

# Stanowisko WHO w sprawie szczepionek przeciwko zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego

## Human papillomavirus vaccines WHO position paper

Weekly epidemiological record – 10 KWIETNIA 2009 r., ROK 84.  
Nr 15, 2009, 84, 117–132; <http://www.who.int/wer>

Zgodnie z upoważnieniem do przekazywania państwom członkowskim wytycznych w sprawie polityki zdrowotnej, Światowa Organizacja Zdrowia wydaje szereg regularnie aktualizowanych raportów zawierających stanowisko WHO w sprawie szczepionek i skojarzeń szczepionek chroniących przed chorobami mającymi wpływ na stan zdrowia publicznego w zasięgu międzynarodowym. Raporty te, dotyczące przede wszystkim stosowania szczepionek w ramach zakrojonych na szeroką skalę programów szczepień ochronnych, zawierają podsumowanie niezbędnych podstawowych informacji na temat odnośnych chorób i szczepionek, a na zakończenie podają aktualne stanowisko WHO w sprawie ich globalnego stosowania. Wspomniane raporty zostały sprawdzone przez wielu ekspertów z WHO i spoza organizacji, a od kwietnia 2006 roku są analizowane i zatwierdzane przez Strategiczną Konsultacyjną Grupę Ekspertów WHO (Strategic Advisory Group of Experts, SAGE) do spraw szczepionek i szczepień ochronnych. Raporty te przeznaczone są głównie dla urzędników zajmujących się problematyką zdrowia publicznego oraz osób kierujących programami szczepień ochronnych w poszczególnych krajach. Jednakże mogą być one również interesujące dla międzynarodowych instytucji finansujących szczepienia, producentów szczepionek, społeczności medycznej, prasy naukowej i całej opinii publicznej.

Jest to pierwszy raport WHO zawierający stanowisko w sprawie szczepionek zapewniających ochronę przed chorobami wywoływanymi przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV). W uzupełnieniu do tekstu i wyboru piśmiennictwa podanego w tym dokumencie obszerne wprowadzenie WHO zawiera dodatkowe informacje oraz odnośniki stanowiące odzwierciedlenie dowodów dostępnych do końca września 2008 roku [1]. W ostatniej części niniejszego raportu znajdują się odnośniki do 5 tabel klasyfikujących dowody naukowe oraz odnośnej bibliografii.

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on their respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and, since April 2006, they have been reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on vaccines and immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

This is the first WHO position paper on vaccines against diseases caused by human papillomaviruses (HPVs). To complement the text and the selected references offered in this document, a comprehensive WHO background provides additional information and references reflecting evidence available to the end of September 2008 [1]. The final section of this position paper provides links to 5 grading tables for scientific evidence and their accompanying references.

## PODSTAWOWE INFORMACJE

### Epidemiologia zakażeń HPV i chorób związanych z zakażeniem HPV

Zakażenie narządów płciowych wywoływane przez HPV przenoszone jest podczas kontaktów seksualnych – przede wszystkim, chociaż nie wyłącznie, podczas stosunku płciowego z penetracją. HPV jest wysoce zakaźny i u większości aktywnych seksualnie mężczyzn i kobiet w pewnym okresie życia dochodzi do zakażenia HPV. Chociaż większość zakażeń HPV ma charakter przemijający i łagodny, przetrwałe zakażenie narządów płciowych wirusem określonych genotypów może prowadzić do rozwoju zmian przednowotworowych oraz nowotworów okolicy narządów płciowych i odbytu.

Do chorób wywoływanych przez HPV zalicza się raka szyjki macicy, pochwy, sromu, penisa i odbytu; podgrupę nowotworów głowy i szyi; brodawki odbytniczo-płciowe; oraz nawracającą brodawczakowatość dróg oddechowych. W roku 2005 na świecie stwierdzono około 500 000 przypadków raka szyjki macicy i 260 000 zgonów związanych z tą chorobą.

Częstość występowania raka szyjki macicy waha się w zakresie od 1 do 50 przypadków na 100 000 kobiet; wskaźniki te są wyższe w krajach Ameryki Łacińskiej, a także na Karaibach, w strefie subsaharyjskiej Afryki, w Melanzji i Azji Południowo-Wschodniej oraz Środkowo-Południowej. W większości przypadków raka szyjki macicy rozpoznaje się u kobiet w wieku > 40 lat [2].

W krajach, w których funkcjonują dobrze zorganizowane programy wykrywania i leczenia zmian przednowotworowych oraz wczesnych stadiów rozwoju raka szyjki macicy, można zapobiec wystąpieniu raka w aż do 80% przypadków. Jednakże w warunkach niskiej i ograniczonej dostępności zasobów trudno jest wprowadzić w życie skuteczne programy badań przesiewowych i obserwacji kobiet, u których wyniki badań przesiewowych są nieprawidłowe. Zatem w krajach rozwijających się wskaźniki śmiertelności z powodu raka szyjki macicy są znacznie wyższe.

Rak sromu, pochwy, penisa i odbytu, a także zmiany przednowotworowe występują stosunkowo rzadko i większość z nich rozpoznaje się u dorosłych osób powyżej 50. roku życia. Szacuje się, że zakażenie HPV jest przyczyną co najmniej 80% przypadków raka odbytu i co najmniej 40–60% przypadków raka sromu, pochwy i penisa.

Brodawki płciowe to zmiany często spotykane u osób aktywnych seksualnie. Zazwyczaj po raz pierwszy pojawiają się u młodzieży lub u młodych dorosłych. Brak jest dostępnych szacunkowych danych dotyczących częstości występowania na świecie brodawek odbytniczo-płciowych ale sądzi się, że prevalencja tego typu zmian jest wysoka we wszystkich regionach świata, zwłaszcza wśród osób zakażonych HIV.

## BACKGROUND

### The epidemiology of HPV and HPV-related diseases

Genital HPV infections are primarily transmitted by sexual contact, predominantly but not exclusively through penetrative intercourse. HPVs are highly transmissible, and most sexually active men and women will acquire an HPV infection at some time in their lives. Whereas most HPV infections are transient and benign, persistent genital infection with certain viral genotypes can lead to the development of anogenital precancers and cancers.

Diseases caused by HPVs include cancers of the cervix, vagina, vulva, penis and anus; a subset of head and neck cancers; anogenital warts; and recurrent respiratory papillomatosis. In 2005, there were about 500 000 cases of cervical cancer and 260 000 related deaths worldwide.

Cervical cancer incidence rates vary from 1–50 per 100 000 females; rates are highest in Latin America and the Caribbean, sub-Saharan Africa, Melanesia, and south-central and South-East Asia. Most cases of cervical cancer are diagnosed in women aged >40 years [2].

Countries with well-organized programmes to detect and treat precancerous abnormalities and early stage cervical cancer can prevent up to 80% of these cancers. However, effective screening programmes and follow-up of women with abnormal screening tests have been difficult to implement in low-resource and middle-resource settings. Mortality rates from cervical cancer are therefore much higher in the developing world.

Vulvar, vaginal, penile and anal cancers, and precancerous lesions are relatively rare, and most of these cancers occur in adults aged >50 years. HPVs are estimated to cause at least 80% of anal cancer and at least 40–60% of vulvar, vaginal and penile cancers.

Genital warts are common among sexually active people and usually first occur in adolescence or young adulthood. Estimates of the global incidence of anogenital warts are not available but prevalence is believed to be high in all parts of the world, especially in people infected with HIV.

## Wirusy

Wirus brodawczaka ludzkiego należy do rodziny Papilomaviridae. Jest wirusem bezotoczkowym zawierającym dwuniciowy kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA). Genom HPV zamknięty jest w kapsydzie złożonym z głównych (L1) i mniejszych (L2) białek strukturalnych.

