства кольпоскопії та патофізіології шийки матки профілактичної вакцинації повторної інфекції пов'язаної із вірусом папіломи

²³ <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>

людини, 2023, Центру контролю та профілактики США, 2024, Австралійської національної програми вакцинації, 2024, Європейського центру з профілактики та контролю хвороб, 2024.

У листі МОЗ України від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24 для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою вакцини проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентної рекомбінантної (далі-4ВПЛ), зазначено, що компаратором є вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) рекомбінантна, адсорбована (далі-9ВПЛ).

Вакцина проти вірусу папіломи людини, Human papilloma virus (HPV) vaccine (без зазначення валентності) включена до останньої 23 версії та 9 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023²⁴, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу.

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 профілактики РШМ найкраще проводити до того, як вони стануть сексуально активними. Ліцензовані на даний момент двовалентна, чотирьохвалентна та дев'ятивалентна вакцини мають гарні профілі безпеки, високу ефективність та відповідають стандартам імунобридингу (англ. immunobridging)²⁵.

Глобальна стратегія щодо усунення РШМ як проблеми громадського здоров'я, прийнята Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у 2020 році²⁶, рекомендує комплексний підхід до профілактики та боротьби з РШМ. Рекомендовані дії включають втручання протягом усього життя.

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

Для профілактики РШМ в якості первинної цільової групи для вакцинації проти ВПЛ ВООЗ рекомендує саме дівчат віком 9-14 років, до початку сексуального життя. Програми з імунізації проти ВПЛ повинні надавати пріоритет високому охопленню з моменту їх впровадження. Досягнення понад 80% охоплення дівчаток знижує ризик інфікування ВПЛ для хлопчиків. Вакцинацію

²⁴ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

²⁵ <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>

²⁶ <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>

вторинних цільових груп населення, наприклад, жінок віком ≥ 15 років, хлопчиків, чоловіків старшого віку та чоловіків, які мали секс з чоловіками, рекомендовано, лише якщо це можливо та доступно, та не зменшує ресурси від вакцинації основної цільової групи населення або ефективних програм скринінгу РШМ.²⁷

Стратегічна консультативна група експертів ВООЗ з імунізації (SAGE)²⁸ рекомендує оновити схеми доз для вакцинації проти ВПЛ наступним чином:

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

Також агентством охорони здоров'я Великої Британії (UK Health Security Agency) опубліковано програму вакцинації проти ВПЛ: зміни з вересня 2023 року²⁹, де вказано, що з 1 вересня 2023 року програма вакцинації проти ВПЛ зміниться з 2 доз на одну дозу вакцини проти ВПЛ для підлітків та для чоловіків, які мали секс з чоловіками віком до 25 років. Це пояснюється тим, що Об'єднаний комітет з вакцинації та імунізації (JCVI) повідомив, що одна доза вакцини проти ВПЛ виявилась такою ж ефективною, як і 2 дози, для захисту від ВПЛ інфекції³⁰.

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

1. Ті, хто розпочав свій графік вакцинації проти ВПЛ і вже отримав одну дозу вакцини, вважатимуться повністю вакцинованими.
2. Ті, хто ще не робив щеплення проти ВПЛ, матимуть право отримати одну дозу вакцини проти ВПЛ.

З метою проведення аналізу даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки вакцини 4ВПЛ порівняно з вакциною 9ВПЛ до застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів уповноваженим органом з державної ОМТ здійснено пошук вторинних джерел доказових даних у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: визначити імуногенність, клінічну ефективність та безпеку вакцини проти 4ВПЛ у порівнянні з вакциною 9ВПЛ у дівчат 9-15 років.

Популяція (P, population): дівчата віком від 9 до 15 років.

Втручання (I, intervention): вакцина 4ВПЛ, суспензія для в/м введення 0,5 мл, яку вводять в дельтоподібний м'яз плеча або передньолатеральну ділянку стегна.

²⁷https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization_schedules/table_1_feb_2023_english.pdf

²⁸ [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)

²⁹ <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter/hpv-vaccination-programme-changes-from-september-2023-letter>

³⁰ <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>

Компаратор (C, comparator): вакцина 9ВПЛ, суспензія для в/м введення 0,5 мл, яку вводять в дельтоподібний м'яз плеча або передньолатеральну ділянку стегна.

Кінцеві точки (O, outcomes): оцінка імунної відповіді, частота виникнення захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів: рак шийки матки, вульви, піхви, рак анального каналу, передракові та диспластичні стани, генітальні кондиломи, безпека.

Пошук літератури був обмежений англomовними статтями.

Критерії включення: систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням імуногенності, ефективності та безпеки вакцини 4ВПЛ у порівнянні з вакциною 9ВПЛ для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів: рак шийки матки, вульви, піхви, рак анального каналу, передракові та диспластичні стани, генітальні кондиломи у дівчат 9-15 років.

Критерії виключення: рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою.

Ключові слова пошуку: papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18), quadrivalent HPV vaccine, Human papillomavirus quadrivalent, Gardasil, HPV types 6, 11, 16, 18, 4-Valent Human Papillomavirus, 4vHPV, Gardasil 9, 9vHPV, nine valent HPV vaccin, 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine, nonavalent HPV vaccin, 9 valent human papillomavirus vaccin, human papillomavirus 9 valent vaccin, HPV 9-valent vaccin, HPV nonavalent vaccin. Під час пошуку інформації були використані оператори "Boolean" (AND, OR). Використані фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review.

У результаті пошуку в базах PubMed та Cochrane виявлено 30 систематичних оглядів та мета-аналізів, з яких у базі даних PubMed - 28 публікацій та у базі даних Cochrane - 2 публікації. Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів і перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню систематичних оглядів та мета-аналізів у відкритому доступі виявлено не було.

Для пошуку первинних джерел доказових даних за визначеним клінічним питанням були змінені фільтри, що застосовувались в пошуковій стратегії на фільтри: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study. У результаті пошуку в базі PubMed виявлено 48 публікацій, за результатами пошуку в базі Cochrane виявлено 84 публікацію. Після вичитки заголовків та абстрактів, перевірки

публікацій на відповідність визначеній цільовій популяції подальшому аналізу відповідає публікація *Vesikari et al., 2015*³¹.

Варто зауважити, що у публікації *Vesikari et al., 2015* інтервенцією була вакцина 9ВПЛ, а компаратором вакцина 4ВПЛ. Враховуючи відсутність публікацій із результатами порівняння 4ВПЛ та 9ВПЛ (де інтервенція-4ВПЛ, а компаратор-9ВПЛ), уповноваженим органом у частині клінічної ефективності та безпеки проаналізовано дослідження, що описане в публікації *Vesikari et al., 2015*.

