

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

12 мая 2017 года, 92-й год

№ 19, 2017, 92, 241-268

<http://www.who.int/wer>

Вакцины против вируса папилломы человека: документ по позиции ВОЗ – май 2017

Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации. Они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). Методология GRADE была использована для систематической оценки качества имеющихся данных. Процесс принятия решений СКГЭ отражен в таблице «рекомендованных данных»¹. Описание процесса разработки документов по позиции относительно вакцины можно найти на сайте http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Этот документ заменяет предыдущий документ по позиции ВОЗ в отношении вакцин против заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ), опубликованный в 2014 году². Он сфокусирован, прежде всего, на профилактике рака шейки матки, но также рассматривает более широкий спектр онкологических и других заболеваний, которые можно предотвратить путем ВПЧ-вакцинации. Он включает недавние разработки, касающиеся ВПЧ-вакцин, включая лицензирование девятивалентной (9-валентной) вакцины, а также последние данные об эффективности вакцин и рекомендации относительно выбора вакцины. Новые рекомендации касаются стратегий по вакцинации, нацеленных только на девочек или на девочек и мальчиков, и вакцинации разных возрастных когорт³. Эти рекомендации обсуждались СКГЭ в октябре 2016 года⁴. Данные, представленные на этих совещаниях, могут быть получены на <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en>

Общие данные

ВПЧ является одной из наиболее распространенных инфекций репродуктивного тракта и причиной ряда заболеваний как у мужчин, так и у женщин, включая предраковые поражения, которые могут развиваться в рак. Хотя большинство ВПЧ-инфекций не вызывает симптомов и купируется спонтанно, хроническая инфекция, вызванная ВПЧ, может привести к заболеванию. У женщин хроническая инфекция, вызванная специфическими типами ВПЧ (чаще всего типами ВПЧ-16 и ВПЧ-18), может привести к предраковым поражениям, которые, если их не лечить, могут развиваться в рак шейки матки⁵. С ВПЧ также ассоциируют рак ротоглотки и рак аногенитальной области и другие болезни как у мужчин, так и у женщин.

Эпидемиология ВПЧ-инфекции и болезней, ассоциируемых с ВПЧ

Пораженность ВПЧ, по данным анализа проб, взятых из шейки матки: На основании мета-анализа установленный показатель пораженности ВПЧ в мире среди женщин с нормальными цитологическими данными составил 11.7% (95% доверительный интервал (ДИ): 11.6-11.7)⁶. Самый высокий показатель пораженности ВПЧ был выявлен в регионах, расположенных южнее Сахары в Африке (24%; 95% ДИ: 23.1-25.0), Латинской Америке и странах Карибского бассейна (16.1%; 95% ДИ: 15.8-16.4), Восточной Европе (14.2%; 95% ДИ: 14.1-14.4) и Юго-Восточной Азии (14%; 95% ДИ: 13.0-15.0). Однако конкретные для стран показатели пораженности ВПЧ, по данным анализа проб из шейки матки, варьировали от 1.6% до 41.9% по всему миру. Повозрастная пораженность ВПЧ достигает пика среди лиц более молодого возраста (<25 лет), с показателем 21.8% (95% ДИ: 21.3-22.3, приблизительный) и 24.0% (95% ДИ: 23.5-24.5, скорректированный) с более низкой пораженностью в среднем возрасте. В Центральной и Южной Америке был зафиксирован рост пораженности ВПЧ в более старшем возрасте (≥ 45 лет)⁷. В некоторых странах с низким уровнем доходов населения Азии и Африки показатель пораженности ВПЧ одинаков среди женщин всех возрастных групп⁸. Чаще всего в мире встречаются типы ВПЧ 16 и 18, при этом ВПЧ-16 является наиболее распространенным во всех регионах, а тип ВПЧ-18 и другие типы высокого риска, такие как 31, 39, 51, 52, 56, 58 и 59, демонстрируют одинаковую пораженность и были одними из самых распространенных типов ВПЧ высокого риска после ВПЧ-16⁶. Женщины, инфицированные одним типом ВПЧ, могут быть одновременно инфицированы или инфицированы впоследствии другими типами ВПЧ⁹.

Пораженность ВПЧ среди мужчин: Систематизированный анализ генитальной пораженности ВПЧ среди мужчин в возрасте старше 18 лет выявил, что пик пораженности ВПЧ среди мужчин приходится на чуть более старший возраст, чем среди женщин, и остается постоянным или незначительно уменьшается с увеличением возраста. Пораженность ВПЧ была высокой во всех регионах, но варьировала от 1 до 84% среди мужчин с низким риском инфицирования и от 2 до 93% среди мужчин с высоким риском (пациенты клиник для больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, ВИЧ-инфицированные мужчины, мужчины, которые являются партнерами женщин с ВПЧ-инфекцией или с аномальной цитологией). Самый высокий показатель пораженности ВПЧ был продемонстрирован среди ВИЧ-позитивных мужчин, имеющих сексуальные отношения с мужчинами¹⁰. Анальные ВПЧ-инфекции наиболее распространены среди мужчин, имеющих половые отношения с мужчинами, и встречаются почти у всех ВИЧ-инфицированных¹¹.

В рамках многоцентрового клинического исследования был изучен исходный уровень пораженности ВПЧ-инфекцией области полового члена, мошонки и перинеальной/перианальной областей среди гетеросексуальных мужчин. Пораженность каким бы то ни было типом ВПЧ была 18.7% области полового члена, 13.1% области мошонки, 7.9% перинеальной/перианальной областей и 21.0% других мест. Наибольшее распространение ВПЧ наблюдалось среди мужчин из Африки и в меньшей степени среди мужчин из Азиатско-Тихоокеанского региона. Возраст не ассоциировался с риском заражения типами ВПЧ-6, 11, 16, 18 или какими-либо другими протестированными типами ВПЧ. Имеющие, по крайней мере, трех сексуальных партнеров-женщин оказывали самое большое влияние на пораженность ВПЧ: отношение шансов (ОШ) 3.2 (95% ДИ: 2.1-4.9) для типов ВПЧ-6, 11, 16 и 18 и ОШ 4.5 (95% ДИ: 3.3-6.1) для всех протестированных типов ВПЧ¹².

Систематизированный анализ генитального поражения ВПЧ мужчин и женщин в регионах, расположенных южнее Сахары в Африке, обнаружил, что пораженность любым типом ВПЧ варьирует от 19.1 до 100%¹³. По оценкам, суммарная пораженность любым типом ВПЧ была 78.2% (95% ДИ: 54.2-91.6) среди ВИЧ-инфицированных мужчин и 49.4% (95% ДИ: 30.4-68.6) среди мужчин, не имеющих ВИЧ ($p=0.0632$). Четкая возрастная тенденция не наблюдалась. Одними из самых распространенных типов ВПЧ высокого риска были ВПЧ-16 и ВПЧ-52, а ВПЧ-6 был наиболее распространенным среди типов ВПЧ низкого риска в общей популяции.

Ассоциированный с ВПЧ рак шейки матки среди женщин: Хроническая инфекция, вызванная типами ВПЧ высокого риска, четко ассоциируется с развитием рака шейки матки^{14,15}. По оценкам, в 2012 году отмечалось 630 000 новых случаев рака среди женщин, вызванного ВПЧ, из которых 530 000 (84%) были случаи рака шейки матки. Это стало причиной 266 000 смертельных исходов по всему миру, что составляет 8% всех случаев смерти женщин от рака в том году^{5,16}. ВПЧ-16 и ВПЧ-18 вызвали 71% всех случаев рака шейки матки¹⁷. В частности, 60.6% (95% ДИ: 59.6-61.6) случаев связаны с ВПЧ-16 и 10.2% (95% ДИ: 9.6-10.6) – с ВПЧ-18. В отношении ВПЧ-31 этот показатель составляет 3.7%, ВПЧ-33 – 3.8%, ВПЧ-45 – 5.9%, ВПЧ-52 – 2.8% и ВПЧ-58 – 2.3%. Типы ВПЧ-16, 19, 45, 31, 33, 52 и 58 являются причиной примерно 90% всех случаев плоскоклеточных карцином, которые положительны в отношении ДНК ВПЧ^{5,18}.

Хотя инфицирование типом ВПЧ высокого риска является выраженной причиной развития рака шейки матки, большинство женщин, инфицированных ВПЧ высокого риска, не заболевают раком. Инфицирование сохраняется только у небольшого процента женщин, и только у небольшого процента хроническая инфекция прогрессирует до предракового состояния, и еще в меньшем проценте случаев развивается инвазивный рак.

Подавляющее большинство (>85%) случаев рака шейки матки (445 000 случаев ежегодно) наблюдается в менее развитых регионах и составляет почти 12% всех раковых заболеваний среди женщин. Для сравнения, в более развитых регионах случаи раком шейки матки составляют менее 1% всех раковых заболеваний среди женщин (83 000 случаев ежегодно). Уровни смертности варьируют в 18 раз между различными странами, начиная от >2 случаев на 100 000 женщин в промышленно развитых странах до 28 случаев на 100 000 женщин в некоторых развивающихся странах¹⁶.

Другие болезни, ассоциируемые с ВПЧ, среди мужчин и женщин: Аногенитальная ВПЧ-инфекция может привести к развитию рака или доброкачественных опухолей кожи и слизистой, включая аногенитальные бородавки у мужчин и женщин. Хотя вызвать аногенитальные бородавки может большинство типов ВПЧ, некоторые исследования дают право полагать, что до 90% всех случаев вызывается типами 6 и 11^{9,20}. Хотя реального влияния этих типов на развитие аногенитальных бородавок может быть меньше, и систематический анализ глобальных оценок показал, что общая годовая заболеваемость аногенитальными бородавками среди мужчин и женщин (включая новые и рецидивирующие случаи) варьирует от 160 до 289 случаев на 100 000. По оценкам, средний ежегодный уровень заболеваемости новыми аногенитальными бородавками составил 137 случаев на 100 000 среди мужчин и 121 на 100 000 среди женщин. Пораженность варьирует от 0.15 до 0.18% в общей популяции²¹.

ВПЧ-инфекция, вызванная определенными специфическими типами ВПЧ, также является причиной определенного количества случаев рака ануса, ротоглотки, вульвы, влагалища и полового члена. Из ассоциируемых с раком, ВПЧ-16 и ВПЧ-18 связаны с 85% случаев

рака головы и шеи и 87% рака ануса: второй и третий - наиболее частые виды раков, связанные с ВПЧ, соответственно 38 000 и 35 000 случаев в год⁵.