Znanych jest ponad 100 genotypów HPV. Określone genotypy HPV powodują zjawisko „unieśmiertelnienia” komórek i ich transformację związaną z karcynogenezą. Co najmniej 13 spośród nich może wywoływać raka szyjki macicy lub przyczynia się do rozwoju innych odbytniczo-płciowych oraz części ustno-gardłowej. HPV typu 16 i 18 jest przyczyną około 70% wszystkich przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy na świecie, przy czym HPV typu 16 cechuje się największym potencjałem onkogennym. Dystrybucja typów HPV jest różna w poszczególnych regionach geograficznych, ale dominującym onkogennym typem wirusa we wszystkich regionach jest HPV 16 [3].

Niektóre genotypy rzadko powodują rozwój zmian nowotworowych, ale mogą wywoływać zmiany o charakterze łagodnym lub zmiany dysplastyczne szyjki macicy niskiego stopnia, które w obrazie cytologicznym lub histologicznym mogą być nie do odróżnienia od wywoływanych przez typy HPV o wyższym potencjale onkogennym. HPV typu 6 i 11 o niskim ryzyku onkogenezy odpowiada za około 90% przypadków brodawek odbytniczo-płciowych oraz za prawie wszystkie przypadki nawracającej brodawczakowatości dróg oddechowych.

## Immunologia, patologia i rozpoznanie

Zakażenie HPV ogranicza się do śródnabłonkowej warstwy błony śluzowej i nie wywołuje silnej odpowiedzi immunologicznej. U około połowy wszystkich kobiet zakażonych HPV miano przeciwciał w surowicy krwi jest wykrywalne, ale przeciwciała te niekoniecznie chronią przed kolejnymi zakażeniami HPV tego samego typu. Przeciwciała najlepiej scharakteryzowane i najbardziej swoiste dla typu HPV są skierowane przeciwko białku L1 kapsydu wirusa. Mediana czasu, który upływa od momentu zakażenia do serokonwersji, wynosi około 8–12 miesięcy, chociaż odpowiedź immunologiczna jest różna u poszczególnych osób i zależy od typu HPV.

Przetrwale zakażenie HPV może prowadzić do rozwoju śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) średnio zaawansowanych (stopnia 2) lub zaawansowanych (stopnia 3) albo przedinwazyjnego gruczolakoraka (adenocarcinoma in situ, AIS) – zmiany przednowotworowej obejmującej komórki gruczołowe nabłonka. Nieleczone zmiany o charakterze CIN 2–3 wiążą się z dużym prawdopodobieństwem rozwoju raka płaskokomórkowego, a zmiany typu AIS z rozwojem gruczolakoraka inwazyjnego. Od zakażenia HPV do rozwoju raka szyjki macicy upływa średnio 20 lat.

## The viruses

HPVs are non-enveloped, double-stranded deoxyribonucleic acid (DNA) viruses in the family of Papillomaviridae. The HPV genome is enclosed in a capsid shell comprising major (L1) and minor (L2) structural proteins.

More than 100 HPV genotypes are known. Certain HPV genotypes are associated with cell immortalization and transformation related to carcinogenesis. Of these, at least 13 may cause cervical cancer or are associated with other anogenital and oropharyngeal cancers. HPV types 16 and 18 cause about 70% of all cases of invasive cervical cancer worldwide, with type 16 having the greatest oncogenic potential. The distribution of HPV types varies among geographical regions, but the dominant oncogenic type in all regions is HPV-16 [3].

Some genotypes rarely cause cancer but may cause benign or low-grade changes in cervical cells that may be indistinguishable by cytology or histology from those caused by HPV types with higher oncogenic potential. The lowrisk HPV types 6 and 11 are responsible for about 90% of anogenital warts and almost all recurrent respiratory papillomatosis.

## Immunology, pathology and diagnosis

HPV infections are restricted to the intraepithelial layer of the mucosa and do not induce a vigorous immune response. Approximately half of all women infected with HPV develop detectable serum antibodies, but these antibodies do not necessarily protect against subsequent infection by the same HPV type. The best characterized and most type-specific HPV antibodies are those directed against the L1 protein of the virus. The median time from infection to seroconversion is approximately 8–12 months, although immunological response varies by individual and HPV type.

Persistent HPV infection may lead to cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of moderate (2) grade or severe (3) grade or to adenocarcinoma in situ (AIS), a precancerous lesion involving cervical glandular cells. If untreated, CIN2–3 has a high probability of progressing to squamous cell cancer, and AIS has a high probability of progressing to adenocarcinoma. The time between initial HPV infection and development of cervical cancer averages 20 years.

Zmiany nabłonka szyjki macicy wywołane przez HPV można wykryć w badaniu cytologicznym, oceniając pod mikroskopem złuszczone komórki. Badanie to nazywane jest także testem Papanicolaou (Pap). Przeważnie zakażenie HPV można rozpoznać, wykonując wielokrotnie test oznaczania DNA HPV. W wielu krajach w ramach badań przesiewowych w kierunku wykrycia raka szyjki macicy oraz w celu potwierdzenia rozpoznania zmian wykonuje się cytologię lub test oznaczania DNA HPV albo obydwie te badania.

W warunkach niskiej dostępności zasobów i braku złożonej infrastruktury ochrony zdrowia zmiany szyjki macicy rozpoznaje się, wykonując oględziny po aplikacji kwasu octowego lub płynu Lugola (roztworu jodu w jodku potasu). Wykryte zmiany można natychmiast leczyć z zastosowaniem krioterapii.

### Szczepionki przeciwko HPV

Obecnie na świecie powszechnie dostępne są w sprzedaży 2 szczepionki przeciwko zakażeniu HPV. Obydwie produkowane są w technologii rekombinacji DNA z oczyszczonych białek strukturalnych L1, które łączą się, tworząc właściwe dla typu HPV puste kapsydy lub cząsteczki wirusopodobne (virus-like particles, VLP). Żadna ze szczepionek nie zawiera żywych produktów biologicznych ani DNA wirusa, zatem nie mają one właściwości zakaźnych.

Szczepionki przeciwko HPV przeznaczone są do zastosowań profilaktycznych; nie służą do eliminacji istniejącego zakażenia HPV ani do leczenia schorzeń związanych z zakażeniem HPV [4]. Mechanizm, w jaki szczepionki chronią przed zakażeniem, nie został w pełni określony, ale wydaje się, że polega zarówno na pobudzeniu odporności komórkowej, jak i wytwarzania przeciwciał neutralizujących klasy IgG [5, 6].

### Szczepionka czterowalentna

Szczepionka czterowalentna dopuszczona po raz pierwszy do obrotu w 2006 roku zawiera cząsteczki wirusopodobne (VLP) HPV typu 6, 11, 16 i 18. Substratem wykorzystywanym w produkcji szczepionki są komórki drożdży. Jako adiuwant użyty jest w niej amorficzny siarczan wodorofosforanu glinu.

Każda dawka szczepionki o objętości 0,5 ml zawiera 20 µg białka L1 HPV-6, 40 µg białka L1 HPV-11, 40 µg białka L1 HPV-16 oraz 20 µg białka L1 HPV-18 adsorbowane na 225 µg adiuwantu. Preparat nie zawiera antybiotyków, tiomersalu ani innych konserwantów.

Szczepionka ta uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z przeznaczeniem do stosowania u młodych dorastających dziewcząt (w niektórych krajach już od 9. roku życia) w zapobieganiu wystąpienia zmian przednowotworowych oraz nowotworów szyjki macicy, a także brodawek odbytniczo-płciowych u kobiet. Poza tym szczepionka czterowalentna jest dopuszczona do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w zapobieganiu wystąpienia zmian przednowotworowych oraz raka

HPV-induced changes in the cervical epithelium can be detected by cytology using a microscopic examination of exfoliated cells, which is also known as a Papanicolaou (Pap) test. Persistent HPV infection can be diagnosed by repeated tests for HPV DNA. Cytology or testing for HPV DNA, or both, are used for cervical cancer screening and diagnostic follow-up in many countries.

In low-resource settings that lack a complex health infrastructure, visual inspection of the cervix with acetic acid or Lugol's iodine is used to identify cervical lesions, which can be immediately treated by cryotherapy.