В публікації *Vesikari et al., 2015* представлено результати багатоцентрового, подвійного сліпого, рандомізованого (1:1), контрольованого дослідження III фази визначення імуногенності та безпеки вакцини 9ВПЛ проти 4ВПЛ у дівчаток віком 9–15 років (NCT01304498³²).

Критерії включення пацієнтів в дослідження: дівчата віком 9-15 років, з добрим фізичним здоров'ям, які були незайманими та які не планували стати сексуально активними до 7 місяця дослідження.

Рандомізація проведена централізовано у співвідношенні 1:1 за допомогою системи голосової відповіді для отримання вакцини 9ВПЛ або 4ВПЛ та стратифікована відповідно до віку (9-12 років та 13-15 років). Вакцини вводили у вигляді ін'єкції по 0,5 мл в дельтовидний м'яз в день 1, а також у місяць 2 і місяць 6. Учасники повинні були бути афебрильними (температура ротової порожнини <37,8°C) протягом 24 годин до вакцинації.

Первинною кінцевою точкою оцінки імуногенності було показати те, що вакцина 9ВПЛ не поступатиметься (noninferiority) вакцині 4ВПЛ в індукції середнього геометричного титру (GMT) антитіл щодо типів 16/18 через 4 тижні після дози 3. Оцінка імуногенності проводилась для визначення середнього геометричного титру (GMT) антитіл за допомогою конкурентного імунологічного аналізу Lumiplex (далі - cLIA), одиниці вимірювання мілі - Мерк (mMU/ml).

Вторинними кінцевими точками оцінки імуногенності було оцінити гуморальну імунну відповідь щодо типів 6/11/16/18 визначенням GMT і рівня сероконверсії через 4 тижні після дози 3.

Результати оцінки імуногенності, а саме рівень середнього геометричного титру (GMT) і показники серопозитивності станом на 7 місяць (через 4 тижні після дози 3) за вакцинним типом ВПЛ на основі cLIA (імунологічного аналізу Lumiplex) вакцини 9ВПЛ проти 4ВПЛ представлено в таблиці 1.

³¹ Vesikari et al, 2015. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2015/09000/a_randomized_double-blind_phase_iii_study_of_the.18.aspx

³² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01304498>

Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна рекомбінантна до застосування дівчатам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини, 03.01.2025.

Таблиця 1. Результати GMT і показники серопозитивності (популяція РРІ - популяція імуногенності за протоколом*)

	9ВПЛ (n=300)		4ВПЛ (n=300)		
cLIA	кількість (n)	GMTs, mMU/ml (95%CI)	кількість (n)	GMTs, mMU/ml (95%CI)	Розрахована GMTs різниця 9ВПЛ/4ВПЛ (95%CI)
ВПЛ 16					
Всі	276	6739,5 (6134,5-7404,1)	270	6887,4 (6220,8-7625,5)	0,97 (0,85-1,11)**
9-12 років	137	8143,7 (7136,1-9293,5)	131	8426,8 (7346,1-9666,3)	0,97 (0,80-1,17)
13-15 років	139	5592,6 (4920,6 -6356,3)	139	5695 (4930,8-6577,7)	0,98 (0,81-1,19)
ВПЛ 18					
Всі	276	1956,6 (1737,3-2203,7)	269	1795,6 (1567,2-2057,3)	1,08 (0,91-1,29)**
9-12 років	137	2475,5 (2117,5-2894,0)	131	2474,1 (2064,8-2963,0)	1,00 (0,79-1,27)
13-15 років	139	1551,8 (1306,3 -1843,5)	138	1324,6 (1094,3-1603,5)	1,17 (0,91-1,51)
ВПЛ 6					
Всі	273	1679,4 (1518,9-1856,9)	261	1565,9 (1412,2-1736,3)	1,07 (0,93-1,23)
9-12 років	135	2013,2 (1770,0-2289,8)	129	1919,8 (1673,0-2203,1)	1,05 (0,87-1,26)
13-15 років	138	1406 (1211,3-1633,2)	132	1283,2 (1107,1-1487,2)	1,10 (0,89-1,35)
ВПЛ 11					
Всі	273	1315 (1183,8-1462,0)	261	1417,3 (1274,2-1576,5)	0,93 (0,80-1,08)
9-12 років	135	1571,6 (1375,5-1795,6)	129	1662,6 (1437,8-1922,5)	0,95 (0,78-1,15)
13-15 років	138	1105,5 (942,7-1296,4)	132	1212,6 (1041,1-1412,3)	0,91 (0,73-1,14)
ВПЛ 31					
Всі	276	1170,4 (1585,7-1976,6)	268	22,2 (18,9-26,1)	-
9-12 років	137	2111,8 (1818,1-2452,9)	131	28,4 (22,5-35,8)	-
13-15 років	139	1488 (1270,5-1742,7)	137	17,5 (14,0-21,9)	-
ВПЛ 33					
Всі	275	937,1 (845,3-1038,9)	269	4 (3,6-4,5)	-
9-12 років	136	1088,1 (941,9-1257,1)	131	4,8 (4,0-5,7)	-
13-15 років	139	809,1 (700,6-935,8)	138	3,4 (3,0-3,9)	-
ВПЛ 45					
Всі	275	622,4 (545,4-710,2)	271	3,2 (2,8-3,6)	-
9-12 років	137	728,8 (605,4-877,4)	132	3,9 (3,2-4,6)	-
13-15 років	138	532,1 (441,6-641,1)	139	2,7 (2,3-3,2)	-
ВПЛ 52					
Всі	276	927,3 (837,5-1026,9)	269	1,9 (1,8-2,1)	-
9-12 років	137	1092,1 (951,2-1254,0)	131	1,9 (1,8-2,1)	-
13-15 років	139	789,3 (681,7-913,8)	138	1,9 (1,7-2,1)	-
ВПЛ 58					
Всі	267	1348,8 (1218,3-1493,2)	261	9,4 (8,1-10,9)	-

9-12 років	130	1538,7 (1340,3-1766,4)	128	12,8 (10,3-15,9)	-
13-15 років	137	1190,3 (1027,0-1379,5)	133	7 (5,8-8,4)	-

**Популяція імуногенності за протоколом (PPI) включала всіх пацієнтів, хто отримав 3 дози у відповідні терміни, були серонегативними за cLIA до відповідного типу ВПЛ на 1 день, мали серологічний результат на 7-му місяці та не мали інших порушень протоколу, які могли б перешкодити оцінці імунної відповіді.*

***Було досягнуто не меншої ефективності (noninferiority), оскільки нижня межа двобічного 95% CI для співвідношення GMT була більшою за 0,67.*

Отже, у дівчат 9-15 років рівень середнього геометричного титру (GMT) антитіл і показники серопозитивності станом на 7 місяць (через 4 тижні після дози 3) на основі cLIA (імунологічного аналізу Lumindex) збільшувались щодо типів ВПЛ 6,11,16 та 18 як у тих, хто отримував 9ВПЛ, так і у тих, хто отримав 4ВПЛ. В результаті оцінки імуногенності встановлено, що вакцина 9ВПЛ не поступається (noninferiority) вакцині 4ВПЛ за рівнем середнього геометричного титру (GMT) щодо типів ВПЛ 16 та 18, а також встановлено більшу концентрацію антитіл при застосуванні 9ВПЛ щодо типу ВПЛ 6 та більшу концентрацію антитіл при застосуванні 4ВПЛ щодо типу ВПЛ 11.