Возбудитель

Вирус папилломы человека относится к семейству *Papillomaviridae*. Вирионы не имеют оболочки и содержат двухнитевую ДНК. Геном ВПЧ заключен в белковую оболочку, состоящую из больших (L1) и малых (L2) структурированных белков. Эти вирусы высоко тканеспецифичны и поражают клетки эпителия кожи и слизистой оболочки. На основе определения нуклеотидной последовательности генома L1, который кодирует основной капсульный белок, было выявлено и описано более 200 типов ВПЧ^{22,23}. Изоляты папилломавируса традиционно описываются как «типы». Типы ВПЧ можно классифицировать на группы разными способами, в том числе по месту локализации на теле, которое каждый вирус инфицирует (типы, поражающие кожу или слизистые оболочки), или их потенциалу индуцировать рак, т.е. типы высокого и низкого риска. Международное агентство по изучению рака в настоящее время определяет 12 типов ВПЧ высокого риска, которые ассоциируются с раком человека (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 43, 51, 52, 56, 58, 59), и дополнительные типы, в отношении которых данные об их канцерогенности ограничены (типы 68 и 73)²².

Заболевание

Вирусы ВПЧ передаются при контакте с инфицированными кожей, гениталиями, слизистых оболочек или биологическими жидкостями и могут передаваться половым путем, включая оральный секс. Большинство ВПЧ-инфекций (70-90%) бессимптомно и купируется спонтанно в течение 1-2 лет. Если не выявлена и не пролечена должным образом, хроническая инфекция, обусловленная типами высокого риска, может прогрессировать до инвазивной карциномы на месте поражения, в основной в генитальном тракте. Хроническая ВПЧ-инфекция неизбежно приводит к раку шейки матки¹⁵.

Хроническая ВПЧ-инфекция определяется наличием типоспецифичной ДНК ВПЧ при исследовании повторных клинических биологических проб в течение определенного периода времени, обычно 6 месяцев, хотя этот период времени не всеми признан^{24,25}. У около 5-10% всех инфицированных взрослых женщин развивается хроническое заболевание. Хронические инфекции в течение многих месяцев или лет могут развиваться в предраковые зернистые или чешуйчатые интраэпителиальные поражения, классифицируемые гистопатологически, как цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) и рак. Выделяют 3 категории CIN: CIN1 – это слабая дисплазия; CIN2 – умеренно выраженная дисплазия и CIN3 – тяжелая дисплазия (аденокарцинома *in situ*). Большинство поражений CIN регрессирует спонтанно, хотя в течение ряда лет поражения на шейке матки могут постепенно стать злокачественными.

Интервал между приобретением ВПЧ-инфекции и ее прогрессированием в инвазивную карциному, как правило, составляет около 20 лет или более. Основы такого развития не очень хорошо понятны, но существуют некоторые предпосылки и факторы риска, которые включают тип ВПЧ, иммунный статус (более высокая восприимчивость среди лиц с ослабленным иммунитетом, ВИЧ-инфицированных или тех, кто получает иммуносупрессивную терапию); сопутствующие другие ИППП (простой герпес, хламидиоз и гонорея); способность к деторождению, молодой возраст во время первой беременности, табакокурение. Среди ВИЧ-инфицированных женщин наблюдается более высокая пораженность хронической ВПЧ-инфекцией, часто ассоциируемой со многими типами ВПЧ, и эти женщины относятся к группе повышенного риска в отношении

развития более высокого уровня CIN и рака шейки матки по сравнению с женщинами, не инфицированными ВИЧ²⁶.

ВПЧ-инфекция также причастна к различным видам рака ануса (88%), вульвы (15-48% в зависимости от возраста) и влагалища (78%), полового члена (51%) и ротоглотки (13-60% в зависимости от региона). Во всех этих случаях преобладающим типом является ВПЧ-16^{15,27}.

ВПЧ-инфекция, обусловленная типами низкого риска, вызывает аногенитальные бородавки у мужчин и женщин (остроконечные кондиломы или венерические бородавки). Свыше 90% из них обусловлены ВПЧ-6 или ВПЧ-11.

Среднее время между инфицированием типами ВПЧ-6 или 11 и развитием аногенитальных бородавок составляет 11-12 месяцев среди мужчин и 5-6 месяцев среди молодых женщин²¹. Аногенитальные бородавки с трудом поддаются лечению, и в редких случаях они могут подвергнуться малигнизации.

ВПЧ-6 и ВПЧ-11 могут также вызывать редкое состояние, известное как рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП), при котором бородавки формируются в гортани или других частях дыхательных путей, вызывая риск их обструкции. Встречаются две формы РРП: ювенальный РРП, который вызывается вертикальной передачей ВПЧ от матери восприимчивому ребенку в перинатальный период, и РРП взрослых, который, вероятно, передается горизонтально при сексуальной активности и начинается в период половой зрелости, особенно на третьем десятилетии жизни²⁸. РРП вызывает серьезное заболевание, и может потребоваться неоднократное хирургическое вмешательство для сохранения свободной проходимости дыхательных путей. РРП может быть смертельным, и поражения могут подвергаться малигнизации.

Иммунитет после перенесенной инфекции ВПЧ

В среднем промежуток времени между инфицированием ВПЧ и сероконверсией приблизительно 8-12 месяцев, хотя иммунный ответ варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей организма и типа ВПЧ. Папилломавирусные инфекции ограничиваются эпителиальным слоем слизистой и не индуцируют выраженный иммунный ответ^{24,29}. Наиболее характерными и типоспецифическими антителами в отношении ВПЧ являются те, что направлены против протеина L1 вируса. После естественной инфекции 70-80% женщин являются сероконверсионными, их ответ в виде появления антител обычно медленный, их титр низкий, и имеет место авидитет. Однако у мужчин иммунный ответ невысок, у некоторых мужчин наблюдается сероконверсия, но даже после нее продуцируемые антитела на защищают организм³⁰.

Имеющиеся данные о том, индуцирует ли естественная инфекция защиту в отношении инфицирования, неоднозначны. Показано снижение риска реинфицирования тем же типом ВПЧ, но похоже, что инфекция не обеспечивает групповую специфическую или общую иммунную защиту от реинфицирования другими ВПЧ. В большинстве случаев у тех, у кого развиваются поражения, вырабатывается эффективный клеточный иммунитет (КИ), и поражения регрессируют³¹. Неспособность продуцировать эффективный КИ для освобождения от инфекции приводит к развитию хронической инфекции, а в случае ВПЧ высокого риска – к возрастающей возможности дальнейшего развития до CIN 2/3²⁴.

Диагностика цервикальной ВПЧ-инфекции/заболевания

Цервикальная ВПЧ-инфекция может диагностироваться с использованием тестов, основанных на идентификации ДНК ВПЧ на цервикальных или вагинальных мазках.

Индукцированные ВПЧ изменения эпителия шейки матки могут быть выявлены при микроскопии отторгнувшихся клеток методом, известным как тест Папаниколау (Pap). Тестирование на ДНК ВПЧ, цитология и, особенно в условиях ограниченных ресурсов, визуальный осмотр с применением уксусной кислоты используются для идентификации поражений и скрининга в отношении рака шейки матки^{32,33}.

Лечение

Хотя специфического антивирусного лечения ВПЧ-инфекции нет, скрининг и лечение прединвазивного заболевания шейки матки являются крайне успешными в плане предотвращения последующего развития рака шейки матки³². Предраковые поражения шейки матки могут лечиться методами удаления, которые включают разрушение пораженной матки путем прижигания (криотерапия), а также методом петлевой электроэксцизии (LEEP), или методом конизации. В странах с низкими доходами населения, где существуют профилактика рака шейки матки и борьба с ним, предраковые поражения шейки матки обычно лечат с применением криотерапии³⁴. Хирургическое удаление пораженной ткани также эффективно (методом петлевой электроэксцизии) и необходимо при большом размере поражения^{32,34}. Иссечение методом конизации используется при более запущенных случаях или рецидивах, особенно, когда в процесс вовлечен эндоцервикальный канал.

Вакцины

В настоящее время существует три ВПЧ-вакцины, направленные на типы ВПЧ высокого риска, которые имеются на рынке во многих странах мира для профилактики заболеваний, обусловленных ВПЧ: четырехвалентная вакцина была впервые лицензирована в 2006 году, бивалентная вакцина – в 2007 году и девятивалентная вакцина – в 2014 году³⁵. Все эти вакцины желательно применять, если возможно, до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда реципиенты могут подвергнуться воздействию ВПЧ. Все три вакцины получены с использованием рекомбинантной ДНК-технологии из очищенного L1 структурного белка, который самостоятельно формирует типоспецифические пустые оболочки ВПЧ, называемые вирусоподобными частицами (VLP). Ни одна из вакцин не содержит живого биологического продукта или вирусной ДНК и поэтому не является контагиозной; вакцины не содержат ни антибиотиков, ни консервантов.

На 31 марта 2017 года 71 страна (37%) включила ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации для девочек, а 11 стран (6%) также и для мальчиков³⁶.

Бивалентная ВПЧ-вакцина: Бивалентная вакцина представляет собой суспензию для внутримышечного введения, содержащую очищенный L1 белок типов ВПЧ 16 и 18. Эта вакцина имеется в одно- или двухдозовой расфасовке, или в виде готового к использованию шприца с вакциной. Она производится с использованием системы бакуловирусной экспрессии в клетках *Trichoplusia*. Каждая доза (0.5 мл) бивалентной вакцины содержит 20 мкг белка L1 ВПЧ-16 и 20 мкг белка L1 ВПЧ-18, адсорбированных на патентованной адъювантной системе, содержащей 500 мкг гидроксида алюминия и 50 мкг 3-0-дезацил-4-монофосфолипида А (AS04). Эта вакцина предназначена для использования среди женщин и мужчин в возрасте от 9 лет для предотвращения предракового аногенитального поражения, включая шейку матки, влагалище и анус, а также рак шейки матки и ануса, вызываемых специфическими типами ВПЧ.