### HPV vaccines

Currently, 2 HPV vaccines are widely marketed internationally. Using recombinant technology, both are prepared from purified L1 structural proteins that self-assembled to form HPV type-specific empty shells or virus-like particles (VLPs). Neither vaccine contains live biological products or viral DNA, so they are non-infectious.

HPV vaccines are designed for prophylactic use only; they do not clear existing HPV infection or treat HPV-related disease. The mechanisms by which these vaccines induce protection have not been fully defined but seem to involve both cellular immunity and neutralizing immunoglobulin G antibodies [5, 6].

### The quadrivalent vaccine

The quadrivalent vaccine, which was first licensed in 2006, contains VLPs for HPV types 6, 11, 16 and 18. The vaccine is produced using yeast substrate and includes amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate as adjuvant.

Each 0.5 mL dose of this vaccine contains 20 µg of HPV-6 L1 protein, 40 µg of HPV-11 L1 protein, 40 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto 225 µg of the adjuvant. The formulation contains no antibiotics, thiomersal or other preservatives.

This vaccine has been licensed for use in young adolescent girls (as young as 9 years of age in some countries) to prevent cervical precancers and cancers and anogenital warts in females. In addition, the quadrivalent vaccine is licensed for prevention of vulvar and vaginal precancers and cancers as well as anogenital warts in females. In some countries, the vaccine is also licensed for the prevention of anogenital warts in males.

sromu i pochwy, a także brodawek odbytniczo-płciowych u kobiet. W niektórych krajach szczepionkę zarejestrowano także z przeznaczeniem do stosowania w profilaktyce brodawek odbytowo-płciowych u mężczyzn.

### Szczepionka dwuwalentna

Szczepionka dwuwalentna, którą po raz pierwszy dopuszczono do obrotu w 2007 roku, zawiera cząsteczki wirusopodobne (VLP) HPV typu 16 i 18. Wytwarzana jest przy użyciu nowej technologii w systemie ekspresji bakulowirusa w komórkach *Trichoplusia ni*. Każda dawka szczepionki dwuwalentnej o objętości 0,5 ml zawiera 20 µg białka L1 HPV-16 oraz 20 µg białka L1 HPV-18 adsorbowanych na zastrzeżonym systemie adiuwantowym ASO4 złożonym z 500 µg wodorotlenku glinu i 50 µg 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipidu A. Szczepionka nie zawiera antybiotyków, tiomersalu ani innych konserwantów. Szczepionka ta została dopuszczona do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w profilaktyce zmian przednowotworowych i raka szyjki macicy u dziewcząt od 10. roku życia i u kobiet. Nie podejmowano starań o rejestrację produktu ze wskazaniem do stosowania u mężczyzn.

### Przechowywanie, sposób podawania oraz schemat szczepień

Zarówno szczepionka dwuwalentna, jak i czterowalentna, dostępne są w postaci sterylnej zawiesiny w jednorazowych fiolkach lub jednorazowych ampułkostrzykawkach. Preparat należy przechowywać w temperaturze 2–8°C i nie wolno go zamrażać. Szczepionka dwuwalentna dostępna jest także w opakowaniach zawierających dwie dawki. Szczepionki należy podawać we wstrzyknięciach domięśniowych w dawkach o objętości 0,5 ml każda.

Dostępna obecnie postać i jednodawkowe opakowanie obu szczepionek zawiera dawkę o objętości większej niż powszechnie stosowane u dzieci szczepionki w opakowaniach wielodawkowych.

Obydwie szczepionki należy podawać kobietom przed rozpoczęciem aktywności seksualnej – to jest przed potencjalnym pierwszym narażeniem na kontakt z HPV. W większości krajów, w których szczepionka została dopuszczona do obrotu, zaleca się podawanie jej dziewczętom w wieku od 10 do 14 lat. W niektórych krajowych programach szczepień zaleca się także rutynowe lub doraźne szczepienie starszych dorastających dziewcząt i młodych kobiet wcześniej niepoddawanych szczepieniu.

Szczepionkę czterowalentną podaje się w punkcie wyjścia, a następnie po 2 miesiącach i po 6 miesiącach. W przypadku, gdy zachodzi konieczność dostosowania schematu szczepień, producent zaleca zachowanie minimum 4 tygodni odstępu między pierwszą a drugą dawką oraz minimum 12 tygodni między drugą a trzecią dawką [7].

### The bivalent vaccine

The bivalent vaccine, which was first licensed in 2007, contains the VLPs of HPV types 16 and 18. It is produced using a novel baculovirus expression system in *Trichoplusia ni* cells. Each 0.5 mL dose of the bivalent vaccine contains 20 µg of HPV-16 L1 protein and 20 µg of HPV-18 L1 protein adsorbed onto a proprietary ASO4 adjuvant system containing 500 µg of aluminium hydroxide and 50 µg of 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A. The vaccine contains no thiomersal, antibiotics or other preservatives. This vaccine has been licensed for use in females as young as 10 years of age to prevent cervical precancers and cancers. Registration for indications in males has not been sought.

### Storage, administration and schedules

Both the bivalent and quadrivalent vaccines are available as a sterile suspension in single-use glass vials or single-use pre-filled syringes that should be maintained at 2–8 °C and not frozen. A 2-dose presentation is also available for the bivalent vaccine. The vaccines are to be administered only through intramuscular injections as doses of 0.5 mL each.

Current single-dose presentation and packaging of both vaccines result in a higher per-dose volume than multidose vaccines commonly used in childhood.

Both vaccines are intended to be administered to females before the onset of sexual activity – that is, before first exposure to HPV infection. Most countries that have licensed these vaccines, recommend their use in girls aged 10–14 years. Some national programmes also recommend routine or temporary catch-up vaccination of older adolescent females and young women.

The quadrivalent vaccine is given at baseline and again after 2 months and 6 months. A minimum interval of 4 weeks between the first and second dose, and a minimum interval of 12 weeks between the second and third dose, are recommended by the manufacturer if flexibility in the schedule is necessary [7].

Szczepionkę dwuwalentną podaje się w punkcie wyjścia, a następnie po 1 miesiącu i po 6 miesiącach. Jeśli zachodzi konieczność dostosowania schematu szczepień, producent zaleca podanie drugiej dawki po upływie 1–2,5 miesiąca od pierwszej dawki szczepionki [8].

Oceniano alternatywne schematy szczepień z użyciem szczepionki dwuwalentnej i czterowalentnej. Jeśli program został przerwany, nie jest konieczne ponowne podanie serii 3 dawek, ale pozostałe dawki szczepionki należy podać w terminie możliwie najbliższym zalecanemu schematowi. Obecnie producenci nie zalecają podawania dawki przypominającej po zakończeniu serii podstawowej.

### Badania immunogenności

Niemal u wszystkich zaszczepionych dorastających dziewcząt i młodych kobiet, które wcześniej nie miały kontaktu z typami HPV zawartymi w obydwu szczepionkach, po podaniu 3 dawek doszło do wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko określonym antygenom [9, 10].

Na podstawie dostępnych danych z okresu do 5 lat–6,4 roku po zaszczepieniu wykazano, że szczytowe wartości miana przeciwciał po podaniu trzeciej dawki stopniowo ulegały zmniejszeniu, a po upływie 24 miesięcy od podania pierwszej dawki następowała stabilizacja miana przeciwciał. Średnia geometryczna miana (geometric mean titres, GMT) przeciwciał w surowicy krwi dziewcząt w wieku od 10 do 15 lat była wyższa niż miano przeciwciał w surowicy krwi starszych kobiet (w wieku 16–23 lat w przypadku szczepionki czterowalentnej i w wieku 15–25 lat w przypadku szczepionki dwuwalentnej).