Рівні середніх геометричних титрів (GMT) щодо типів ВПЛ 31,33,45,52,58 значно були більші при застосуванні вакцини 9ВПЛ, що пояснюється наявністю додаткових (саме типів ВПЛ 31,33,45,52,58) у цій вакцині. Хоча рівні середніх геометричних титрів (GMT) були низькими, що пояснюється відсутністю у вакцині 4ВПЛ типів 31,33,45,52,58, вакцина 4ВПЛ також індукувала певний рівень імунної відповіді після введення дози 3 на типи ВПЛ.

Також варто звернути увагу, що вища концентрація антитіл спостерігалась при застосуванні вакцин 9ВПЛ та 4ВПЛ щодо всіх типів ВПЛ у дівчат 9-12 років, що підтверджує позицію ВООЗ щодо імунізації дівчат у віці 9-14 років, до початку сексуального життя, а також рекомендації міжнародних третинних джерел щодо рекомендованого віку вакцинації у дівчат, а саме 11-12 років.

Результати аналізу безпеки

У більшості учасників виникла принаймні 1 побічна реакція (далі-ПР) під час дослідження. ПР, пов'язані з вакцинацією, були зареєстровані у 93,3% учасників, які отримували вакцину 9ВПЛ і у 90,3% учасників, які отримували вакцину 4ВПЛ з 1 дня до 7 місяця спостереження та описані в таблиці 2 для популяції безпеки (всі учасники, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваної вакцини та щодо яких були доступні дані щодо безпеки).

Таблиця 2. Побічні реакції, пов'язані з вакцинацією

	9ВПЛ, n=299 (%)	4 ВПЛ, n=300 (%)
ПР відсутні	12 (4,0)	19 (6,3)
Одна чи більше ПР	287 (96,0)	281 (93,7)
- одна чи більше ПР, пов'язана із вакцинацією	279 (93,3)	271 (90,3)
ПР на місці ін'єкції з 1 по 5 день	274 (91,6)	265 (88,3)
- еритема у місці ін'єкції	102 (34,1)	88 (29,3)
- біль у місці ін'єкції	267 (89,3)	265 (88,3)
- набряк у місці ін'єкції*	143 (47,8)	108 (36,0)
- інші ПР у місці ін'єкції	35 (11,7)	42 (14,0)
Системні ПР з 1 по 15 день	142 (47,5)	156 (52,0)
- системні ПР, пов'язані із вакцинацією	62 (20,7)	73 (24,3)
Серйозні ПР протягом усього часу	1 (0,3)	2 (0,7)
- серйозні ПР, пов'язані із вакцинацією	0 (0)	0 (0)
- смерть	0 (0)	0 (0)
Припинення застосування через ПР в будь-який час	1 (0,3)	1 (0,3)
- через ПР, пов'язану із вакцинацією	0 (0)	0 (0)
- через серйозну ПР	1 (0,3)	1 (0,3)
- через серйозну ПР, пов'язану із вакцинацією	0 (0)	0 (0)

*різниця щодо виникнення ПР була статистично значущою лише щодо виникнення набряку у місці ін'єкції ($p=0,03$)

Отже, за результатом аналізу безпеки встановлено, що при застосуванні вакцини 9ВПЛ та 4ВПЛ найбільш часто ПР, що виникали з 1 по 5 день на місці ін'єкції були еритема, біль та набряк, проте у пацієнтів групи 9ВПЛ частіше із статистично значущою різницею зустрічався набряк у місці ін'єкції ($p=0,03$). Системні ПР з 1 по 15 день, що пов'язані з вакцинацією виникали з однаковою частотою у дівчат 9-15 років при застосуванні 9ВПЛ (20,7%) та 4 ВПЛ (24,3%), серйозних ПР, що пов'язані із вакцинацією не спостерігалось у обох груп дослідження.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Vesikari et al., 2015 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomized controlled trials)³³. Дослідження було багатоцентрове, подвійне сліпе,

³³ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

рандомізоване (рандомізація проведена централізовано у співвідношенні 1:1 за допомогою системи голосової відповіді), з активним контролем. На момент включення у дослідження не було суттєвих відмінностей у демографічних характеристиках пацієнтів між групами лікування. Серед усіх рандомізованих пацієнтів в групі 9ВПЛ (300 пацієнтів) та групі 4ВПЛ (300 пацієнтів), завершили дослідження 294 пацієнти (98%) з групи 9ВПЛ та 295 (98,3%) з групи 4ВПЛ.

Первинною кінцевою точкою оцінки імуногенності було показати те, що вакцина 9ВПЛ не поступатиметься (noninferiority) вакцині 4ВПЛ в індукції середнього геометричного титру (GMT) антитіл щодо типів 16/18 через 4 тижні після дози 3. Межа не меншої ефективності (noninferiority) була встановлена на рівні 0,67, співвідношення GMT було оцінено як 1,0, а стандартне відхилення - як 1,2 (як для титрів ВПЛ 16, так і для ВПЛ 18 після вакцинації) тому дослідження має більш ніж 90% потужність, щоб продемонструвати не вищу ефективність (noninferiority) щодо рівня GMT ВПЛ 16/18 після вакцинації вакциною 9ВПЛ порівняно з вакциною 4ВПЛ. Результати оцінки імуногенності для визначення середнього геометричного титру (GMT) антитіл за допомогою конкурентного імунологічного аналізу Lumindex продемонстрували вищу концентрацію антитіл при застосуванні вакцин 9ВПЛ та 4ВПЛ щодо всіх типів ВПЛ (включаючи типи 31,33,45,52,58, що не включені до вакцини 4ВПЛ) саме у дівчат віком 9-12 років. Клінічним питанням було визначення імуногенності, клінічної ефективності та безпеки вакцини 4ВПЛ у порівнянні з вакциною 9ВПЛ у дівчат 9-15 років, проте в дослідженні порівняння було 9ВПЛ з 4ВПЛ та відсутні результати порівняльної клінічної ефективності (надано результати лише імуногенності). Отже, зважаючи на викладене, методологічна якість дослідження, що описане в публікації Vesikari et al., 2015 є прийнятною. Уповноважений орган зауважує, що клінічне питання, а саме визначення імуногенності, клінічної ефективності та безпеки вакцини 4ВПЛ у порівнянні з вакциною 9ВПЛ у дівчат 9-15 років було сформовано на основі інформації, що зазначена у листі МОЗ України від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24 щодо проведення державної ОМТ за скороченою процедурою: вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна рекомбінантна.