Четырехвалентная вакцина: Эта вакцина представляет собой суспензию для внутримышечного введения и содержит очищенный L1 белок типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18. Она существует в однодозовой расфасовке или в виде готового к использованию шприца с вакциной. Вакцина производится с использованием дрожжевого субстрата и включает в

качестве адъюванта аморфный гидроксифосфат алюминия (ААНС). Каждая доза (0.5 мл) этой вакцины содержит 20 мкг белка L1 ВПЧ-6, 40 мкг белка L1 ВПЧ-11, 40 мкг белка L1 ВПЧ-16 и 20 мкг белка L1 ВПЧ-18, адсорбированных на 225 мкг адъюванта. Эта вакцина предназначена для использования среди женщин и мужчин в возрасте 9 лет и старше для предотвращения предраковых поражений и рака шейки матки, влагалища и ануса, вызываемых типами ВПЧ высокого риска, а также аногенитальных бородавок, появление которых связано со специфическими типами ВПЧ.

Девятивалентная ВПЧ-вакцина: Девятивалентная ВПЧ-вакцина представляет собой суспензию для внутримышечного введения и содержит очищенный L1 белок 9 типов ВПЧ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58). Эта вакцина существует в однодозовой расфасовке или в виде готового к использованию шприца с вакциной. Как и в случае с четырехвалентной вакциной, эта вакцина производится с использованием дрожжевого субстрата и содержит ААНС адъювант. Каждая доза (0.5 мл) вакцины содержит 30 мкг белка L1 ВПЧ-16, 40 мкг белка L1 ВПЧ-11, 60 мкг белка L1 ВПЧ-16, 40 мкг белка L1 ВПЧ-18, 20 мкг белка L1 ВПЧ-31, 20 мкг белка L1 ВПЧ-33, 20 мкг белка L1 ВПЧ-45, 20 мкг белка L1 ВПЧ-52 и 20 мкг белка L1 ВПЧ-58, адсорбированных на 500 мкг ААНС. Эта вакцина предназначена для использования среди лиц женского и мужского пола в возрасте 9 лет и старше для предотвращения предраковых поражений и рака шейки матки, влагалища и ануса, вызываемых типами ВПЧ высокого риска, а также аногенитальных бородавок, появление которых связано со специфическими типами ВПЧ.

Введение, календари прививок, рекомендуемые производителями, и хранение

Календари прививок ВПЧ-вакциной, рекомендуемые производителями, зависят от возраста реципиента. Вакцины должны вводиться внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

*Бивалентная ВПЧ-вакцина*³⁷. Для девочек и мальчиков в возрасте 9-14 лет рекомендуется двухдозовый календарь (0.5 мл в 0 и 5-13 месяцев). Если возраст во время введения первой дозы ≥ 15 лет, рекомендуется введение 3-х доз (0.5 мл в 1, 1, 6 месяцев). Вторая доза может быть введена через 1-2.5 месяца после первой дозы, а третья доза – через 5-12 месяцев после первой дозы. В любом возрасте вторая доза вакцины вводится раньше, чем через 5 месяцев после первой дозы, и третья доза вакцины всегда должна вводиться. Необходимость введения бустерной дозы не установлена.

*Четырехвалентная ВПЧ-вакцина*³⁸. Для девочек и мальчиков в возрасте 9-13 лет эта вакцина может вводиться в соответствии с двухдозовым календарем (0.5 мл в 0 и 6 месяцев). Если вторая доза вакцины вводится ранее чем через 6 месяцев после первой дозы, необходимо введение третьей дозы. С другой стороны, вакцина может вводиться в соответствии с трехдозовым календарем (0.5 мл в 0, 2, 6 месяцев). Вторая доза должна вводиться, по крайней мере, через 1 месяц после первой дозы, а третья доза должна вводиться, по крайней мере, через 3 месяца после второй дозы.

В возрасте 14 лет девочкам и мальчикам вакцина должна вводиться в соответствии с трехдозовым календарем (0.5 мл в 0, 2, 6 месяцев). Вторая доза должна вводиться, по крайней мере, через месяц после первой дозы, а третья – не ранее, чем через 3 месяца после второй дозы. В отношении бустерной дозы позиция не определена.

*Девятивалентная ВПЧ-вакцина*³⁹. Для девочек и мальчиков в возрасте 9-14 лет рекомендуется двухдозовый календарь (0.5 мл в 0 и 5-13 месяцев) прививок. Если вторая доза вакцины вводится ранее, чем через 5 месяцев после первой дозы, третья доза всегда должна быть введена. Вакцина может вводиться и в соответствии с трехдозовым

календарем (0.5 мл в 0, 2, 6 месяцев). Вторая доза должна вводиться, по крайней мере, через месяц после первой дозы, а третья доза должна вводиться не ранее, чем через 3 месяца после второй дозы. Для лиц в возрасте 15 лет и старше рекомендуется вводить девятивалентную вакцину в соответствии с трехдозовым календарем (0.5 мл в 0, 2 и 6 месяцев).

Хранение ВПЧ- вакцин: ВПЧ-вакцины должны храниться при температуре 2-8°C и не подвергаться замораживанию. ВПЧ-вакцины должны использоваться как можно раньше после того, как они извлечены из холодильника. Однако термостабильность бивалентной вакцины была продемонстрирована вне холодильника в течение до 3-х дней при температуре 8-25°C и до одного дня при температуре 25-37°C. Изучение термостабильности в отношении четырехвалентной вакцины показала, что вакцина сохраняет свою активность в течение 3-х дней при ее хранении при температуре от 8 до 42°C. Относительно девятивалентной вакцины изучение термостабильности продемонстрировало, что компоненты вакцины сохраняют свои свойства в течение 3 дней при температуре хранения от 8 до 25°C.

Иммуногенность, действенность и эффективность вакцин

Механизм защиты, вызываемой ВПЧ- вакцинами, основанный на данных исследований на экспериментальных моделях животных, связан с поликлональными нейтрализующими антителами в отношении основного белка оболочки вируса L1²⁴. При клинических испытаниях вакцин пик уровня титра антител наблюдался через 4 недели после третьей дозы вакцины и снижался в течение первого года, а затем стабилизировался на постоянном уровне через 18 месяцев. Серологический ответ на вакцинацию значительно сильнее (в 1-4 раза), чем ответ на естественную инфекцию. Причины этого явления неясны, но могут быть связаны с лучшей активизацией/нацеленностью клеток лимфатических узлов вакцинами, чем инфекцией, и, возможно, с использованием адъювантов в существующих вакцинах. Долговечные плазмциты, находящиеся, главным образом, в костном мозге, постоянно продуцируют IgG-антитела и несут ответственность за длительное существование ВПЧ-специфических антител²⁴.

Циркулирующие антитела, вызванные вакцинацией, как считается, достигают места инфицирования благодаря активной трансудации IgG в женских половых органах. Иммунизация также выявляет В-клетки памяти, хотя их влияние на долгосрочную защиту неясно⁴⁰. Эффективность защиты зависит от количества, но также и от качества сходства индуцированных вакциной антител⁴¹. В-клетки памяти, выявляемые в результате введения первой дозы вакцины, нуждаются, по крайней мере, в 4-6 месяцах для полного развития и дифференциации сходства В-клеток. Это означает, что любой календарь прививок должен включать, по крайней мере, четырехмесячный интервал между первой и последней дозами, чтобы эффективно реактивировать В-клетки памяти и запустить их дифференциацию в секретирующих антителах плазмцитов. Двухдозовые календари с укороченными интервалами могут препятствовать достижению этого сходства, что может привести к более короткой продолжительности эффективной защиты.

Данные относительно того, вызывает ли использование однодозового календаря адекватный уровень защиты, противоречивы. Недавно проведенное исследование выявило, что ответ на одну дозу бивалентной вакцины вызывает 100% серозащиту в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в течение 4-х лет⁴². И, наоборот, другое исследование показало, что после 5-летнего наблюдения у женщин, получивших одну дозу четырехвалентной вакцины, были более высокие кумулятивная (4.3%) концентрация клеток, CIN, аденокарцинома *in situ* и инвазивный рак шейки матки, чем у женщин, получивших две дозы (3.0% (P=0.04))⁴³.

Неучтенные случаи среди вакцинированных лиц пока еще не четко определены при клинических исследованиях, мешая определению минимального уровня антител, который соответствовал бы защите от CIN 2 или 3 или от персистирующей инфекции. Таким образом, нет пока специфической иммунной взаимосвязи. Специфические тесты, которые разработаны для оценки иммунного ответа, включают иммуноферментный анализ на основе вирусоподобных частиц, конкурентный иммунологический анализ с мечеными нейтрализующими моноклональными антителами, конкурентный иммунологический тест с помеченными нейтрализующими моноклональными антителами и нейтрализацию *in vitro*. Различные серологические тесты использовались при испытаниях бивалентной и четырехвалентной вакцин, но результаты не могут быть сравнимы. Больше информации можно найти в *Рекомендациях по обеспечению качества, безопасности и эффективности рекомбинантных вакцин, полученных на основе вирусоподобных частиц, против папилломавирусной инфекции человека* и в *Учебном лабораторном руководстве ВОЗ по папилломавирусной инфекции человека*^{44,45}.

ВПЧ-вакцины были лицензированы на основании продемонстрированной их клинической действенности среди молодых взрослых женщин, а в отношении четырехвалентной и девятивалентной вакцин – также и среди взрослых мужчин. Расширение возрастных рамок в отношении доподросткового и подросткового возраста девочек и мальчиков для всех трех вакцин, испытания действенности которых было невозможно провести (по этическим соображениям и из-за времени, необходимого для наблюдения с момента инфицирования до развития выявляемых поражений), было допущено на основании исследований, которые продемонстрировали, что ответ в виде антител среди девочек подросткового возраста был не ниже, чем среди женщин.

(i) Трехдозовые календари прививок

Все три ВРЧ-вакцины изначально были лицензированы и вышли на рынок сбыта для применения в рамках трехдозового календаря прививок. Однако двухдозовый календарь был со временем одобрен в отношении всех вакцин на основании данных об иммуногенности. Одобрение двухдозового календаря было основано на демонстрации не меньшего иммунного ответа при сравнении с молодыми взрослыми женщинами, действенность вакцины среди которых была доказана.

После введения трех доз бивалентная, четырехвалентная и девятивалентная вакцины показали высокую иммуногенность с наивысшим иммунным ответом среди девочек в возрасте 9-15 лет^{46,47}. Титры антител оставались высокими в течение, по крайней мере, 10 лет при использовании бивалентной вакцины при 100% серопозитивности^{48,49} в течение не менее 9.9 лет при использовании четырехвалентной вакцины^{5,50} и в течение не менее 5 лет при использовании девятивалентной вакцины⁵¹.