Uzyskane do tej pory informacje dotyczące odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciwko HPV u osób zakażonych HIV ograniczają się do badania prowadzonego w Stanach Zjednoczonych z udziałem 120 dzieci w wieku od 7 do 11 lat, wśród których były osoby stosujące terapię przeciwretrowirusową. U ponad 99,5% spośród tych dzieci po podaniu szczepionki czterowalentnej doszło do wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko HPV typu 6, 11, 16 i 18 (Weinberg A et al., dane nieopublikowane, 2008 r.). Wartość GMT dla wszystkich 4 typów HPV była niższa u dzieci zakażonych HIV niż w historycznej grupie kontrolnej dzieci w zbliżonym wieku bez stwierdzonego zakażenia HIV, ale różnice były statystycznie istotne tylko w przypadku HPV typu 6 i 18. Dotąd nie udostępniono danych dotyczących immunogenności szczepionki dwuwalentnej u młodych osób zakażonych HIV.

Podanie szczepionki czterowalentnej jednocześnie z rekombinowaną szczepionką przeciwko zakażeniu HBV (u kobiet w wieku 16–23 lat) lub ze skojarzoną szczepionką przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi i polio (inaktywowana) (u kobiet w wieku 11–17 lat), a także podanie szczepionki dwuwalentnej jednocześnie ze skojarzoną szczepionką przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi i polio (inaktywowana) (u kobiet w wieku

The bivalent vaccine is given at baseline and again after 1 month and 6 months. If flexibility in the schedule is necessary, the manufacturer recommends that the second dose be administered between 1 and 2.5 months after the first dose [8].

Alternative schedules are being explored for both the bivalent and quadrivalent vaccines. Restarting the 3-dose series is not necessary if the programme has been interrupted, but remaining vaccine doses should be administered as close to the recommended schedule as possible. Currently, the manufacturers do not recommend a booster dose following completion of the primary series.

### Immunogenicity studies

With both vaccines, practically all adolescent and young female vaccinees who were initially naive to vaccinerelated HPV types developed an antibody response to these antigens after 3 doses [9, 10].

Data available up to 5–6.4 years after vaccination have shown that antibody titres peak after the third dose, decline gradually and then level off by 24 months after the first dose. Geometric mean titres (GMTs) of serum antibodies from adolescents aged 10 to 15 years were higher than titres in sera from older females (aged 16–23 years for the quadrivalent vaccine and 15–25 years for the bivalent vaccine). To date, information on the immune response to HPV vaccination in HIV-infected individuals is limited to a study of 120 children aged 7–11 years in the United States, some of whom used antiretroviral therapy. Of these children, >99.5% developed antibodies against HPV types 6, 11, 16 and 18 when immunized with the quadrivalent vaccine (Weinberg A et al., unpublished data, 2008). GMTs for all 4 HPV types were lower among HIV-infected children than among non-HIV-infected historical controls of similar age, but differences were statistically significant only for HPV types 6 and 18. Data on the immunogenicity of the bivalent vaccine in young people infected with HIV are not yet available.

Co-administration of the quadrivalent vaccine with a recombinant hepatitis B vaccine (in females aged 16–23 years) or a combined diphtheria–tetanus–pertussis–inactivated poliomyelitis vaccine (in females and males aged 11–17 years) and co-administration of the bivalent vaccine with a combined diphtheria–tetanus–pertussis–inactivated poliomyelitis vaccine (in females aged 10–18 years) did not significantly impair the immune response to any of the involved antigens. Studies of the co-administration of both HPV vaccines with other vaccines are ongoing.

10–18 lat) nie spowodowało istotnego upośledzenia odpowiedzi immunologicznej na którykolwiek z antygenów zawartych w szczepionkach. Badania dotyczące podawania obu szczepionek przeciwko HPV jednocześnie z innymi szczepionkami nadal są w toku.

### Skuteczność kliniczna oraz czas utrzymywania się ochrony

Ponieważ nieznane są immunologiczne korelacje ochrony zapewnianej przez szczepionki, a rozwój raka szyjki macicy może nastąpić po upływie kilkudziesięciu lat od zakażenia HPV, urzędy odpowiedzialne za rejestrację zaakceptowały uwzględnienie w badaniach dotyczących skuteczności działania szczepionek zmian o charakterze CIN stopnia 2 lub 3 (CIN 2–3) oraz AIS jako klinicznych punktów końcowych zamiast inwazyjnego raka szyjki macicy [11]. Ze względów etycznych wykluczone jest także w tych badaniach uznanie raka szyjki macicy za rezultat końcowy. Zmiany przednowotworowe zazwyczaj rozwijają się w okresie do 5 lat po zakażeniu HPV.

Przeprowadzono wielośrodkowe badania fazy II i III z randomizacją i podwójnie ślepą próbą dotyczące oceny klinicznych punktów końcowych w postaci zmian o charakterze CIN 2, CIN 3 i/lub AIS u kobiet w wieku 15–26 lat – w przypadku podania szczepionki czterowalentnej [12] – oraz u kobiet w wieku 15–25 lat – w przypadku podania szczepionki dwuwalentnej [13]. W badaniach fazy II i III prowadzonych z użyciem szczepionki czterowalentnej oceniano także kliniczne punkty końcowe w postaci brodawek odbytniczo-płciowych oraz śródnabłonkowej neoplazji sromu i pochwy u kobiet w wieku 15–26 lat [14].

Pobieranie próbek z szyjki macicy od dziewcząt i młodszych nastolatek zwykle uznawane jest za nieetyczne lub niepraktyczne. Z tego względu wnioski dotyczące skuteczności klinicznej w młodszej grupie wiekowej wyciągnięto na podstawie wyników badań dotyczących ciągłości immunologicznej, w których porównywano immunogenność szczepionki u dziewcząt w wieku 9–14 lat i u kobiet w wieku 15–26 lat (patrz wyżej – „Badania immunogenności”).

Brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności działania szczepionek przeciwko HPV w odniesieniu do rozwoju zmian o charakterze CIN 2–3 u osób zakażonych HIV.

Wydaje się, że obydwie szczepionki cechują się częściową skutecznością w zakresie ochrony przed zakażeniem HPV typu 31 i typu 45, które mają powiązania genetyczne z HPV typu 16 i 18 [15, 16]. Skuteczność obu szczepionek w zakresie zapewnienia ochrony immunologicznej utrzymywała się przez cały okres obserwacji, obecnie wydłużony odpowiednio do 6,4 roku (szczepionka dwuwalentna) [16] oraz 5 lat (szczepionka czterowalentna) [14].

Różnice w zakresie doboru osób przyjmujących placebo lub grupy kontrolnej, analiz immunologicznych

### Clinical efficacy and duration of protection

Since the immunological correlates of vaccine protection are unknown and the development of cervical cancer may occur decades after HPV infection, regulatory authorities have accepted the use of CIN grade 2 or 3 (CIN2–3) and AIS as clinical end-points in vaccine efficacy trials instead of invasive cervical cancer.<sup>11</sup> Also, using cervical cancer as the outcome in such trials is precluded for ethical reasons. Precancerous lesions usually develop <5 years after HPV infection.

Multicentre, randomized, double-blind phase II and III trials that examined the clinical end-points CIN2, CIN3 and/or AIS were conducted in females aged 15–26 years for the quadrivalent vaccine [12] and in females aged 15–25 years for the bivalent vaccine [13]. Phase II and III trials of the quadrivalent vaccine also examined the clinical end-points of anogenital warts and vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia in females aged 15–26 years [14].

Collecting cervical specimens from girls or young adolescents is usually considered unethical or impractical. Results of immunobridging studies comparing vaccine immunogenicity in females aged 9–14 years with that in females aged 15–26 years were therefore used to infer clinical efficacy in the younger age group (see “Immunogenicity studies” above).

Data on the efficacy of the HPV vaccines against CIN2–3 outcomes are not yet available for HIV-infected individuals.