Відповідно до вимог Порядку проведення державної ОМТ, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає порівняльний аналіз ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет медичної технології на основі відкритої інформації. При проведенні пошукової стратегії уповноваженим органом додатково було виявлено мережевий мета-аналіз щодо порівняння безпеки вакцин проти ВПЛ з відсутністю повнотекстової статті у відкритому доступі (Huang et al. 2021. The comparative safety of human papillomavirus vaccines: A Bayesian network

meta-analysis, далі - публікація Huang et al. 2021)³⁴. Проте додатки до мета-аналізу (публікація Huang et al. 2021) є у відкритому доступі з наявністю результатів безпеки порівняння 4ВПЛ проти 9ВПЛ. У мета аналіз було включено 23 РКД, для порівняння вакцини 4ВПЛ проти 9ВПЛ було включено 2 дослідження: публікація Vesikari et al., 2015³⁵ (дівчата віком від 9 до 15 років) та публікація Joura et al., 2015³⁶ (жінки віком від 16 до 26 років).

Відповідно до інформації, що надана в додатках до публікації Huang et al., 2021, побічні реакції у місці введення при порівнянні 4ВПЛ та 9ВПЛ рідше спостерігались як у жінок 16-26 років, які отримували вакцину 4ВПЛ: RR 0,97 (95%CI 0,94-0,98) (публікація Joura et al., 2015), так і у дівчат 9-15 років, які отримували вакцину 4ВПЛ: RR 0,98 (95%CI 0,87-1,11) (публікація Vesikari et al., 2015). Проміжний результат становить: RR 0,97 (95%CI 0,94-0,99), p=0,806; I²=0%.

За результатом аналізу безпеки щодо виникнення системних ПР при порівнянні 4ВПЛ та 9ВПЛ частіше спостерігались ПР у жінок 16-26 років, які отримували вакцину 4ВПЛ: RR 1,06 (95%CI 0,88-1,28) (публікація Joura et al., 2015), та у дівчат 9-15 років, які отримували вакцину 4ВПЛ: RR 1,04 (95%CI 0,9-1,21) (публікація Vesikari et al., 2015). Проміжний результат становить: RR 1,05 (95%CI 0,94-1,18), p=0,888; I²=0%.

За результатом аналізу безпеки щодо виникнення серйозних ПР при порівнянні 4ВПЛ та 9ВПЛ рідше спостерігались ПР як у жінок 16-26 років, які отримували вакцину 4ВПЛ: RR 0,97 (95%CI 0,65-0,96) (публікація Joura et al., 2015), при цьому у дівчат 9-15 років, які отримували вакцину 4ВПЛ частіше зустрічались серйозні ПР: RR 1,99 (95%CI 0,18-21,79). Проміжний результат становить: RR 0,79 (95%CI 0,66-9,96), p=0,452; I²=0%.

Враховуючи відсутність даних щодо частоти виникнення захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів: рак шийки матки, вульви, піхви, рак анального каналу, передракові та диспластичні стани, генітальні кондиломи вакцини 4ВПЛ та 9ВПЛ (відсутність довготривалого спостереження при порівнянні 4ВПЛ та 9ВПЛ у дівчат 9-15 років), додатково уповноваженим органом проаналізовано Кокранівський систематичний огляд, що описаний в публікації Bergman et al., 2019. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males³⁷.

Метою систематичного огляду (публікація Bergman et al., 2019) була оцінка ефективності, імуногенності та безпечності схем дозування та різних типів вакцин

³⁴ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27304>

³⁵ Vesikari et al. 2015. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2015/09000/a_randomized_double_blind_phase_iii_study_of_the.18.aspx

³⁶ https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405044?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

³⁷ Bergman et al. 2019. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013479/full#CD013479-sec-0080>

проти ВПЛ. До огляду включались РКД, якщо в них учасниками були ВПЛ-негативні чоловіки чи жінки віком від 9 до 26 років або ВПЛ-позитивні чоловіки чи жінки будь-якого віку.

Для порівняння вакцини 9ВПЛ проти 4ВПЛ у жінок та чоловіків віком від 9 до 26 років було включено 3 РКД: в одному РКД брали участь жінки віком від 9 до 15 років (публікація *Vesikari et al., 2015*³⁸), в одному РКД - жінки віком від 16 до 26 років (публікація *Joura et al., 2015*³⁹) і в одному РКД брали участь чоловіки віком від 16 до 26 років (публікація *van Damme et al., 2016*⁴⁰).

Результати порівняльної клінічної ефективності 9ВПЛ та 4ВПЛ представлено за результатами 1 РКД, де цільовою популяцією були жінки віком від 16 до 26 років (публікація *Joura et al., 2015*⁴¹). Результати порівняльної клінічної ефективності продемонстрували, що у жінок 16-26 років не спостерігалось різниці між 9ВПЛ та 4ВПЛ щодо епітеліальної неоплазії шийки матки високого ступеня, аденокарциноми *in situ*, раку шийки матки: OR 1,00 (95%CI 0,85-1,16) або захворювання шийки матки, вульви, піхви високого ступеня: OR 0,99 (95%CI 0,8-1,15) протягом 4,5 років спостереження. Для захворювань шийки матки високого ступеня, пов'язаного з ВПЛ 31, 33, 45, 52 або 58 (тобто типами, що наявні в 9ВПЛ, проте відсутні в 4ВПЛ), перевага спостерігалась при застосуванні 9ВПЛ: OR 0,03 (95%CI 0,00-0,23).

Автори огляду дійшли висновку, що серед жінок віком від 16 до 26 років три дози вакцин 9ВПЛ або 4ВПЛ призвели до подібної частоти виникнення захворювань, пов'язаних з однаковими типами ВПЛ в складі, протягом 4,5 років спостереження (одне РКД, публікація *Joura et al., 2015*, докази високої достовірності). Вакцина 9ВПЛ призвела до зниження частоти стійких ВПЛ-інфекцій, CIN1, CIN 2/3, вульварної або вагінальної інтраепітеліальної неоплазії (1 ступеня), пов'язаної з типами ВПЛ, унікальними для 9ВПЛ вакцини (ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58) порівняно з вакциною 4ВПЛ.