Четырехвалентная вакцина оценивалась при проведении 3-х испытаний во 2/3 фазе. В рамках исследования с долгосрочным наблюдением уровни серопозитивности в отношении IgG, по данным иммунологического теста люминекс (Luminex), были 97.6, 96.3, 100 и 91.4% для ВПЧ 6, 11, 16 и 18 соответственно⁵⁰. Высокая действенность вакцины относительно высокозлокачественных поражений шейки матки, наружных женских половых органов и влагалища (98.2%, 95% ДИ: 93.3-99.8) в отношении CIN 2+ и (100%, 95% ДИ: 82.6-100) в отношении интраэпителиальной неоплазии наружных женских половых органов CIN 2+ и интраэпителиальной неоплазии влагалища в отношении CIN 2+ благодаря наличию типов ВПЧ в вакцине была зарегистрирована в процессе осуществления предлицензионных испытаний среди реципиентов вакцины, которые не были инфицированы ВПЧ⁵². Клиническая действенность вакцины в

отношении инфекции и поражений шейки матки, влагалища и наружных половых органов, независимо от их тяжести, была продемонстрирована при использовании четырехвалентной вакцины⁵³.

Действенность бивалентной вакцины была оценена в рамках 2-х испытаний во 2-й фазе^{54,55}. В обоих исследованиях наблюдалась высокая действенность в отношении инфекции и поражений шейки матки, ассоциируемых с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, среди женщин, не инфицированных ВПЧ («наивных» в отношении ВПЧ)^{54,55}. В одном исследовании действенность относительно типа ВПЧ была 64.9% (95% ДИ: 52.7-74.2) в отношении CIN 2+ и 93.2% (95% ДИ: 78.9-98.7) в отношении CIN 3+ среди «наивных» в отношении ВПЧ женщин⁵⁴. В другом исследовании действенность в отношении CIN 2+ безотносительно типа ВПЧ была 80.8% (95% ДИ: 52.6-93.5) среди «наивных» в отношении ВПЧ женщин⁵⁶.

Иммуногенность бивалентной и четырехвалентной вакцин сравнивалась в рамках проведения идентичного параллельного испытания. Нейтрализующие антитела в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18 были в 3.7 и 7.3 раза соответственно выше при использовании бивалентной вакцины по сравнению с четырехвалентной вакциной у женщин в возрасте 18-26 лет через 7 месяцев после начала курса вакцинации⁵⁷. Через 60 месяцев наблюдения средние геометрические величины титров (GMT) были значительно выше среди всех возрастных групп (18-45 лет) у тех, кто получил бивалентную вакцину: в 2.3-3.8 раз выше в отношении ВПЧ-16 и в 7.7-12 раз выше в отношении ВПЧ-18⁵⁸. Однако клиническая значимость этих находок неясна, так как корреляция с защитой не была определена.

Два рандомизированных испытания с контролем сравнивали результаты введения 3-х доз девятивалентной и четырехвалентной вакцин среди женщин в возрасте 16-26 лет⁵⁹ и девочек в возрасте 9-15 лет⁶⁰. Среди девочек в возрасте 9-15 лет не отмечилось через 7 месяцев значительного различия и снижения GMT в отношении типов ВПЧ, включенных в эту и другую вакцины (типы 6, 11, 16 и 18). Девятивалентная ВПЧ-вакцина вызывала заметно более высокую GMT в отношении типов вируса, не включенных в четырехвалентную вакцину (типы 31, 33, 45, 52 и 58), чем четырехвалентная вакцина. Уровень сероконверсии в 100% в отношении типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 через 7 месяцев наблюдался при использовании обеих вакцин. Среди женщин в возрасте 16-26 лет не отмечалось выраженного различия и снижения GMT в отношении ВПЧ-6 и ВПЧ-16 через 7 и 24 месяца между девятивалентной и четырехвалентной вакцинами. При использовании четырехвалентной вакцины наблюдалась более высокая GMT в отношении ВПЧ-11, но при использовании девятивалентной вакцины она не снижалась, хотя при этом наблюдалась более высокая GMT в отношении ВПЧ-18. Использование девятивалентной ВПЧ-вакцины вызывало также заметно большее увеличение GMT в отношении типов ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, чем при четырехвалентной вакцине, через 7 и 24 месяца. Уровни сероконверсии не сильно отличались при использовании обеих вакцин в отношении типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 через 7 и 24 месяца, за исключением типа 18 через 24 месяца, в отношении которого при использовании девятивалентной вакцины отмечались более высокие показатели. Девятивалентная вакцина вызывала более высокую серопозитивность в отношении типов ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 через 7 и 24 месяца. В отношении иммуногенности типов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 не наблюдалось значительных различий при использовании этих вакцин. Однако клинические результаты в отношении типов ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58 при использовании девятивалентной вакцин продемонстрировали более высокую действенность через 6 и 12 месяцев относительно CIN 1, CIN 2 и CIN2+ по сравнению с четырехвалентной вакциной^{59,61}.

(ii) Двухдозовые календари⁶²

Результаты систематизированного анализа^{51,63} показывают, что иммуногенность при введении 2-х доз ВПЧ-вакцины девочкам в возрасте 9-14 лет не слабее, чем при введении 3-х доз женщинам в возрасте 15-24 лет⁶⁴.

При проведении 4-х рандомизированных исследований (1 - с четырехвалентной, 2 - с бивалентной и 1 - с девятивалентной вакцинами)^{67,66,67,68} и 2-х нерандомизированных испытаний^{69,70} (с четырехвалентной и бивалентной вакцинами) сравнивались результаты иммуногенности при использовании двухдозового календаря (0, 6 месяцев и иногда 0, 12 месяцев) среди девочек в возрасте 9-14 лет и трехдозового календаря (0, 1 или 2, 6 месяцев) среди молодых женщин в возрасте 15-26 лет. При рандомизированных исследованиях с 2 дозами вакцины, вводимых девочкам, результаты были не хуже, или GMT была выше, чем у молодых женщин, получивших 3 дозы вакцины, в отношении всех 9 типов ВПЧ, кроме ВПЧ-45 (не хуже, но неубедительно). В отношении сероконверсии через 7 месяцев не отмечалось значительного отличия между группами касательно всех 9-ти типов ВПЧ. В двух нерандомизированных исследованиях с использованием 2-х доз вакцины GMT была не хуже в отношении ВПЧ-11 и ВПЧ-18, но неубедительна в отношении ВПЧ-6 и ВПЧ-16; данные по сероконверсии не сообщались⁶¹.

Недавно проведенное исследование сравнивало иммуногенность девятивалентной ВПЧ-вакцины в двухдозовом режиме среди девочек и мальчиков с трехдозовым режимом среди женщин⁷¹. Через 4 недели после последней введенной дозы вакцины ответы в виде антител к ВПЧ у девочек и мальчиков в возрасте 9-14 лет, получивших две дозы отдельно в 6 или 12 месяцев, были не хуже, чем ответы в виде антител к ВПЧ среди девочек-подростков и молодых женщин, получивших 3 дозы вакцины ($P < 0.01$ в отношении каждого типа ВПЧ).

При 4-х исследованиях была выявлена высокая эффективность вакцины после введения одной дозы бивалентной или четырехвалентной вакцины^{72,73,74,75}. Однако интерпретация испытаний, которые включали женщин с незавершенным календарем прививок, ограничена рядом факторов, включая то, что женщины не были рандомизированы по числу доз, размеру выборки и низкому уровню заболеваемости или стойкости инфекции.

Существующие данные дают право полагать, что 3 лицензированные ВПЧ-вакцины имеют относительно одинаковую эффективность в предотвращении рака шейки матки⁴.

Относительно вклада программ иммунизации на популяционном уровне есть данные снижения в большой степени патологических изменений шейки матки среди молодых женщин^{76,77,78} и снижения распространенности типов ВПЧ высокого риска среди молодых женщин⁷⁸.

Программы ВПЧ-вакцинации также эффективны в отношении снижения заболеваемости аногенитальными бородавками. Четырехвалентная вакцина, которая включает ВПЧ-6 и ВПЧ-11, т.е. типы ВПЧ, которые обычно вызывают аногенитальные бородавки, предоставляет высокого уровня защиту от этих бородавок среди мужчин и женщин и от аногенитальных предраковых поражений среди восприимчивых мужчин в возрасте 16-24 лет; за внедрением этой вакцины последовало быстрое снижение пораженности генитальными бородавками⁵³. У серонегативных реципиентов вакцины высокие уровни сероконверсии и высокие уровни антител к ВПЧ в отношении типов ВПЧ-6 и ВПЧ-11 VLP наблюдались среди женщин в возрасте 8-45 лет и мужчин в возрасте 9-26 лет⁸⁰. Исследования в области действенности вакцины показали, что среди «наивных» в отношении ВПЧ лиц четырехвалентная ВПЧ-вакцина вызывает почти 100% защиту от

аногенитальных бородавок, ассоциируемых с ВПЧ-6 и ВПЧ-11 с действенностью около 83% в отношении всех аногенитальных бородавок⁸¹. При вакцинации молодых женщин независимо от их предыдущей подверженности воздействию ВПЧ (имеющих максимум 4-х сексуальных партнеров в жизни и не имеющих патологических мазков из шейки матки в анамнезе) действенность в отношении аногенитальных бородавок была 62%⁸². В некоторых странах значительное снижение числа случаев генитальных бородавок отмечалось после внедрения национальной программы ВПЧ-вакцинации с использованием четырехвалентной вакцины при снижении, наблюдавшемся среди нептивитых молодых мужчин при условии, что программа, нацеленная только на женщин, которое продемонстрировало коллективную защиту^{83,84,85,86}. В одном исследовании не было статистического различия между заболеваемостью генитальными бородавками, ассоциируемыми с ВПЧ-6 и ВПЧ-11, при использовании девятивалентной и четырехвалентной вакцины⁵⁹. Есть также данные, хотя и противоречивые, что бивалентная вакцина может вызвать некоторый уровень перекрестного иммунитета в отношении аногенитальных бородавок, хотя с более низкой действенностью, чем при непосредственной защите, вызываемой четырехвалентной вакциной^{87,88}.

Имеются достоверные данные относительно того, обладают ли ВПЧ-вакцины эффективностью в плане предотвращения аногенитального предракового поражения, ассоциируемого с вакцинным типом ВПЧ, у женщин, которые ранее подвергались воздействию того же типа, что и вакцинный⁹¹.