Both vaccines appear to have partial efficacy against infections caused by HPV types 31 and 45, which are genetically related to types 16 and 18 [15, 16]. The protective efficacy of the 2 vaccines has been maintained throughout their respective observation periods, currently extending to 6.4 years (bivalent vaccine) [16] and 5 years (quadrivalent vaccine) [14].

i ocenianych populacji między badaniami dotyczącymi skuteczności szczepionek czterowalentnych i dwuwalentnych uniemożliwiają przeprowadzenie bezpośredniego porównania wyników uzyskanych dla obu szczepionek.

### Szczepionka czterowalentna

W badaniu prowadzonym z udziałem 5455 kobiet w wieku 16–24 lat oceniano skuteczność szczepionki czterowalentnej w zakresie ochrony przed rozwojem zmian o charakterze CIN 2 lub CIN 3 oraz AIS wywoływanych przez HPV-16 lub HPV-18. W przypadku kobiet, które nie miały kontaktu z HPV-16 lub HPV-18 przez około 1 miesiąc po podaniu trzeciej dawki szczepionki, po okresie obserwacji wynoszącym średnio 3 lata stwierdzono 100-procentową ochronę przed rozwojem wspomnianych zmian uwzględnionych w łącznych punktach końcowych (95-procentowy przedział ufności [CI], 94–100%) [17]. W innym badaniu fazy III prowadzonym z udziałem kobiet w wieku 15–26 lat obserwowanych średnio przez 3 lata po podaniu pierwszej dawki szczepionki stwierdzono 98-procentową skuteczność ochrony przed rozwojem zmian o charakterze CIN 2 lub CIN 3 oraz AIS wywoływanych przez HPV-16 lub HPV-18 (95-procentowy CI, 86–100%) [18]. Wyniki 2 badań fazy III prowadzonych z udziałem ogółem 17 622 kobiet w wieku 15–26 lat, które w punkcie wyjścia nie miały kontaktu z 1-3 typami wirusa zawartymi w szczepionce, wykazały że po podaniu 3 dawek i okresie obserwacji trwającym średnio 3 lata szczepionka czterowalentna utrzymała 100-procentową skuteczność (95-procentowy CI, 79–100%) ochrony przed wystąpieniem złożonego punktu końcowego w postaci zmian o charakterze CIN 2 lub CIN 3 oraz AIS wywoływanych przez typ lub typy HPV, z którymi zaszczepione kobiety nie miały styczności przed przystąpieniem do badania [12].

W badaniu fazy II wydłużonym do 5 lat po rekrutacji skuteczność szczepionki w zakresie ochrony przed rozwojem zmian o charakterze CIN 1–3 wywoływanych przez HPV typu 6, 11, 16 lub 18 oraz brodawek odbytniczo-płciowych u 241 kobiet, które przed przystąpieniem do badania nie miały kontaktu z tymi czterema typami HPV, wyniosła 100% (95-procentowy CI, 12–100%) [14]. W analizie łączonej danych ze wspomnianego powyżej badania fazy II dotyczącego skuteczności szczepionki czterowalentnej, 1 badanie fazy II dotyczącego skuteczności monowalentnej szczepionki przeciwko zakażeniu HPV-16 oraz 2 badań fazy III dotyczących skuteczności szczepionki czterowalentnej (wspomnianych wcześniej) po 3 latach obserwacji po podaniu 3 dawek u kobiet, które w punkcie wyjścia nie miały kontaktu z odpowiednimi typami HPV, uzyskano 99-procentową skuteczność (95-procentowy CI, 93–100%) w zakresie ochrony przed wystąpieniem łącznego punktu końcowego w postaci zmian o charakterze CIN 2 lub CIN 3 albo AIS [4].

Na podstawie zgłoszeń dotyczących szczepień przeciwko HPV u mężczyzn, którzy nie mieli kontaktu

Differences among the efficacy trials of the quadrivalent and bivalent vaccines in terms of choice of placebo recipients or control subjects, immunological assays and populations analysed preclude direct comparison of results for the 2 vaccines.

### The quadrivalent vaccine

An investigation that included 5455 women aged 16–24 years studied the protective efficacy of the quadrivalent vaccine against CIN2 or CIN3 and AIS caused by HPV-16 or HPV-18. Among females naive to HPV-16 or HPV-18 for up to 1 month following the third dose of vaccine, protection against these combined endpoints was 100% (95% confidence interval [CI], 94–100%) after a mean follow-up of 3 years.<sup>17</sup> Another phase III study of women aged 15–26 years followed for a mean of 3 years after the first dose found efficacy against CIN2 or CIN3 and AIS caused by HPV-16 or HPV-18 of 98% (95% CI, 86–100%).<sup>18</sup> The results of 2 phase III studies that enrolled a total of 17 622 females aged 15–26 years who were naive to 1–3 vaccine-related types at baseline showed that after 3 doses and an average observation period of 3 years, the quadrivalent vaccine was 100% effective (95% CI, 79–100%) against the combined endpoint of CIN2 or CIN3 and AIS caused by the HPV type or types for which the women were negative at enrolment [12].

In a phase II study that was extended through to 5 years after enrolment, vaccine efficacy against CIN1–3 caused by HPV types 6, 11, 16 or 18 and anogenital warts among 241 women naive to these 4 types at enrolment was 100% (95% CI, 12–100%).<sup>14</sup> A combined analysis of the above phase II trial of the quadrivalent vaccine, 1 phase II trial of a monovalent HPV-16 vaccine and the 2 phase III trials of the quadrivalent vaccine (mentioned above) reported an efficacy of 99% (95% CI, 93–100%) for the composite end-point of CIN2 or CIN3 or AIS after 3 years of follow-up among women naive to the relevant type at baseline who had received all 3 doses [4].



z odpowiednimi typami wirusa, wykazano 86-procentową skuteczność szczepionki czterowalentnej (95-procentowy CI, 75–92%) w zakresie zapobiegania rozwojowi przetrwałego zakażenia oraz 90-procentową skuteczność (95-procentowy CI, 69–98%) w zakresie ochrony przed rozwojem zmian na zewnętrznych narządach płciowych wywoływanych przez typy HPV zawarte w szczepionce. Wyniki opierają się na danych uzyskanych w badaniu z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo oraz 3-letnim okresem obserwacji prowadzonym z udziałem 4065 mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat [19, 20].

### Szczepionka dwuwalentna

Skuteczność dwuwalentnej szczepionki przeciwko HPV w zakresie zapobiegania rozwojowi zmian o charakterze CIN 2–3 wywoływanych przez typy HPV zawarte w szczepionce oceniano w badaniu fazy III, w którym uczestniczyły 18 644 kobiety w wieku 15–25 lat. Po upływie okresu obserwacji trwającego średnio 14,8 miesiąca skuteczność zapobiegania rozwojowi zmian o charakterze CIN 2–3 wywoływanych przez HPV typu 16 lub 18 wyniosła 90% (95-procentowy CI, 53–99%) [13]. Analizy tymczasowe wykonano przy użyciu zmodyfikowanej metody ITT („intention-to-treat” – według zamierzonego leczenia) – tj. włączono do nich dane uzyskane od kobiet, którym podano co najmniej 1 dawkę szczepionki i które w punkcie wyjścia nie miały kontaktu z HPV typu 16 albo 18.