Також, уповноважений орган зазначає, що важливим аспектом є питання схеми дозування вакцин проти ВПЛ. В дослідженні, що описане в публікації *Vesikari et al., 2015* пацієнти отримували вакцини (4ВПЛ та 9ВПЛ) за схемою 3 доз (в день 1, місяць 2 і місяць 6), інструкцією до медичного застосування відповідно до Державного реєстру лікарських засобів вакцини можна вводити за схемою 2-х доз (0, 6 місяців). Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу. В той же час ВООЗ зазначено, що

³⁸Vesikari et al, 2015. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2015/09000/a_randomized_double-blind_phase_iii_study_of_the.18.aspx

³⁹https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405044?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

⁴⁰ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16304807?via%3Dihub>

⁴¹https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1405044?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

дані, опубліковані 15 липня 2024 року, вказують на те, що охоплення однією дозою вакцини проти ВПЛ серед дівчаток віком 9-14 років зросло з 20% у 2022 році до 27% у 2023 році. У 2023 році 37 країн впроваджували графік вакцинації однією дозою. Станом на 10 вересня 2024 року 57 країн впроваджують графік одноразового щеплення. За оцінками ВООЗ, запровадження однодозової схеми дозволило додатково охопити вакцинами проти ВПЛ щонайменше 6 мільйонів дівчат у 2023 році⁴². Також стратегічна консультативна група експертів ВООЗ з імунізації (SAGE)⁴³ рекомендує оновити схеми доз для вакцинації проти ВПЛ, а саме застосування однієї або двох доз для дівчат віком 9 - 14 років. Проте, робити висновки щодо застосування 1 дози вакцини проти ВПЛ не є доцільним, оскільки в рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою не проводилось порівняння щодо кількості доз вакцини 4ВПЛ, тому результати економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету представлені з розрахунком за схемою 2 доз застосування вакцини 4ВПЛ, відповідно до інструкції для медичного застосування.

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

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

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

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на медичні технології з перспективи системи охорони здоров'я - державного платника.

Мета: оцінити модельний вплив на бюджет вакцини 4ВПЛ, що застосовується дівчатам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини.

⁴² <https://www.who.int/news/item/04-10-2024-who-adds-an-hpv-vaccine-for-single-dose-use>

⁴³ [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)

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на медичні технології з перспективи системи охорони здоров'я - державного платника.

Відповідно до листа МОЗ України від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24 орієнтовна кількість пацієнтів складає 231 429 осіб.

За рекомендаціями МОЗ, викладеними у листі від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24, для проведення розрахунків було використано ціну з відкритих джерел даних, тобто завершених тендерів відповідно до даних електронної системи публічних закупівель Prozorro.

Для розрахунку необхідної кількості доз для вакцинації були використані рекомендації інструкцій для медичного застосування, затверджені МОЗ України.

Розрахунки було проведено з урахуванням того, що дітям віком від 9 до 15 років включно вакцину 4ВПЛ та 9ВПЛ можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців) (таблиця 3).

Таблиця 3. Аналіз витрат на застосування вакцини 4ВПЛ у порівнянні із застосуванням вакцини 9ВПЛ (з використанням останніх доступних закупівельних цін)

	Заявлена медична технологія	Медична технологія порівняння
МНН	Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна (Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18))	Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (Papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58))
ТН, форма випуску та дозування, що досліджується	ГАРДАСИЛ/ GARDASIL® ВАКЦИНА ПРОТИ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ (ТИПІВ 6, 11, 16, 18) КВАДРИВАЛЕНТНА РЕКОМБІНАНТНА суспензія для ін'єкцій; 1 або 10 флаконів (по 0,5 мл (1 доза)) у картонній коробці; 1 або 6 попередньо наповнених шприців (по 0,5 мл (1 доза)) у комплекті з 1 голкою у контурній комірковій упаковці в картонній коробці	ГАРДАСИЛ® 9 ВАКЦИНА ПРОТИ ВІРУСУ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ 9-ВАЛЕНТНА (РЕКОМБІНАНТНА, АДСОРБОВАНА) суспензія для ін'єкцій, по 0,5 мл (1 доза); по 0,5 мл суспензії у попередньо наповненому шприці (скло) з обмежувачем ходу поршня (силіконізований бромбутиловий еластомер із покриттям FluroTec) та ковпачком (синтетична ізопрен-бромбутилова суміш). По 1 попередньо наповненому шприцу з 2 голками або по 10 попередньо наповнених шприців з 2 голками

Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна рекомбінантна до застосування дівчатам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини, 03.01.2025.

		для кожного шприца в картонній коробці з інструкцією для медичного застосування
Ціна, грн	4614,48 ⁴⁴ /дозу	4697,08 ⁴⁵ /дозу
Схема застосування	Діти віком від 9 до 13 років включно: за схемою із двох доз (0 та 6 місяців) ³¹	Особам віком від 9 до 14 років: за схемою із двох доз (0, 6-12 місяців) ³¹
Витрати на 1 пацієнта на 1 рік	9228,96 (2 дози)	9394,16 (2 дози)

Результати аналізу впливу на показники бюджету з використанням останніх доступних закупівельних цін на медичні технології представлено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні вакцини 4ВПЛ та вакцини 9ВПЛ (з використанням останніх доступних закупівельних цін на заявлену медичну технологію і медичну технологію порівняння)

Показник	Значення
Кількість пацієнтів, осіб	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (Позиція НТГЕІ № 19-01/2024-2 від 19 січня 2024 року викладена у листі МОЗ від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24)	231 429
Сценарій 1: уся когорта пацієнтів отримує заявлену медичну технологію: вакцину 4ВПЛ	231 429
Сценарій 2: уся когорта пацієнтів отримує медичну технологію порівняння - вакцину 9ВПЛ	231 429

⁴⁴ ціна відповідно закупівлі «Фармацевтична продукція (ДК 021:2015 - 33600000-6 Фармацевтична продукція)», замовник – НЕКОМЕРЦІЙНЕ КОМУНАЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ЮЖНОУКРАЇНСЬКИЙ МІСЬКИЙ ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ", договір про закупівлю від 30.10.24 №247: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-10-15-010316-a>

⁴⁵ ціна відповідно закупівлі «Фармацевтична продукція (ДК 021:2015 - 33600000-6 Фармацевтична продукція)», замовник – КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ШЕПЕТІВСЬКА БАГАТОПРОФІЛЬНА ЛІКАРНЯ" ШЕПЕТІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ ХМЕЛЬНИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ, договір про закупівлю від 07.11.24 №419: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2024-10-23-008546-a>

Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 1: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією - вакцина 4ВПЛ	2 135 848 983,84 грн
Сценарій 2: витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів медичною технологією порівняння - вакцина 9ВПЛ	2 174 081 054,64 грн
Потенційні заощадження бюджету при застосуванні вакцини 4ВПЛ порівняно з вакциною 9ВПЛ*	38 232 070,80 грн

*обмеження аналізу:

1. Для проведення аналізу впливу на бюджет ціни на вакцину 4 ВПЛ та 9 ВПЛ були взяті з останніх відкритих джерел щодо закупівель в окремих закладах охорони здоров'я, обсяги закупівель яких незначні, що може не відображати реальну середню закупівельну ціну в Україні станом на грудень 2024 р.;

2. В Україні зареєстровано лише по одній ТН для вакцини 4 ВПЛ і 9 ВПЛ одного виробника, що призводить до відсутності конкуренції (монополізація ринку) при проведенні публічних закупівель, і відповідно - до можливого збільшення ціни.