Данные дают основание полагать, что вакцинация мужчин четырехвалентной ВПЧ-вакциной индуцирует появление антител к ВПЧ в полости рта, и что их уровень соответствует уровню циркулирующих антител⁹³. Изучение бивалентной вакцины продемонстрировало эффективность в 93.3% в отношении инфекции полости рта, вызываемой ВПЧ-16 и ВПЧ-18, приблизительно через 4 года после первичной вакцинации⁹⁴.

Вакцинация лиц с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных лиц

Имеется лишь ограниченная информация об иммуногенности ВПЧ-вакцин у лиц с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных. Данные об использовании ВПЧ-вакцин в соответствии с трехдозовым календарем среди ВИЧ-серопозитивных женщин^{95,96} и мужчин⁹⁷ и ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 7-12 лет⁹⁸ весьма ободряющие в отношении безопасности⁹⁹.

Сероконверсия в отношении типов ВПЧ, включенных в вакцины, а также и невакцинных типов, наблюдалась среди ВИЧ-инфицированных детей, получивших ВПЧ-вакцины в трехдозовом режиме^{98,100}. У ВИЧ-инфицированных женщин 3 дозы бивалентной вакцины индуцировали более низкую GMT, чем у ВИЧ-неинфицированных женщин; однако уровень сероконверсии был одинаков в обеих группах¹⁰¹. Бивалентная вакцина, вводимая в соответствии с трехдозовым календарем, демонстрирует ту же иммуногенность в отношении ВПЧ-16, что и четырехвалентная вакцина, но более высокую GMT и более высокий уровень сероконверсии в отношении ВПЧ-18 среди ВИЧ-инфицированных взрослых^{102,103,104}.

Данных относительно использования бивалентной, четырехвалентной и девятивалентной вакцин среди ВИЧ-инфицированных лиц в двухдозовом режиме нет.

Перекрестный иммунитет

В отношении предотвращения рака шейки матки все три лицензированные ВПЧ-вакцины обеспечивают высокую защиту в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18, т.е. типов ВПЧ, которые ассоциируются с 71% рака шейки матки в глобальном контексте.

ВПЧ-вакцины обеспечивают некоторый перекрестный иммунитет в отношении типов ВПЧ, не включенных в вакцины. На основании данных клинических испытаний и оценок результатов после внедрения очевидно, что бивалентная и четырехвалентная ВПЧ-вакцины вызывают некоторый перекрестный иммунитет в отношении типов ВПЧ высокого риска, помимо ВПЧ-16 и 18, особенно в отношении типов 31, 33 и 45^{5,105,106,107}. ВПЧ-31, 33 и 45 являются тремя типами, в отношении которых бивалентная и четырехвалентная вакцины вызывают перекрестный иммунитет, с которыми ассоциируются 13% случаев рака шейки матки. Типы ВПЧ 31, 33, 45, 52 и 58, в отношении которых девятивалентная вакцина вызывает непосредственную защиту, ассоциируются с 18% случаев, т.е. 5% сравнимы с бивалентной и четырехвалентной вакцинами, которые вызывают перекрестный иммунитет в отношении ВПЧ-31, 33 и 45.

Степень какого-либо перекрестного иммунитета в отношении невакцинированных типов ВПЧ, вызванного девятивалентной вакциной, еще неизвестна.

Систематизированный обзор провел оценку изменений в период до и после внедрения вакцинации в отношении уровней инфицирования типами других ВПЧ высокого риска, чем ВПЧ-16 и 18¹⁰⁸. Данные о перекрестном иммунитете были обнаружены в отношении ВПЧ-31 (отношение распространенности = 0.73 [95% ДИ: 0.58-0.92]), но немного данных о перекрестном иммунитете в отношении ВПЧ-33 и ВПЧ-45 (отношение распространенности = 1.04 [95% ДИ: 0.78-1.38] и 0.96 [95% ДИ: 0.75-1.23]).

Продолжительность защиты

При использовании четырехвалентной вакцины в трехдозовом режиме ни одного учтенного случая заболевания шейки матки/гениталий, связанного с ВПЧ-6, 11, 16 и 18, не наблюдалось среди вакцинированных подростков и лиц в предподростковом возрасте в течение 10 лет наблюдения¹⁰⁹. При использовании бивалентной вакцины в трехдозовом режиме ее иммуногенность и действенность в отношении инфекции и поражений шейки матки, ассоциируемые с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, были продемонстрированы в течение до 8.4 и 9.4 лет соответственно⁴⁸. При использовании девятивалентной вакцины в трехдозовом режиме ее действенность в отношении инфекции и поражений шейки матки/внешних половых органов/влагалища была продемонстрирована в течение 5.6 лет после вакцинации³⁹.

Уровни антител после использования бивалентной и четырехвалентной вакцин в соответствии с двухдозовым календарем (0, 6 месяцев) среди девочек в возрасте 9-14 лет оставались сравнимы с таковыми среди женщин, привитых в соответствии с трехдозовым календарем в течение 5 лет после первичной вакцинации, демонстрируя аналогичную кинетическую кривую. Пока неизвестно, потребуются ли бустерные дозы через несколько лет после первичной иммунизации. На основании данных 9.4 лет наблюдения после первичной серии вакцинации из 3-х доз бивалентной вакцины не было получено доказательства, что ее действенность в отношении инфекции и поражений CIN 1+, ассоциируемых с ВПЧ-16 или ВПЧ-18, снижается со временем¹¹⁰.

Безопасность вакцин

Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин (ГККБВ) регулярно рассматривает данные о безопасности ВПЧ-вакцин. Комитет рассмотрел данные постлицензионного эпиднадзора из таких стран, как США, Австралия, Япония и другие,

так как возникла некоторая озабоченность, а также и данные производителей. Данные из всех источников по-прежнему дают позитивную картину относительно безопасности всех 3-х вакцин¹¹¹. ГККБВ отметил, что решения, принимаемые на основании неубедительных данных, приводящие к ограниченному использованию безопасных и эффективных вакцин, могут нанести значительный вред. В январе 2016 года ГККБВ пришел к выводу, что имеющиеся данные не вызывают тревоги относительно безопасности использования ВПЧ-вакцин¹¹².

Местные реакции: Боль во время инъекции фиксируется чаще, чем через часы и дни после вакцинации¹¹³. При проведении предлицензионных клинических испытаний, контролируемых с плацебо, четырехвалентной вакцины реакции на месте инъекции составляли боль (84%), эритему (<25%) и припухлость (25%), при этом боль наблюдалась чаще, чем в группах плацебо – в отношении плацебо-солевого раствора (49%) и плацебо с алюминием (75%). У менее 1000 женщин в возрасте 18-45 лет местные реакции наблюдались чаще при использовании бивалентной, чем при четырехвалентной вакцине. Реакции в месте инъекции включали боль (92.9% - при бивалентной, 71.6% - при четырехвалентной), покраснение (44.3% - при бивалентной, 25.6% - при четырехвалентной) и припухлость (36.5% - при бивалентной, 21.8% - при четырехвалентной). Сильная боль (спонтанная боль или боль, нарушающая нормальную активность) регистрировалась приблизительно у 6% вакцинированных¹¹⁴. При использовании девятивалентной вакцины большинство побочных проявлений представляло боль в месте инъекции, припухлость и эритему легкой или средней интенсивности. При сравнении реципиентов девятивалентной вакцины с реципиентами четырехвалентной вакцины риск возникновения этих побочных проявлений оказался слегка выше при использовании девятивалентной вакцины (90.7% против 84.9%)⁵⁹. Среди девочек в возрасте 9-15 лет уровни частоты боли, припухлости и эритемы в месте инъекции составляли 89.3, 47.8 и 34.1% соответственно. Эти цифры были ниже среди мальчиков в возрасте 9-15 лет – 71.5, 26.9 и 24.9%.

Системные реакции: При проведении предлицензионных клинических испытаний четырехвалентной вакцины была зарегистрирована только гипертермия в качестве системного побочного проявления, которая наблюдалась у <10% вакцинированных и более часто, чем в группах плацебо (10.1 и 8.4% соответственно). Другие незначительные системные побочные проявления регистрировались, но с <0.5% разницей между группами вакцинированных. Легкие системные побочные проявления, вероятно, связанные с вакцинацией, включают головную боль, головокружение, миалгию, артралгию и гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, абдоминальная боль). При непосредственном сравнении бивалентной и четырехвалентной вакцин системные реакции регистрировались на сравнимых уровнях, за исключением усталости – 49.8% (95% ДИ: 45.5-54.2) против 39.8% (95% ДИ: 35.6-44.1), миалгии – 27.6% (95% ДИ: 23.8-31.6) против 19.6% (95% ДИ: 16.3-23.3) соответственно. Уровни таких системных проявлений, как головная боль, гипертермия, тошнота и усталость были аналогичными в отношении девятивалентной и четырехвалентной вакцин (55.8% в отношении девятивалентной и 54.9% - четырехвалентной ВПЧ-вакцин)⁵⁹.

Постмаркетинговый эпиднадзор показал, что системные реакции регистрировались, в основном, как легкие и самокупирующиеся. Регистрировались обмороки после вакцинации, что бывает при применении других вакцин, но они минимальны, и это осложнение можно избежать при соответствующей подготовке. Наблюдались реакции в виде тревоги при групповой вакцинации, ассоциированные с введением ВПЧ-вакцины и имеющие влияние на программы иммунизации.

При проведении предлицензионных испытаний серьезных побочных проявлений, связанных с вакциной, зарегистрировано не было ни в отношении четырехвалентной, ни в отношении бивалентной вакцины¹¹⁵. При использовании девятивалентной вакцины серьезные побочные проявления наблюдались у <0.1% реципиентов¹¹⁶. Сравнение девятивалентной и четырехвалентной вакцин продемонстрировало уровни серьезных проявлений в 0.4 и 0.2% соответственно⁵⁹. Постлицензионные клинические испытания относительно безопасности четырехвалентной и бивалентной вакцин среди женщин в возрасте 18-45 лет не показали клинически значимую разницу между вакцинированными группами в отношении новых хронических заболеваний, включая аутоиммунные заболевания.