W przedłużonym badaniu fazy II obserwowano 776 kobiet w wieku 15–25 lat przez okres 6,4 roku po podaniu pierwszej dawki szczepionki. Szczepionka dwuwalentna zapewniła 100-procentową (95-procentowy CI, 51–100%) ochronę przed rozwojem zmian o charakterze CIN 2–3 wywoływanych przez HPV-16 i HPV-18 u kobiet, którym podano co najmniej 1 dawkę szczepionki i które w punkcie wyjścia nie miały kontaktu z tymi typami wirusa [16]. Stwierdzono także wysoką skuteczność ochrony przed rozwojem zmian o charakterze CIN 2–3 wywoływanych przez HPV-16 i HPV-18 u kobiet w wieku 15–25 lat, które w punkcie wyjścia nie miały styczności z 14 onkogennymi typami wirusa (w tym także HPV typu 16 i 18). W tej analizie post hoc (w której etiologię zmian CIN 2–3 właściwą dla typu wirusa, z uwzględnieniem wielu typów HPV, klasyfikowano według rodzaju przetrwałego zakażenia stwierdzonego przed rozpoznaniem; jako przypadki sklasyfikowano jedynie zmiany, w których przed rozpoznaniem stwierdzono przetrwałe zakażenie HPV typu 16 lub 18) wykazano 100-procentową skuteczność ochrony przed rozwojem zmian o charakterze CIN 2–3 (95-procentowy CI, 67–100%) w podgrupie osób obserwowanych przez 15 miesięcy po podaniu pierwszej dawki w badaniu fazy III; 100-procentową skuteczność (95-procentowy CI, 33–100%) stwierdzono także w mniejszej podgrupie osób obserwowanych przez 5,5 roku po podaniu pierwszej dawki w badaniu fazy II [21].

Reports of HPV immunization in males naive to vaccine genotypes showed that the quadrivalent vaccine was 86% effective (95% CI, 75–92%) in preventing persistent infection and 90% (95% CI, 69–98%) effective against external lesions caused by vaccine-related HPV types. These results are based on a randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 4065 men aged 16–26 years with a 3-year follow-up period [19, 20].

### The bivalent vaccine

The efficacy of the bivalent HPV vaccine in the prevention of vaccine-related HPV types CIN2–3 was assessed in a phase III study that included 18 644 women aged 15–25 years. After a mean follow-up period of 14.8 months, vaccine efficacy was 90% (95% CI, 53–99%) in preventing CIN2–3 due to HPV type 16 or type 18 [13]. These interim analyses were done on a modified intention-to-treat basis – that is, they included women who had received at least 1 vaccine dose and who were naive to either vaccine type 16 or type 18 at baseline.

An extended phase II study followed 776 females aged 15–25 years for 6.4 years after the first dose. The bivalent vaccine provided an efficacy of 100% (95% CI, 51–100%) against HPV-16 and HPV-18 related CIN2–3 among women who received at least 1 dose and were naive to the relevant HPV type at baseline. Also, high vaccine efficacy against CIN2–3 caused by HPV-16 and HPV-18 was reported in females aged 15–25 years who were naive to 14 oncogenic types (including HPV types 16 and 18) at baseline. In this post-hoc analysis (in which the type-specific etiology of CIN2–3 lesions that included multiple HPV types was classified according to the type of persistent infection before diagnosis, only lesions in which persistent HPV types 16 or 18 were found before diagnosis were classified as cases), 100% effectiveness against CIN2–3 (95% CI, 67–100%) was found among the subset followed for 15 months after the first dose in the phase III trial; 100% effectiveness (95% CI, 33–100%) was also found among the smaller subset followed for 5.5 years after the first dose in a phase II trial [21].

## Reaktogenność i bezpieczeństwo

W badaniach klinicznych łagodne i przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia szczepionki (rumień, ból lub obrzęk) występowały o 10–20% częściej u osób, którym podano obecnie stosowane szczepionki przeciwko HPV, niż u osób z odpowiednich grup kontrolnych, ale żadne ze zgłoszonych ogólnych reakcji niepożądanych nie zostały uznane za związane ze szczepieniem przeciwko HPV. Ograniczona ilość danych nie wskazuje na występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych po zaszczepieniu dzieci zakażonych HIV szczepionką czterowalentną ani po nieumyślnym podaniu którejkolwiek ze szczepionek przeciwko HPV kobietom ciężarnym. Wybór do szczepień przeciwko HPV docelowej grupy osób w wieku zazwyczaj poprzedzającym rozpoczęcie aktywności seksualnej zmniejsza prawdopodobieństwo przypadkowego zaszczepienia kobiet ciężarnych i karmiących piersią.

W czerwcu 2007 roku Światowy Komitet Doradczy WHO ds. Bezpieczeństwa Szczepień (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS) stwierdził, że profil bezpieczeństwa obydwu szczepionek jest korzystny [22]. W grudniu 2008 roku GACVS przeanalizował dane z wczesnego okresu monitorowania czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV po wprowadzeniu jej na rynek. Żadne zgłoszenia nie wywoływały obaw zmuszających do zmiany wcześniejszych zaleceń GACVS [23].

## Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionek przeciwko HPV nie należy podawać osobom, u których wystąpiły poważne reakcje alergiczne po pierwszej dawce szczepionki, lub ze stwierdzonym uczuleniem na którykolwiek ze składników szczepionki. W kilku krajach zaleca się odłożenie szczepień przeciwko HPV u osób z ostrymi chorobami o ciężkim przebiegu.

Nie ma dowodów na zwiększenie ryzyka omdlenia po podaniu szczepionki przeciwko HPV, ale wyniki z obserwacji prowadzonych po zarejestrowaniu szczepionki wskazują na zwiększenie częstości występowania omdleń po szczepieniu wśród nastolatków. Zaleca się obserwację pacjenta przez 15 minut po podaniu szczepionki.

Nie zaleca się podawania szczepionek przeciwko HPV kobietom w ciąży. Czterowalentną szczepionkę przeciwko HPV można podawać kobietom karmiącym piersią, ponieważ dostępne dane nie wskazują na jakiekolwiek zagrożenie bezpieczeństwa. Brak jest dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionek dwuwalentnych u kobiet karmiących piersią.

## Modele wpływu i optymalności szczepień przeciwko HPV

Dla obu szczepionek oszacowano wpływ na populację programów szczepień przeciwko HPV w odniesieniu do profilaktyki rozwoju zmian przednowotworowych i raka szyjki macicy, nieprawidłowych wyników badań

## Reactogenicity and safety

In clinical trials, mild and transient local reactions at the site of injection (erythema, pain or swelling) were 10–20% more frequent among those who received the current HPV vaccines than in their respective control groups, but no systemic adverse reactions assessed to be causally associated with the HPV immunization have been reported. Limited data do not suggest serious adverse outcomes following immunization of HIV-positive children with quadrivalent vaccine or when either of the HPV vaccines were inadvertently administered to pregnant women. Selecting target ages for HPV vaccination that usually precede the onset of sexual activity reduces the likelihood of inadvertently vaccinating pregnant or lactating females.

In June 2007, WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) concluded that both vaccines had good safety profiles. In December 2008, GACVS reviewed data on early post-marketing surveillance of the quadrivalent HPV vaccine. No reports raised sufficient concern to change previous advice given by GACVS [23].

## Contraindications and precautions

HPV vaccines should not be given to people who have experienced severe allergic reactions after a previous vaccine dose or to a component of the vaccine. Several countries recommend that HPV vaccination should be delayed for individuals who have severe acute illness.

There is no evidence of elevated risk for syncope following HPV vaccine, but post-licensure findings support an increased occurrence of post-vaccination syncope among adolescent vaccinees. Observation of vaccinees for 15 minutes after the injection is administered is recommended.

HPV vaccines are not recommended for use in pregnant females. The quadrivalent HPV vaccine may be administered to lactating females because available data do not indicate any safety concerns. Safety data for lactating women are not available for the bivalent vaccine.

## Model projections on impact and cost-effectiveness of HPV vaccination

The population impact of HPV vaccination programmes in preventing cervical precancerous lesions and cancer, abnormal cytology that requires follow-up and utilization of health-care services has been estimated for both vaccines, usually using models that consider a prototype vaccine with VLPs of HPV-16 and HPV-18.

cytologicznych wymagających dalszych działań i wykorzystania zasobów systemu opieki zdrowotnej, zwykle przy użyciu modeli uwzględniających prototypową szczepionkę zawierającą cząstki wirusopodobne (VLP) HPV-16 i HPV-18. W modelach szczepionki czterowalentnej także oceniano wpływ na rezultaty związane z zakażeniem HPV-6 i HPV-11, w tym także występowanie brodawek odbytniczo-płciowych oraz nieprawidłowych słabo zaawansowanych zmian szyjki macicy.