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на забезпечення когорти дівчатами віком від 9 до 15 років вакциною 4ВПЛ становлять 2 135 848 983,84 грн, що є нижчим за витрати на застосування вакцини 9ВПЛ, що становлять 2 174 081 054,64 грн.

За результатами модельних розрахунків встановлено, що при закупівлі/відшкодування вартості вакцини 4ВПЛ витрати можуть бути нижчими, що може потенційно призвести до заощадження бюджету у розмірі 38 232 070,80 грн порівняно з вакциною 9ВПЛ.

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, було встановлено, що при закупівлі вакцини 4ВПЛ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) та перевищуватиме рекомендований поріг фінансової доступності (176 млн грн) у 12,14 рази при застосуванні 2 доз лікарського засобу на рік згідно рекомендацій інструкції для медичного застосування.

Також уповноваженим органом було додатково проаналізовано переліки відшкодувань референтних країн та країн Східної Європи з метою пошуку цін (на рівні виробника) на заявлену медичну технологію та технологію порівняння станом на 12.12.2024 (таблиця 5).

Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна рекомбінантна до застосування дівчатам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини, 03.01.2025.

Таблиця 5. Ціни на вакцину 4ВПЛ та вакцину 9ВПЛ в референтних країнах та країнах Східної Європи

Країна	Ціна за дозу вакцини 4 ВПЛ в еквіваленті*	Ціна за дозу вакцини 9 ВПЛ в еквіваленті
Албанія ⁴⁶	Відсутня	Відсутня
Болгарія ⁴⁷	Відсутня	5466,34 грн (244,08 болгарський лев)
Боснія і Герцоговина ⁴⁸	Відсутня	Відсутня
Греція ⁴⁹	Відсутня	Відсутня
Естонія ⁵⁰	Відсутня	Відсутня
Латвійська Республіка ⁵¹	Відсутня	Відсутня
Литва ⁵²	Відсутня	Відсутня
Молдова ⁵³	Відсутня	Відсутня
Північна Македонія ⁵⁴	Відсутня	Відсутня
Республіка Польща ⁵⁵	Відсутня	Відсутня
Румунія ⁵⁶	Відсутня	4678,20 грн (530,54 румунський лей)

⁴⁶ <https://fsdksh.gov.al/wp-content/uploads/2019/10/VKM-Nr.209-Dt-03.04.2024.pdf>

⁴⁷ <https://portal.ncpr.bg/registers/pages/register/list-medicament.xhtml>

⁴⁸ <https://fmoh.gov.ba/stranica/23/liste-lijekova>

⁴⁹ <https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/12649-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-me-enswmatwsh-dioikhtikwnmetabolwn-kai-anaprosarmoghs-timwn-gia-logoyis-dhmosias-ygeias-kai-symplhrwmatiko-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-katopinaithmatos-meiwshs-timhs>

⁵⁰ <https://www.ravimiregister.ee/en/publichomepage.aspx?pv=PublicDownloads>

⁵¹ <https://www.vmnvd.gov.lv/lv/kompensejamo-zalu-saraksti>

⁵² <https://kainynas.vlk.lt/webapp/index.html>

⁵³ <https://amdm.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>

⁵⁴ <https://fzo.org.mk/siframnik-lekovi-pzz#>

⁵⁵ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r>

⁵⁶ <https://ms.ro/ro/minister/organizare/directia-politica-medicamentului-si-a-dispozitivelor-medicale/preturi-medicamente/catalogul-public-national-al-preturilor-maximale-ale-medicamentelor-de-uz-uman/>

Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна рекомбінантна до застосування дівчатам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини, 03.01.2025.

Сербія ⁵⁷	Відсутня	4484,71 грн (911 946,50 сербський динар)
Словацька Республіка ⁵⁸	Відсутня	4364,2 грн (99,64 євро)
Словенія ⁵⁹	Відсутня	4475,02 грн (102,17 євро)
Угорщина ⁶⁰	Відсутня	Відсутня
Хорватія ⁶¹	Відсутня	5111,42 грн (116,70 євро)
Чеська Республіка ⁶²	4129,05 грн (2367,71 чеська крона)	4382,94 грн (2513,30 чеська крона)
Чорногорія ⁶³	Відсутня	4948,05 грн (112,97 євро)

*за офіційним курсом НБУ станом на 12.12.2024

Отже, ціна на вакцину 4ВПЛ за результатами проведених торгів є вищою за ціну у Чеській Республіці. Ціна на вакцину 9ВПЛ за результатами проведених торгів є вищою за ціну у Румунії, Сербії, Словацькій Республіці, Словенії, Чеській Республіці та нижчою ніж ціна у Болгарії, Хорватії та Чорногорії.

За результатами аналізу уповноваженим встановлено, що у більшості референтних країн та країн Східної Європи у переліках відшкодувань наявна вакцина 9 ВПЛ.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

⁵⁷<https://www.rfzo.rs/index.php/osiguranalica/lekovi-info/lekovi-actual>

⁵⁸<https://www.health.gov.sk/Clanok?zuuc-202408-lieky>

⁵⁹<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/cene-zdravil/seznam-ndc-in-ivdc/>

⁶⁰https://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdo_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA

⁶¹<https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Najvisa-dozvoljena-cijena-lijeka-na-veliko/Popis-lijekova-s-odredenom-najvisom-dozvoljenom-cijenom-na-veliko-i-iznimno-visom-od-najvise-dozvoljene-cijene-na-veliko/>

⁶²https://sukl.gov.cz/ceny-a-uhrady-leciv/seznam-leciv-a-pzlu-hrozenych-ze-zdravotniho-pojisteni/_trashed-9/

⁶³<https://fzocg.me/wp-content/uploads/2024/07/Lista-lijekova-maj-2024.g.pdf>

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

Станом на 03.01.2025 відповідно до звернення МОЗ України (лист від 06.12.2024 № 26-04/45855/2-24) проведено державну оцінку медичної технології за скороченою процедурою вакцини проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентної рекомбінантної до застосування дівчатам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини на виконання підпункту 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я, зокрема першочергового забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: онкологічних захворювань, а також розширення Національного переліку основних лікарських засобів, зокрема новими лікарськими засобами для лікування станів і захворювань, які включені до Національного переліку та/або необхідними для реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення на відповідний рік, його адаптація відповідно до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 р. № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами розгляду висновку уповноваженого органу за скороченою процедурою з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності вакцини

проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентної рекомбінантної до застосування дівчатам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини. Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності):

За даними ВООЗ, ліцензовані на даний момент двовалентна, чотирьохвалентна та дев'ятивалентна вакцини проти ВПЛ мають гарні профілі безпеки, високу ефективність та відповідають стандартам імунобрідингу (англ.immunobridging).