Хотя истории болезни выявили ряд новых хронических состояний, наблюдаемых после вакцинации, включая аутоиммунные заболевания, хорошо организованное и популяционное исследование относительно постлицензионного эпиднадзора за безопасностью показало отсутствие связи между ВПЧ-вакциной и такими состояниями. Данные подтверждают, что ВПЧ-вакцина не повышает риск возникновения синдрома Гийене-Барре¹¹⁷. Обзор данных постлицензионного эпиднадзора за безопасностью в течение более 4-х лет планового использования бивалентной вакцины не выявил закономерностей и/или тенденций в отношении потенциальных иммуно-обусловленных заболеваний после вакцинации, а отмеченные случаи паралича Белла и подтвержденные случаи синдрома Гийене-Барре были в пределах ожидаемого диапазона в обычной популяции¹¹⁸. Были высказаны опасения в отношении рефлекторной симпатической дистрофии (CRRS) и синдрома ортостатической тахикардии (POTS) после ВПЧ-вакцинации. Несмотря на трудности с диагностикой обоих нарушений, обзор пред- и постлицензионных данных не предоставляет доказательств, что эти синдромы непосредственно связаны с ВПЧ-вакцинами¹¹².

Безопасность ВПЧ-вакцин в отношении детей младше 9 лет не установлена.

Беременность: При отсутствии хорошо контролируемых исследований среди беременных женщин ВПЧ-вакцинация беременных не рекомендуется по соображениям предосторожности. Однако имеются некоторые данные относительно женщин, непреднамеренно вакцинированных во время беременности с известным исходом беременности, а также данные регистров беременности. Не было выявлено никаких специфических проблем в отношении исхода беременности или развития плода у женщин, получивших какую-либо из 3-х ВПЧ-вакцин^{59,119,120,121}.

Оценка данных постлицензионного эпиднадзора за четырехвалентной вакциной по регистру беременности¹²² показала, что в отношении нескольких неблагоприятных исходов (серьезные врожденные дефекты развития, гибель плода и самопроизвольные выкидыши) не наблюдалось различия в появлении этих состояний после вакцинации и исходных уровней этих состояний в популяции. Обзор суммированных данных постлицензионного обзора за безопасностью бивалентной вакцины показал, что исходы беременности у женщин, непреднамеренно вакцинированных во время беременности, были аналогичными тем, что и у невакцинированных женщин. Пропорция беременностей с неблагоприятными исходами после получения девятивалентной вакцины была в пределах диапазонов, наблюдаемых в общей популяции¹¹⁶. Соотношения лиц с живорожденными младенцами, сложностями при родах, самопроизвольными выкидышами, поздней смертью плода были аналогичными при использовании девятивалентной и четырехвалентной вакцин. Врожденная аномалия не регистрировалась в случае беременности с расчетными времени, что была она выявлена в пределах 30 дней до или после какой-либо вакцинации⁵⁹. Недавнее когортное исследование

продемонстрировало, что четырехвалентная ВПЧ-вакцина, введенная во время беременности, не ассоциируется со значительно высоким риском развития неблагоприятного исхода беременности¹²¹.

Одновременное введение с другими вакцинами

Согласно информации производителей вакцины могут вводиться одновременно с другими плановыми вакцинами, содержащими дифтерийный и столбнячный анатоксины, бесклеточный коклюшный компонент с или без инактивированной полиовакциной (ИПВ, АбКДС-М, АбКДС-М-ИПВ вакцины) без клинически значимой интерференции с каким-либо из компонентов любой из этих вакцин^{37,38,39}. Последовательное введение АбКДС-М-ИПВ, а вслед за ней бивалентной ВПЧ-вакцины (через месяц) вызывает меньшие уровни GMT в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18, чем только ВПЧ-вакцины. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна. Бивалентная ВПЧ-вакцина может вводиться одновременно с комбинированной вакциной против гепатита А (инактивированной) и гепатита В и обе – бивалентная и четырехвалентная ВПЧ-вакцины – с вакциной против гепатита В. Уровни среднегеометрических концентраций анти-НВs (GMC) были значительно ниже при одновременном введении, но клиническая значимость этого наблюдения неизвестна. Информация относительно одновременного введения девятивалентной ВПЧ-вакцины и вакцин против гепатита В нет. Если ВПЧ-вакцина вводится в то же время, что и другая инъекционная вакцина, они всегда должны вводиться в разные места^{37,38,39}.

Систематизированный обзор¹²³ пришел к выводу, что иммунный ответ был не хуже, когда ВПЧ-вакцина вводилась одновременно с другими вакцинами, в том числе менингококковой конъюгированной вакциной, и не наблюдалось выраженной повышенной общей реактогенности, включая местные и системные неблагоприятные побочные проявления в группах лиц, в которых осуществлялось одновременное введение вакцин. Более того, исследование, в процессе проведения которого анализировалось одновременное введение девятивалентной ВПЧ-вакцины и менингококковой и АбКДС-М вакцин, показало, что такое введение обычно хорошо переносится и не вызывает интерференции в отношении иммунного ответа на испытываемые вакцины¹²⁴.

Одновременное введение с другими такими вакцинами, как вакцины против гриппа, кори, паротита и краснухи, еще не изучено.

Экономическая эффективность

Оценка экономической эффективности ВПЧ-вакцин во многом зависит от стоимости вакцины, оперативных расходов, пораженности ВПЧ, числа доз вакцины на реципиента, затрат на скрининг и лечение рака, особенно в условиях ограниченных ресурсов¹²⁵. Анализ экономической эффективности в глобальном контексте, по данным стран, свидетельствует, что вакцинация девочек допубертатного возраста обычно экономически эффективна, особенно в условиях ограниченных ресурсов, где альтернативные профилактика рака шейки матки и меры по борьбе с инфекцией часто имеют ограниченный охват^{126,127}.

Оценка возрастающей экономической эффективности разных календарей прививок также зависит от предположений относительно продолжительности защиты. Две динамические модели – изолированной передачи и модель индивидуальной передачи – использовались для оценки влияния ВПЧ-вакцин, ВПЧ-инфекции, ретроспективной передачи половым и естественным путем. Обе модели привели к выводу, что при гипотетическом предположении, что у женщин, привитых только двумя дозами вакцины, продолжительность защиты составляет ≥ 20 лет; несколько дополнительных случаев заболевания будет предотвращено введением дополнительной третьей дозы. Однако, если

продолжительность защиты будет <10 лет, польза от дополнительной третьей дозы будет значительно больше. В условиях высокого уровня доходов населения при предположении, что продолжительность защиты составляет 10-20 лет, добавление третьей дозы признано нерентабельным.

Систематизированный обзор и мета-анализ, представляющий общие прогнозы 16-ти независимых динамичных моделей в отношении передачи из 10 стран с высокими доходами населения (СВД), дают право полагать, что ВПЧ-вакцинация создаст мощный коллективный иммунитет, который приведет к существенному долгосрочному снижению заболеваемости ВПЧ-инфекцией и связанных с ней заболеваний среди непривитых женщин и мужчин. Такой результат прогнозируется даже при охвате вакцинацией в 40% и должен быть выше в отношении ВПЧ-18, ВПЧ-6 и ВПЧ-11, чем в отношении ВПЧ-16. Результаты в отношении стран с низкими и средними доходами населения (СДНС) совместимы с результатами моделей (СВД). При существующих ценах на бивалентную и четырехвалентную вакцины вакцинация только девочек является экономически эффективной (против отсутствия вакцинации) независимо от используемой вакцины, даже когда предполагается отсутствие перекрестной или коллективной защиты. По данным анализа, в глобальном контексте вакцинация только девочек является экономически эффективной, даже когда учитывается лишь непосредственное влияние на вакцинированных женщин и рак шейки матки, как исход, при использовании разных порогов экономической эффективности. Нейтральная в гендерном отношении вакцинация всегда менее экономически эффективна, чем вакцинация только девочек, и маловероятно будет экономически эффективной при охвате прививками $\geq 80\%$. Если охват ВПЧ-вакцинацией девочек выше, чем приблизительно 50%, нейтральная в гендерном отношении вакцинация маловероятно будет рентабельной (против вакцинации только девочек). При охвате девочек менее 50% вакцинация мальчиков может быть при некоторых условиях экономической эффективной, что зависит от существующих расходов, эпидемиологии заболеваний, связанных с ВПЧ-инфекцией, и программных особенностей¹²⁶.

Существующие модели СВД и СДНС прогнозируют, что переход к стратегии использования девятивалентной ВПЧ-вакцины еще снизит предраковые поражения шейки матки и рак шейки матки с весьма ограниченным влиянием на исходы ВПЧ-инфекции, не связанные с шейкой матки. Однако важно отметить, что величина пользы от использования девятивалентной вакцины в предотвращении рака шейки матки в значительной степени зависит от предположений относительно уровня и продолжительности перекрестной защиты, обеспечиваемой бивалентной и четырехвалентной вакцинами. В СВД странах переход к программе использования девятивалентной вакцины, считается, будет экономически эффективным и приведет к экономии средств, если стоимость дозы девятивалентной вакцины будет на 10-15% выше, чем доза четырехвалентной вакцины. При проведении глобального анализа было рассчитано, что вакцинация только девочек девятивалентным препаратом будет экономически эффективной в СДНС странах (против бивалентной и четырехвалентной вакцин при использовании 1 х валовой домашний продукт в качестве порога экономической эффективности) при условии использования двухдозового календаря прививок и той же стоимости девятивалентной вакцины, что и стоимость бивалентной и четырехвалентной вакцин. Девятивалентная вакцина не была экономически эффективной (против бивалентной) при условии наличия максимальной перекрестной защиты при использовании бивалентного препарата.

В странах СВД и СДНС вакцинация множественных возрастных когорт приведет, как прогнозируется, к существенному сокращению времени для достижения влияния

вакцинации, чем вакцинация одной возрастной когорты. Однако влияние вакцинации многих возрастных когорт может быть снижено в странах, где наблюдается сексуальная активность в раннем возрасте. При глобальном анализе вакцинация множественных когорт девочек экономически эффективна при возрастной амплитуде 9-14 лет (против одной возрастной когорты), особенно при использовании двухдозового календаря прививок. Возрастающая экономическая эффективность в отношении дополнительных возрастных когорт девочек и женщин в возрасте ≥ 15 лет ниже, так как в этом случае необходимо проводить вакцинацию в соответствии с трехдозовым календарем прививок, и пропорционально большее число девочек/женщин будет уже инфицировано.