Modele pozwoliły przewidzieć, że programy szczepień młodych nastoletnich dziewcząt (przybliżony przedział wiekowy 10–13 lat) umożliwią znaczące zmniejszenie częstości występowania raka szyjki macicy związanego z zakażeniem typami HPV zawartymi w szczepionce, jeśli stopień ochrony zapewnionej przez szczepionkę jest wysoki (>70%) i utrzymuje się ona przez  $\geq 10$  lat po szczepieniu. Można także spodziewać się znacznego zmniejszenia częstości występowania rzadszych nowotworów pochwy, sromu, odbytu oraz głowy i szyi związanych z zakażeniem HPV-16 i HPV-18. W zależności od założeń dotyczących programów szczepień i badań przesiewowych szczepienia powinny przyczynić się do ograniczenia ryzyka rozwoju raka szyjki macicy o 35–80%.

Na podstawie modeli szacuje się, że zmniejszenie częstości występowania raka szyjki macicy i śmiertelności z tego powodu będzie bardziej znaczące w krajach o niskim i średnim dochodzie, w których nie prowadzi się badań przesiewowych w kierunku wykrycia raka szyjki macicy lub w których mają one ograniczony zakres. Jeśli wykonuje się więcej szczepień w populacjach, w których prawdopodobieństwo skorzystania z badań przesiewowych w późniejszym okresie życia jest większe, przypisywane szczepieniom ograniczenie występowania raka szyjki macicy może być mniejsze niż oczekiwane, ponieważ choroby, których rozwojowi zapobiegają szczepienia, i tak byłyby wykryte i leczone [24]. Modele pozwalają także przewidzieć, że podanie szczepionki czterowalentnej przyczyni się do znacznego zmniejszenia częstości występowania brodawek odbytniczo-płciowych, słabo zaawansowanych nieprawidłowych zmian szyjki macicy wywołanych przez HPV-6 i HPV-11 oraz – przypuszczalnie – nawracającej brodawczakowatości dróg oddechowych, jeśli stopień ochrony zapewnionej przez szczepionkę jest wysoki i utrzymuje się ona przez  $\geq 10$  lat po szczepieniu.

Ponieważ szczepienia przeciwko HPV są wykonywane w ramach profilaktyki, należy się spodziewać, że największy wpływ na rezultaty będzie wynikał raczej z wysokiej ochrony młodych nastoletnich dziewcząt przed inicjacją seksualną niż z zaszczepienia kobiet starszych, gdyż mniejszy odsetek kobiet starszych nie miał wcześniej kontaktu z typami wirusa zawartymi w szczepionce. W większości przypadków prognozy opracowane na podstawie modeli wskazują na to, że zaszczepienie mężczyzn którejkolwiek ze szczepionek przeciwko HPV będzie miało ograniczony wpływ na częstość występowania raka szyjki macicy [24–27].

Models of the quadrivalent vaccine have also evaluated the impact on outcomes related to HPV-6 and HPV-11, including anogenital warts and low-grade cervical abnormalities.

Models predict that vaccination programmes for young adolescent females (defined as being roughly within the range of 10–13 years) will substantially reduce the incidence of cervical cancers associated with vaccine-related HPV types if coverage is high (>70%) and vaccine-induced protection lasts for  $\geq 10$  years. Considerable reductions in incidence may also be expected for the less frequent cancers of the vagina, vulva, anus, and head and neck associated with HPV-16 and HPV-18. Depending on assumptions related to vaccination and screening programmes, vaccination could reduce the lifetime risk of cervical cancer by 35–80%.

Models estimate that the reduction in the incidence of cervical cancer and mortality will be greatest in low-income and middle-income countries where there is no screening or only limited screening for cervical cancer. If vaccine uptake is highest in populations who are most likely to be screened later in life, reductions in cervical cancer attributed to vaccination may be less than expected because the diseases prevented by vaccination would otherwise have been detected and treated [24]. Models also predict that vaccination with the quadrivalent vaccine will substantially reduce the incidence of anogenital warts, low-grade cervical abnormalities caused by HPV-6 and HPV-11 and, possibly, recurrent respiratory papillomatosis, if coverage is high and vaccine protection lasts for  $\geq 10$  years.

Since HPV vaccines are prophylactic, the largest impact of vaccination is expected to result from high coverage of young adolescent girls before first intercourse rather than from vaccinating older females, because a smaller proportion of older females would be naive to vaccine-related types before vaccination. Most models' predictions suggest that with either vaccine, male HPV vaccination will have a limited impact on the incidence of cervical cancer [24–27].

Modele opłacalności opierają się na niepewnych założeniach i parametrach, co może mieć silny wpływ na wyniki i z tego względu należy je ostrożnie interpretować. Na ogół modele pokazują, że programy szczepień zapewniające wysoki stopień ochrony u młodych nastoletnich dziewcząt mogą przyczynić się do znacznej redukcji kosztów związanych z badaniami przesiewowymi w kierunku wykrycia raka szyjki macicy, kontrolą nieprawidłowych wyników badań przesiewowych oraz diagnostyką i leczeniem zmian przednowotworowych i nowotworowych. Przeprowadzono ostatnio systematyczną analizę artykułów opublikowanych przed sierpniem 2007 roku dotyczących oceny opłacalności licznych programów szczepień przeciwko HPV w porównaniu z przesiewowymi badaniami cytologicznymi. Na podstawie wskazówek WHO odnoszących się do porównania inkrementalnego wskaźnika opłacalności (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) z wartością produktu krajowego brutto przypadającą na jednego mieszkańca stwierdzono, że przeprowadzenie w całym kraju szczepień przeciwko HPV będzie opłacalne jedynie tam, gdzie produkt krajowy brutto jest wysoki [28]. Kilka modeli wskazuje również na to, że szczepienia przeciwko HPV w krajach o niskim i średnim dochodzie, w których nie ma powszechnego dostępu do wysokiej jakości badań przesiewowych, mogą być opłacalne, jeśli koszt szczepienia jednej dziewczynki (obejmujący 3 dawki szczepionki i koszty programowe) wyniesie < 10–25 USD – to będzie znacznie niższy niż aktualne koszty ponoszone w krajach o wysokim dochodzie [29]. W krajach o wysokim dochodzie należy oczekiwać, że podanie czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV przyczyni się do ograniczenia kosztów związanych z diagnostyką i leczeniem brodawek płciowych.

### Stanowisko WHO w sprawie szczepionek przeciwko zakażeniu HPV

WHO zdaje sobie sprawę ze znaczenia, jakie dla zdrowia publicznego mają rak szyjki macicy i inne choroby związane z zakażeniem HPV, i zaleca włączenie rutynowych szczepień przeciwko HPV do krajowych programów szczepień pod warunkiem, że: profilaktyka raka szyjki macicy albo innych chorób związanych z zakażeniem HPV lub obie te kwestie jednocześnie stanowią priorytet w dziedzinie zdrowia publicznego; wprowadzenie programu szczepień jest realne; można zapewnić stałe źródło finansowania; oraz uwzględniono opłacalność strategii szczepień w danym kraju lub regionie.

Szczepienia przeciwko HPV są najefektywniejsze u kobiet, które nie miały kontaktu z typami HPV zawartymi w szczepionkach; dlatego główną populację docelową należy wybrać na podstawie danych dotyczących wieku rozpoczęcia aktywności seksualnej oraz możliwości dotarcia do młodych nastoletnich dziewcząt za pośrednictwem szkoły, placówek służby zdrowia lub instytucji publicznych. Przepuszczalnie główną popu-

Cost-effectiveness models rely on uncertain assumptions and parameters that may strongly influence results and thus should be interpreted cautiously. In general, models show that programmes that achieve high coverage in young adolescent girls may greatly reduce costs associated with cervical cancer screening, followup of abnormal screening tests, and diagnosis and treatment of precancers and cancer. A systematic review of articles published before August 2007 related to cost-effectiveness analyses of a wide range of HPV vaccination programmes compared with Pap smear screening was recently conducted. Based on the WHO guideline that compares incremental cost-effectiveness ratios with per capita gross domestic product (GDP), it was concluded that nationwide administration of HPV vaccine would be cost effective only in countries where GDP is high [28]. Several models indicate that HPV vaccination in low-income and middle-income countries where quality screening is not widespread may be cost effective if the cost per vaccinated girl (including 3 doses of vaccine and programmatic costs) is <US\$ 10–25 – that is, substantially lower than current costs in high-income countries [29]. In high-income settings, quadrivalent HPV vaccination is expected to reduce costs associated with the diagnosis and treatment of genital warts.