Слід зазначити, що визначення імуногенності, клінічної ефективності та безпеки вакцини 4ВПЛ (ГАРДАСИЛ/GARDASIL®) у порівнянні з вакциною 9ВПЛ (ГАРДАСИЛ 9/GARDASIL 9®) у дівчат 9-15 років було сформовано на основі інформації, що зазначена у листі МОЗ України від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24 щодо проведення державної ОМТ за скороченою процедурою: вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна рекомбінантна.

За результатами вивчення інформації щодо клінічної ефективності і результативності вакцини проти вірусу папіломи людини (типів 6,11,16,18) квадριвалентної рекомбінантної (ГАРДАСИЛ/GARDASIL®) у порівнянні з дев'ятивалентною рекомбінантною (ГАРДАСИЛ 9/GARDASIL 9®), встановлено наступне:

- у публікації *Vesikari et al., 2015*, представлено результати багатоцентрового, подвійного сліпого, рандомізованого (1:1), контрольованого дослідження III фази визначення імуногенності та безпеки вакцини 9ВПЛ (300 пацієнтів) проти 4ВПЛ (294 пацієнтки) у дівчаток віком 9–15 років (NCT01304498). В результаті оцінки імуногенності встановлено, що вакцина 9ВПЛ не поступається (noninferiority) вакцині 4ВПЛ за рівнем середнього геометричного титру (GMT) щодо типів ВПЛ 16 та 18, а також встановлено більшу концентрацію антитіл при застосуванні 9ВПЛ щодо типу ВПЛ 6 та більшу концентрацію антитіл при застосуванні 4ВПЛ щодо типу ВПЛ 11. Рівні середніх геометричних титрів (GMT) щодо типів ВПЛ 31,33,45,52,58 були значно більші при застосуванні вакцини 9ВПЛ, що пояснюється наявністю додаткових (саме типів ВПЛ 31,33,45,52,58) у цій вакцині і відсутністю у вакцині 4ВПЛ типів 31,33,45,52,58;

- у публікації *Joura et al., 2015*, за результатами порівняльної клінічної ефективності 9ВПЛ та 4ВПЛ встановлено, що у жінок 16-26 років не спостерігалось різниці між 9ВПЛ та 4ВПЛ щодо епітеліальної неоплазії шийки матки високого

ступеня, аденокарциноми *in situ*, раку шийки матки викликаних типами ВПЛ 6, 11, 16, 18: OR 1,00 (95%CI 0,85-1,16) або захворювання шийки матки, вульви, піхви високого ступеня: OR 0,99 (95%CI 0,8-1,15) протягом 4,5 років спостереження. Для захворювань шийки матки високого ступеня, пов'язаного з ВПЛ 31, 33, 45, 52 або 58 (тобто типами, що наявні в 9ВПЛ, проте відсутні в 4ВПЛ), перевага спостерігається при застосуванні 9ВПЛ: OR 0,03 (95%CI 0,00-0,23). Висновок: вакцина 9ВПЛ призвела до зниження частоти стійких ВПЛ-інфекцій, CIN1, CIN 2/3, вульварної або вагінальної інтраепітеліальної неоплазії (1 ступеня), пов'язаної з типами ВПЛ, унікальними для 9ВПЛ вакцини (ВПЛ 31, 33, 45, 52 і 58) порівняно з вакциною 4ВПЛ (докази високої достовірності).

Безпечність:

Вакцина проти вірусу папіломи людини, Human papilloma virus (HPV) vaccine (без зазначення валентності) включена до останньої 23 версії та 9 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023, для дорослих та дітей відповідно, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу.

В публікації *Vesikari et al., 2015*, за результатом аналізу безпеки також встановлено, що при застосуванні вакцини 9ВПЛ та 4ВПЛ найбільш часто ПР, що виникали з 1 по 5 день на місці ін'єкції були еритема, біль та набряк, проте у пацієнтів групи 9ВПЛ частіше із статистично значущою різницею зустрічався набряк у місці ін'єкції ($p=0,03$). Системні ПР з 1 по 15 день, що пов'язані з вакцинацією виникали з однаковою частотою у дівчат 9-15 років при застосуванні 9ВПЛ (20,7%) та 4 ВПЛ (24,3%), серйозних ПР, що пов'язані із вакцинацією не спостерігалось у обох груп дослідження.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні, але передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

За рекомендаціями МОЗ, викладеними у листі від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24, для проведення розрахунків було використано ціну з відкритих джерел даних, тобто завершених тендерів відповідно до даних електронної системи публічних закупівель Prozorro, тобто ціною 1 дози квадριвалентної вакцини ГАРДАСИЛ (4614,48 грн.) і 9-валентної вакцини ГАРДАСИЛ 9 (4697,08 грн.). Розрахунки було проведено з урахуванням того, що дітям віком від 9 до 15 років включно вакцину 4ВПЛ можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців). Отже,

витрати на 1 пацієнта на 1 рік складуть 9228,96 (2 дози) для квадριвалентної вакцини ГАРДАСИЛ і 9394,16 (2 дози) для 9-валентної вакцини ГАРДАСИЛ 9.

Враховуючи кількість потенційних пацієнтів 231 429, яким потрібна вакцинація, витрати на забезпечення усієї когорти пацієнтів заявленою медичною технологією - вакцина 4ВПЛ складе 2 135 848 983,84 грн, а вакцина 9ВПЛ - 2 174 081 054,64 грн.

За умови закупівлі вакцини 4ВПЛ, як і вакцини 9ВПЛ, вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн. грн) та перевищувати поріг фінансової доступності у 12,14 разів. В той же час, потенційні заощадження бюджету при застосуванні вакцини 4ВПЛ порівняно з вакциною 9ВПЛ хоча і складуть 38 232 070,80 грн., але це лише на 1,75% менше ніж при застосуванні вакцини 9ВПЛ. Слід зауважити, що у більшості референтних країн та країн Східної Європи у переліках відшкодувань наявна вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна, а ціна за 1 її дозу в таких країнах, як Румунія, Сербія, Словаччина, Словенія, Чеська Республіка, нижча ніж в Україні.

Якість доказових даних:

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації *Vesikari et al., 2015* і публікації *Joura et al., 2015* за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: Randomized controlled trials) і визначено, що методологічна якість досліджень є прийнятною.