Позиция ВОЗ

ВОЗ осознает серьезность проблемы рака шейки матки и других заболеваний, вызываемых ВПЧ, для международного общественного здравоохранения и снова рекомендует включить ВПЧ-вакцины в национальные программы иммунизации. Рак шейки матки, который составляет 84% всех случаев рака, связанных с ВПЧ, должен оставаться приоритетом для иммунизации против ВПЧ. Профилактика рака шейки матки лучше всего достигается путем иммунизации девочек до сексуального дебюта. Все три лицензированные вакцины против ВПЧ, бивалентная, четырехвалентная и девятивалентная, имеют хорошие профили безопасности, действенности и эффективности.

Стратегия реализации: ВПЧ-вакцины должны внедряться в рамках скоординированной и комплексной стратегии по профилактике рака шейки матки и других заболеваний, вызываемых ВПЧ. Эта стратегия должна включать санитарное просвещение относительно поведенческих аспектов, повышающих риск инфицирования ВПЧ, обучение медицинских работников и информирование женщин по поводу скрининга, диагностики и лечения предраковых поражений и рака. Стратегия также должна включать повышение доступности качественного скрининга и лечения инвазивного рака и паллиативной помощи. Внедрение ВПЧ-вакцины не должно нарушать или отвлекать финансирование от разработки или проведения эффективных программ по скринингу рака шейки матки. ВПЧ-вакцинация является основным подходом по профилактике, но она не подразумевает полную отмену скрининга на более поздних этапах жизни, так как существующие вакцины не защищают от всех типов ВПЧ высокого риска и будут иметь ограниченное влияние на заболевание среди женщин старше, чем группы, предназначенные для вакцинации. Следует искать возможности для сочетания внедрения ВПЧ-вакцины с другими вакцинами, которые вводятся в том же возрасте (например, вакцины против дифтерии и столбняка), и программами, нацеленными на молодых людей (например, в школе или службами по охране здоровья подростков). Однако ВПЧ-вакцинацию не следует откладывать из-за того, что другие соответствующие мероприятия не могут быть реализованы в то же время¹²⁸.

ВОЗ рекомендует всем странам предпринять внедрение ВПЧ-вакцинации на национальном уровне. Успешное внедрение может быть достигнуто путем сочетания различных стратегий по оказанию медицинских услуг, включая базирующиеся на работе лечебно-профилактических учреждений, работу на выезде и/или в школах и другие кампании. Страны должны использовать подходы, которые (i) совместимы с их инфраструктурой и потенциалом холодовой цепи, (ii) доступны в экономическом отношении, экономически эффективны и устойчивы и (iii) позволяют достичь максимально высокого охвата. Поэтапное внедрение должно быть только краткосрочной альтернативой для стран, имеющих финансовые или производственные ограничения, которые препятствуют реализации общенациональной программы иммунизации в один календарный год. В этом случае приоритетными должны стать стратегии, включающие

слои населения, которые, вероятно, имеют меньший доступ к программам по скринингу рака шейки матки на более поздних этапах жизни.

Первичные и вторичные целевые группы: Первичной целевой группой в отношении профилактики рака шейки матки, рекомендованной ВОЗ для ВПЧ-вакцинации, являются девочки в возрасте от 9 до 14 лет, до того как они становятся сексуально активными. Первичным приоритетом стратегий вакцинации является высокий уровень охвата прививками в этой целевой группе.

Достижение высокого охвата вакцинацией среди девочек (>80%) снижает риск ВПЧ-инфекции среди мальчиков¹²⁹.

Вакцинация вторичной целевой группы, представленной женщинами в возрасте ≥ 15 лет или мужчинами, рекомендуется, только если она выполнима, доступна в финансовом отношении, экономически эффективна и не отвлекает ресурсы, предназначенные для вакцинации первичной целевой группы населения или для эффективных программ по скринингу рака шейки матки.

Вакцинация нескольких возрастных когорт девочек в возрасте от 9 до 18 лет на момент внедрения ВПЧ-вакцины приведет к более быстрому и сильному эффекту, чем вакцинация отдельных возрастных когорт, из-за предполагаемого увеличения непосредственной защиты и коллективного иммунитета¹³⁰. Этот подход также предоставляет возможности для экономии за счет масштаба доставки и может сделать программы более устойчивыми к любым сбоям в поставках вакцины. Вакцинация нескольких возрастных когорт девочек является экономически эффективной в возрастном диапазоне 9-14 лет, в частности, при использовании двухдозового календаря прививок. Первичная вакцинация нескольких возрастных когорт девочек в возрасте 9-14 лет рекомендуется, когда вакцина внедряется впервые. Возрастающая экономическая эффективность для каждой дополнительной возрастной когорты девочек и женщин в возрасте ≥ 15 лет вряд ли будет экономически эффективным, потому что иммунизация тогда потребует календаря из трех доз, и доля сексуально активных женщин больше в этой более старшей возрастной группе.

Выбор ВПЧ-вакцины: Современные данные свидетельствуют о том, что с точки зрения перспектив здравоохранения бивалентная, четырехвалентная и девятивалентная вакцины обеспечивают схожую иммуногенность, действенность и эффективность в отношении профилактики рака шейки матки, который, в основном, вызывается ВПЧ типов 16 и 18¹³¹. Выбор ВПЧ-вакцины должен осуществляться на основе оценки местных соответствующих данных и ряда факторов, включая масштаб ассоциированной с ВПЧ проблемы здравоохранения (рак шейки матки, другие виды рака, ассоциируемые с ВПЧ, или аногенитальные бородавки) и население, для которого была предназначена вакцина. Лица, принимающие решения, должны учитывать также особые характеристики препарата, такие как цена, и программные проблемы.

Календарь прививок: Согласно имеющимся данным, рекомендуется двухдозовый календарь с адекватным интервалом между дозами для лиц в возрасте 9-14 лет. Такой календарь имеет экономические и программные преимущества, которые могут обеспечить высокий охват.

Двухдозовый календарь с 6-месячным интервалом между дозами рекомендуется для лиц, получающих первую дозу вакцины в возрасте до 15 лет. Те, кто уже достиг возраста ≥ 15 лет на момент введения второй дозы, должны быть также адекватно привиты в соответствии с двухдозовым календарем.

Не существует рекомендации относительно максимального интервала между дозами. Однако предполагается, что интервал должен быть не более 12-15 месяцев, чтобы завершить календарь прививок быстро и до начала сексуальной активности. Если интервал между дозами меньше 5 месяцев, должна быть введена третья доза, по крайней мере, через 6 месяцев после первой дозы.

Трехдозовый календарь (0, 1-2, 6 месяцев) рекомендуется для женщин, вакцинация которых начинается в возрасте 15 лет и старше, а также для лиц моложе 15 лет с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных (независимо от того, получают ли они антиретровирусную терапию или нет). Необходимости в выявлении ВПЧ-инфекции или ВИЧ-инфекции до ВПЧ-вакцинации нет.

Одновременное введение с другими вакцинами: ВПЧ-вакцины могут вводиться одновременно с другими убитыми и живыми вакцинами при условии использования отдельных шприцев и разных мест для инъекций. Одновременное введение ВПЧ-вакцины с бустерной дозой дифтерийно-столбнячной вакцины должно рассматриваться с точки зрения программных соображений.

Взаимозаменяемое использование ВПЧ-вакцин: Данные о безопасности, иммуногенности или действенности трех имеющихся ВПЧ-вакцин при их взаимозаменяемом использовании ограничены. Эти вакцины имеют разные особенности, компоненты и показания, и при условии, когда одна или более вакцин могут быть использованы, все усилия должны быть направлены на использование одной и той же вакцины при введении всех доз. Однако, если вакцина, которая была введена в качестве предыдущей дозы, неизвестна или недоступна, любая из ВПЧ-вакцин может быть использована для завершения рекомендованного календаря прививок.

Безопасность: Побочные проявления после ВПЧ-вакцинации обычно несерьезные и непродолжительные. Вакцины могут применяться среди лиц с ослабленным иммунитетом и/или ВИЧ-инфицированных. Данные о безопасности ВПЧ-вакцинации в период беременности ограничены, и поэтому следует избегать ВПЧ-вакцинации беременных женщин. Если молодая женщина забеременела после начала серии вакцинации, введение оставшейся дозы (доз) должно быть отложено до завершения беременности. Непреднамеренное введение вакцины во время беременности не является причиной для прерывания беременности. Грудное вскармливание не является противопоказанием для ВПЧ-вакцинации. Имеющиеся данные не указывают на повышенный риск возникновения побочных проявлений у матерей или их детей после введения вакцины кормящим женщинам.

ВПЧ-вакцины не должны вводиться тем, у кого отмечалась серьезная аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины, или имеется аллергия на какой-то компонент вакцины.

Путешественники и медицинские работники: Путешественники и медицинские работники не подвергаются особому риску инфицирования ВПЧ, и они должны следовать тем же рекомендациям, что и все население.

Мониторинг: Мониторинг пораженности типами ВПЧ сексуально активных молодых женщин может предоставить ранние признаки эффективности вакцины. Так как это требует значительного выделения ресурсов, по крайней мере, на 5-10 лет, эта стратегия не целесообразна или не подходит для всех стран¹³². Однако всем странам следует

рассмотреть вопрос о создании или усовершенствовании механизма отчетности в комплексные регистры раковых заболеваний или специальные регистры для рака шейки матки¹³³. Регистры рака на уровне популяции необходимы для оценки влияния программ ВПЧ-вакцинации и скрининга рака шейки матки.

Необходим эпиднадзор для осуществления мониторинга безопасности ВПЧ-вакцины. Быстрое и тщательное расследование каких-либо потенциально связанных с вакцинацией серьезных побочных проявлений служит также для поддержания доверия к программе иммунизации.

Приоритеты в области научных исследований: Дальнейшие научные исследования необходимы для получения данных о долгосрочной клинической эффективности и продолжительности защиты, особенно в отношении девятивалентной вакцины при использовании двухдозового и трехдозового календарей прививок. Многие исследования в странах с низкими доходами населения среди здоровых молодых женщин и среди специальных групп населения (например, ВИЧ-инфицированных лиц, страдающих нарушением питания подростков, лиц, проживающих в эндемичных районах в отношении малярии) предоставили бы дополнительные данные о влиянии вакцины в этих группах населения. Необходимы дополнительные данные по вопросам эффективности и экономической эффективности однодозового календаря прививок и иммуногенности и безопасности при введении ВПЧ-вакцины детям младше 9 лет.

¹ SAGE guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Available at http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, accessed February 2017.

² См. No. 43, 2014, pp. 465–492.

³ Background documents and presentations presented during the SAGE meeting in October 2016. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/, accessed February 2017.

⁴ См. No. 48, 2016, pp. 561–584.

⁵ HPV vaccine background document. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_HPV_vaccine_background_document_27Sept2016.pdf?ua=1, accessed February 2017.

⁶ Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

⁷ Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;43:S5–S25. S25 e21–41.

⁸ Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer*, 2007;121:621–632.

⁹ Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*, 2007; 2:15.

¹⁰ Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*, 2011;48(6):540–552.

¹¹ Schim van der Loeff MF et al. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11(3):250–262.

¹² Vardas E et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*, 2011;203(1): 58–65.

¹³ Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2014 May; 90:455–462.

¹⁴ Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

¹⁵ Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

¹⁶ De Martel C et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *IJC* 2017 [in Press].

- ¹⁷de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.
 - ¹⁸Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6,11,16,18,31,33,45,52 and 58 in female anogenital lesions. *EurJCancer*. 2015;51(13):1732–1741.
-
- ¹⁹Greer CE et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.
 - ²⁰Sturegard E et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.
 - ²¹Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.
 - ²²International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones. <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, accessed February 2017.
 - ²³Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.
-
- ²⁴International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007. Available at <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>, accessed February 2017.
 - ²⁵International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014. Available at http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf, accessed February 2017.
 - ²⁶Denny LA et al. Human Papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.
 - ²⁷Plummer M et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609–16.
-
- ²⁸Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450–454.
 - ²⁹Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.
 - ³⁰Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.
 - ³¹Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.
-
- ³²WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf, accessed February 2017.
 - ³³WHO guidance note. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization, Geneva, 2013. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1, accessed February 2017.
 - ³⁴WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. World Health Organization, Geneva, 2011. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=1, accessed February 2017.
 - ³⁵Gardasil 9. Food and Drug Administration. Available at <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>, accessed February 2017.
 - ³⁶WHO/ Immunization,Vaccines and Biologicals database, as of 31 March 2017. Available at http://www.who.int/entity/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx, accessed February 2017.
-
- ³⁷Cervarix. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf, accessed February 2017.
 - ³⁸Gardasil. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf, accessed February 2017.
 - ³⁹Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf, accessed February 2017.

-
- ⁴⁰Giannini SL et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937–5949.
- ⁴¹Dauner JG et al. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407–5413.
- ⁴²Safaeian M et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242–1250.
- ⁴³Zeybek B, Rodriguez A. Comparison of long term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. Paper presented at: 48th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; 12–15 March 2017; National Harbor, MD. Available at https://www.mdlinx.com/psychiatry/conference-abstract.cfm/60950/?conf_id=239030&searchstring=&coverage_day=0&nonus=0&page=1, accessed May 2017.
-
- ⁴⁴Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. Available at http://www.who.int/entity/biologicals/areas/vaccines/Annex_4_Recommendations_recombinant_human_papillomavirus_virus-like_particle_vaccines.pdf?ua=1, accessed February 2017.
- ⁴⁵WHO Human papillomavirus laboratory manual. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70505/1/WHO_IVB_10.12_eng.pdf, accessed March 2017.
- ⁴⁶Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.
- ⁴⁷Van Damme P et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28–39.
- ⁴⁸Naud PS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug; 10(8): 2147–2162.
- ⁴⁹Schwarz TF et al. 10-Year Follow-Up On Immunogenicity And Safety Of The Human Papillomavirus (HPV)-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine Administered To 10–14-Year-Old Girls. Abstract at WSPID 2015, Rio de Janeiro, Brazil. Available at <http://wspid.kenes.com/Documents/WSPID%20All%20Abstracts.pdf>, accessed April 2017.
-
- ⁵⁰Nygard M et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunology* 2015;22(8):943–948.
- ⁵¹Joura EA. Introduction of Immune Memory Following Administration of the 9-valent HPV vaccine. European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) Salzburg, Austria. 15–18 June 2016. Presentation OC 06-02. Available at: <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed April 2017.
- ⁵²Kjar SK et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009; 2:868–878.
- ⁵³Garland SM et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63(4): 519–527.
- ⁵⁴Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99.
- ⁵⁵Hildesheim A et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 2014; 32, (39) 5087–5097.
- ⁵⁶Lang Kuhs KA et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am.J Epidemiol* 2014; 180, (6) 599–607.
- ⁵⁷Einstein MH et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix TM and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719.
-
- ⁵⁸Einstein M. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: End-of-study analysis of a Phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Dec; 10(12): 3435–3445.
- ⁵⁹Joura EA et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *NEJM* 2015;372(8):711–723.

- ⁶⁰Vesikari T et al. 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. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:992–998.
- ⁶¹Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: Systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf?ua=1, accessed February 2017.
-
- ⁶²Of note, the vaccines are not licensed in a 2-dose schedule in all countries.
- ⁶³D'Addario M et al. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1, accessed July 2014).
- ⁶⁴Grading of scientific evidence – table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf, accessed February 2017.
- ⁶⁵Dobson SRM et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(17):1793–1802.
- ⁶⁶Romanowski B et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1):20–29.
- ⁶⁷A phase III study of a 2-dose regimen of a multivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>, accessed September 2016.
- ⁶⁸Puthanakit T et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9–14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15–25 Years. *J Infect Dis*. 2016 Aug 15;214(4):525–536.
- ⁶⁹Lazcano-Ponce E et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose versus a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* 2014;32:725–732.
- ⁷⁰Hernandez-Avila M et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using two versus three doses at month 21: an epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1):30–38.
- ⁷¹Iversen OE et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2411–2421.
-
- ⁷²Kreimer AR et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451.
- ⁷³Basu P et al. Less than 3 doses of the HPV vaccine – Review of efficacy against virological and disease end points. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:1394–1402.
- ⁷⁴Sankaranarayanan R et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 67–77.
- ⁷⁵Markowitz LM et al. High effectiveness after vaccine type prevalence after 1, 2 and 3 doses of quadrivalent HPV vaccine, United States. *HPV 2017*, 2 March 2017.
- ⁷⁶Gertig DM et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.
- ⁷⁷Powell SE et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.
- ⁷⁸Cuschieri K. The massive decline of clinically relevant high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in Scotland. 6-4-2017. Abstract at Microbiology Society Annual Conference 2017, Edinburgh, UK. Available at <https://www.microbiologysociety.org/event/annual-conference-2017.html>, accessed April 2017.
- ⁷⁹Tabrizi SN et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966.
- ⁸⁰McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283.

- ⁸¹Muñoz N et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.
- ⁸²Grading of scientific evidence – table IV: Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf.
- ⁸³Bollerup S et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis* 2016;43:238e42.
- ⁸⁴Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.
- ⁸⁵Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928e43.
- ⁸⁶Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401e11.
- ⁸⁷Howell-Jones R et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.
- ⁸⁸Blomberg M et al. Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934.
- ⁸⁹Szarewski A et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1391–1396.
- ⁹⁰Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation.
- ⁹¹Miltz A et al. Sytematic review and meta-analysis of l1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348.
- ⁹²Lehtinen M et al. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. Nature Reviews Clinical Oncology*.2013. 10, 400–410.
- ⁹³Pinto LA et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2016 Oct 15;214(8):1276-83.
- ⁹⁴Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PloS One*. 2013;8:e68329.
- ⁹⁵Kojic EM et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.
- ⁹⁶Kahn JA et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.
- ⁹⁷Wilkin T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.
- ⁹⁸Levin MJ et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.
- ⁹⁹Grading of scientific evidence – table V: Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf, accessed February 2017.
- ¹⁰⁰Weinberg A et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. 2012;206:1309–1318.
- ¹⁰¹Denny L et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745–5753.
- ¹⁰²Toft L et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;209:1165–1173.
- ¹⁰³Faust H et al. Human papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. 2016;34:1559–1565.
- ¹⁰⁴Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf, accessed February 2017.
- ¹⁰⁵Malagon T et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.

- ¹⁰⁶Kemp TJ et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.
 - ¹⁰⁷Draper E et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *Plos One*, 2013;8:e61825.
 - ¹⁰⁸Mesher D et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1732–1740.
 - ¹⁰⁹Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents- 10 years of follow-up. *EUROGIN* 2016. Available at <http://eurogin.com/2016/images/doc/eurogin-2016-abstracts-part-2.pdf>, accessed February 2017.
 - ¹¹⁰Grading of scientific evidence – table VII: Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf, accessed February 2017.
-
- ¹¹¹Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1, accessed February 2017.
 - ¹¹²Cm. No 3, 2016, pp. 21–32.
 - ¹¹³Reiter PL et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen. *Vaccine*. 2009 Nov 16; 27(49): 6840–6844.
 - ¹¹⁴Einstein MH et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*, 2011; 7: 1343–1358.
-
- ¹¹⁵Grading of scientific evidence – table VIII: Safety of HPV vaccination in young females. Available at http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf, accessed February 2017.
 - ¹¹⁶Moreira ED et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*.2016;138(2).
 - ¹¹⁷Andrews N. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017 Mar 23;35(13):1729-1732.
 - ¹¹⁸Angelo MG et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014;23(5):456–465.
-
- ¹¹⁹Wacholder S et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712.
 - ¹²⁰FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Available at <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>, accessed February 2017.
 - ¹²¹Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–1233.
-
- ¹²²Goss MA et al. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.
 - ¹²³Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.
 - ¹²⁴Schilling A et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563–72.
 - ¹²⁵Human papilloma virus (HPV) vaccination: an updated systematic review of cost-effectiveness analyses. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/SAGE_yellow_book_october_2016.pdf?ua=1, assessed March 2017
 - ¹²⁶Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_HPV_immunization_strategies.pdf?ua=1, accessed February 2017.
 - ¹²⁷Fesenfeld M et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3786-804.

¹²⁸Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. World Health Organization, Geneva, 2017. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253123/1/9789241549769-eng.pdf?ua=1>, accessed February 2017.

¹²⁹Evidence to recommendation table. Assessment of gender-based immunization. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_gender_recommendation_table.pdf, accessed May 2017.

¹³⁰Evidence to recommendation table. Vaccination of multiple female age-cohorts. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_female_age_cohorts_recommendation_table.pdf, accessed May 2017.

¹³¹Evidence to recommendation table on choice of vaccine. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/hpv_choice_recommendation_table.pdf, accessed May 2017.

¹³²См. No. 25, 2010, pp. 237–243.

¹³³International Agency for Research on Cancer. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings Available at <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, accessed February 2017.