Організаційні критерії:

Вакцинація проти ВПЛ для запобігання виникнення інтраепітеліальної неоплазії шийки матки (CIN 2 і CIN 3), РШМ, раку піхви, вульви, генітальних кондилом та інших захворювань, що спричиняються ВПЛ, регламентована наступними вітчизняними і іноземними документами:

- Стандарт медичної допомоги «Скринінг раку шийки матки. Ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки» (наказ МОЗ України від 18 червня 2024 року № 1057);

- 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);

- Вакцинація проти вірусу папіломи людини: Позиція Європейського товариства гінекологічної онкології та Європейської федерації кольпоскопії. Human papillomavirus vaccination: The ESGOeEFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy, 2019;

- 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);
- 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);
- Клінічні практичні рекомендації Національної загальної онкологічної мережі (NCCN), Анальна карцинома, Версія 2. 2023 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cervical Cancer Version 1.2023);
- Рекомендації Польського товариства гінекологів та акушерів, Польського товариства педіатрів, Польського товариства сімейної медицини, Польського товариства вакцинації, Польського товариства онкогінекології та Польського товариства кольпоскопії та патофізіології шийки матки профілактичної вакцинації повторної інфекції пов'язаної із вірусом папіломи людини, 2023 (Recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, Polish Paediatric Society, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of Oncological Gynaecology and Polish Society of Colposcopy and Pathophysiology of the Uterine Cervix on prophylactic vaccinations against infections with human papillomaviruses in Poland);
- Рекомендацій 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), 2024;
- 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.);
- Рекомендації щодо вакцинації проти вірусу папіломи людини Європейського центру з профілактики та контролю хвороб, 2024. European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC;
- Вакцина проти вірусу папіломи людини, Human papilloma virus (HPV) vaccine (без зазначення валентності) включена до останньої 23 версії та 9 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023.

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 з 9 до 15 років до 2030 року.

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

Інфікування жінок ВПЛ є поширеним явищем, оскільки природного захисту від цього майже не існує. Серед близько 200 ідентифікованих типів ВПЛ, 12 типів ВПЛ відносять до високого онкоризику: ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 і 59, які передаються статевим шляхом з піком захворюваності незабаром після початку статевого життя і є чинниками ініціації виникнення передракових уражень і раку шийки матки (РШМ). Два з них, ВПЛ 16 і ВПЛ 18 є причиною більшості захворювань, викликаних ВПЛ на Європейському континенті.

Типи ВПЛ низького ризику рідко викликають рак, хоча типи ВПЛ 6 і ВПЛ 11 можуть викликати бородавки на статевих органах або навколо них, анусі, роті або горлі.

Позиція ВООЗ щодо захворювань, пов'язаних з ВПЛ, полягає у тому, що ВООЗ визнає проблему РШМ та інших захворювань, пов'язаних з ВПЛ, як глобальну проблему охорони здоров'я, і підтримує рекомендацію, що вакцини проти ВПЛ мають бути включені до національних програм імунізації. Імунізація проти ВПЛ має залишатись пріоритетом у програмах запобігання РШМ, який у 84% випадків пов'язаний з ВПЛ.

За даними ВООЗ РШМ є четвертим за поширеністю раком у жінок у всьому світі з приблизно 660 000 нових випадків і приблизно 350 000 смертей у 2022 році.

За даними «Бюлетеня Національного канцер-реєстру України» № 25 від 2023 року в Україні кількість на обліку з РШМ становить 58419 жінок, загальна кількість випадків захворювання станом на 2022 рік становить 3004 випадків, загальна кількість померлих 1106 жінок.

Відповідно до даних, наданих МОЗ (лист від 06.12.2024 №26-04/45855/2-24), цільовою популяцією щодо імунізації проти ВПЛ є дівчата віком від 9 до 15 років, а орієнтовна кількість пацієнтів складає 231429 осіб.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

РШМ на тлі інфекції ВПЛ, є глобальною проблемою громадського здоров'я не тільки в Україні, но і у всьому світі. Шлях до зниження захворюваності і смертності жінок від РШМ – це масова вакцинація проти ВПЛ за Програмою

профілактичної безкоштовної імунізації, яка сьогодні проводиться у значної кількості розвинутих країн. За глобальною стратегією ВООЗ щодо прискорення елімінації РШМ, досягнення цільових показників вакцинації проти ВПЛ до 2030 р. у 90% дівчат віком до 15 років, означатиме зниження медіанного показника захворюваності на РШМ до 2030 р. на 2%, до 2045 р. на 42% і до 2120 р. на 97%, внаслідок чого буде попереджено 74 мільйона випадків захворювання і 62 мільйона випадків смерті від РШМ у всьому світі.

За результатами засідання Експертного комітету з оцінки медичних технологій (ОМТ) Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України”, що відбулось 19.12.2024 за скороченою процедурою за зверненням МОЗ, а також, беручи до уваги рекомендації актуальних вітчизняних і іноземних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, які базуються на доказових даних прийнятної якості, епідеміологічні дані щодо поширеності нозології, було надано наступні висновки і рекомендації.

Експертний комітет з оцінки медичних технологій (ОМТ) Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України” вважає доцільним запровадження в Україні обов'язкової вакцинації населення проти ВПЛ для запобігання раку шийки матки, відповідно до рішення Ради національної безпеки оборони України “Щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень”, введеного в дію Указом Президента України від 22 грудня 2023 року № 842/2023, а також згідно Плану дій з реалізації на період до 2025 року Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року, затвердженого розпорядженням Кабінету Міністрів України від 02 серпня 2024 р. № 730.

Враховуючи, що спектр попередження захворювань, спричинених ВПЛ: передракові стани і рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричиненні типами вірусу папіломи людини (6,11,16,18,31,33,45,52,58), які входять до складу 9-валентної вакцини рекомбінантної (ГАРДАСИЛ 9) більший, ніж у квадριвалентної вакцини ГАРДАСИЛ проти типів ВПЛ 6,11,16,18, рекомендовано при включенні до Календаря обов'язкових профілактичних щеплень у дівчат віком 9-15 років для попередження онкозахворювань, спричинених ВПЛ, перевагу надати саме 9-валентній вакцині рекомбінантній (ГАРДАСИЛ 9). Рекомендовано включити лікарський засіб 9-валентна вакцина рекомбінантна (ГАРДАСИЛ 9) до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ ХІХ. Імунобіологічні лікарські засоби, що закуповуються на виконання програм державних гарантій медичного обслуговування населення та здійснення

Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадριвалентна рекомбінантна до застосування дівчатам віком від 9 до 15 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини, 03.01.2025.

централізованих заходів з охорони здоров'я. Разом з тим, враховуючи, що в Україні вплив на бюджет щодо витрат за умови закупівлі вакцини 9-валентної вакцини рекомбінантної (ГАРДАСИЛ 9), як і квадριвалентної вакцини рекомбінантної (ГАРДАСИЛ) проти ВПЛ, буде перевищувати поріг фінансової доступності, рекомендовано включити лікарський засіб 9-валентну вакцину рекомбінантну (ГАРДАСИЛ 9) у вищезазначений перелік за умови наявності бюджетних асигнувань.

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.