### WHO position on HPV vaccines

WHO recognizes the importance of cervical cancer and other HPV-related diseases as global public health problems and recommends that routine HPV vaccination should be included in national immunization programmes, provided that: prevention of cervical cancer or other HPV-related diseases, or both, constitutes a public health priority; vaccine introduction is programmatically feasible; sustainable financing can be secured; and the cost effectiveness of vaccination strategies in the country or region is considered.

HPV vaccines are most efficacious in females who are naive to vaccine-related HPV types; therefore, the primary target population should be selected based on data on the age of initiation of sexual activity and the feasibility of reaching young adolescent girls through schools, health-care facilities or community-based settings.

lację docelową stanowią dziewczęta w wieku od 9 lub 10 lat do 13 roku życia [30, 31].

W programach wprowadzonych w ramach profilaktyki raka szyjki macicy należy początkowo priorytetowo potraktować ochronę głównej populacji docelowej złożonej z młodych nastoletnich dziewcząt. Szczepienie dodatkowej populacji docelowej starszych nastoletnich dziewcząt lub młodych kobiet zaleca się jedynie wówczas, gdy jest to realne, osiągalne pod względem finansowym, opłacalne, nie odbiera zasobów przeznaczonych dla głównej populacji docelowej czy prowadzenia skutecznych programów badań przesiewowych w kierunku wykrycia raka szyjki macicy i jeśli istnieje prawdopodobieństwo, że istotna część dodatkowej populacji docelowej nie miała kontaktu z typami HPV zawartymi w szczepionkach. Nie zaleca się szczepienia mężczyzn przeciwko HPV, ponieważ można oczekiwać, że strategie szczepień zapewniające wysoki stopień ochrony (> 70%) przed rozwojem raka szyjki macicy w głównej populacji docelowej złożonej z młodych nastoletnich dziewcząt są bardziej opłacalne [32].

Dane dotyczące bezpieczeństwa szczepień przeciwko HPV u kobiet w ciąży są ograniczone i należy unikać szczepienia kobiet ciężarnych. Nie obserwowano jednak u matek ani ich potomstwa żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z nieumyślnym podaniem szczepionki w trakcie ciąży. Dane nie wskazują na to, by po podaniu czterowalentnej szczepionki przeciwko HPV kobietom karmiącym piersią nastąpiło jakiegokolwiek zagrożenie bezpieczeństwa.

Nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki dwuwalentnej. Wybór do szczepień przeciwko HPV docelowej grupy osób w wieku zazwyczaj poprzedzającym rozpoczęcie aktywności seksualnej zmniejsza prawdopodobieństwo przypadkowego zaszczepienia kobiet ciężarnych i karmiących piersią.

Dostępnych jest niewiele informacji na temat bezpieczeństwa oraz immunogenności szczepionek przeciwko HPV u osób z odpornością upośledzoną w wyniku chorób lub stosowania leków.

Chociaż u kobiet zakażonych HIV immunogenność lub skuteczność szczepionek przeciwko HPV może być osłabiona, potencjalne korzyści wynikające z zaszczepienia osób należących do tej grupy ryzyka są szczególnie duże ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem HPV, w tym także raka szyjki macicy. Prawdopodobnie w większości populacji wybranych do uodpornienia przeciwko HPV znajdzie się kilka osób zakażonych HIV, nawet w regionach o stosunkowo niskiej prevalencji zakażeń HIV. Obawy związane z bezpieczeństwem czy zmniejszeniem skuteczności u kobiet potencjalnie zakażonych HIV nie powinny spowodować odroczenia wprowadzenia zakrojonych na szeroką skalę programów szczepień przeciwko HPV. Wykonanie testów na obecność zakażenia HIV nie powinno być wymagane przed rutynowymi szczepieniami przeciwko HPV [33].

The primary target population is likely to be girls within the age range of 9 or 10 years through to 13 years [30, 31].

Programmes introduced to prevent cervical cancer should initially prioritize high coverage in the primary target population of young adolescent girls. Vaccination of secondary target populations of older adolescent females or young women is recommended only if this is feasible, affordable, cost effective, does not divert resources from vaccinating the primary target population or effective cervical cancer screening programmes, and if a significant proportion of the secondary target population is likely to be naive to vaccine-related HPV types. HPV vaccination of males is not recommended because vaccination strategies that achieve high coverage (>70%) in the primary target population of young adolescent girls are expected to be more cost effective in reducing cervical cancer than including the vaccination of males [32].

Data on the safety of HPV vaccination in pregnancy are limited, and HPV vaccination of pregnant women should be avoided. However, no adverse events causally associated with the vaccine have been observed in mothers or their offspring following inadvertent vaccination during pregnancy. Data do not indicate that any safety concerns have arisen following administration of the quadrivalent HPV vaccine to lactating females.

Corresponding safety information is not available for the bivalent vaccine. Selecting target ages for HPV vaccination that usually precede the onset of sexual activity reduces the likelihood of inadvertently vaccinating pregnant or lactating females.

Little information is available on the safety and immunogenicity of HPV vaccines in people who are immunocompromised due to medications or diseases.

Although the immunogenicity and efficacy of HPV vaccines may be reduced in HIV-infected females, the potential benefit of vaccination in this group is particularly great owing to their increased risk of HPV-related disease, including cervical cancer. Most target populations for HPV immunization are likely to include a few HIV-infected individuals, even in areas with a relatively low prevalence of HIV. Concerns about safety or reduced efficacy among females who may be infected with HIV should not defer the initiation of large-scale HPV immunization. HIV testing should not be a prerequisite before routine HPV immunization [33].

Obydwie szczepionki należy podawać zgodnie ze specyfikacją producentów, schematy szczepień oraz zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku przerwania serii szczepień. W badaniach dotyczących skuteczności klinicznej obydwu szczepionek wykazano, że ochrona utrzymuje się przez co najmniej 5 lat. Nie określono konieczności podawania dawek przypominających [34].

Kiedy w sprzedaży dostępne są obie szczepionki przeciwko HPV, wyboru między nimi należy dokonywać w oparciu o ocenę szeregu czynników, w tym także dominującej skali problemów związanych z zakażeniem HPV (rak szyjki macicy, inne nowotwory narządów płciowych i odbytu lub brodawki odbytniczo-płciowych i odbytu); populacji, z przeznaczeniem dla której zarejestrowano szczepionkę (dziewczeta w wieku od 9 lub 10 lat do 13. roku życia albo starsze kobiety i/lub mężczyźni); strategii podawania szczepionki; danych dotyczących skuteczności ochrony przed chorobami związanymi z zakażeniem HPV; oraz bezpieczeństwa stosowania w subpopulacjach szczególnych zakwalifikowanych do szczepień. Dane udostępnione decydującym są różne dla poszczególnych szczepionek. Decydenci powinni również rozważyć wyjątkowe cechy produktu, takie jak cena, zaopatrzenie i wymagania w kwestii zachowania łańcucha chłodniczego.

Brak jest dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności czy skuteczności działania 2 obecnych na rynku szczepionek przeciwko HPV w przypadku ich zamiennego użycia.

Szczepionki te mają różne cechy, różne składniki i wskazania do stosowania i gdy obydwie mogą być dostępne na rynku, bezwzględnie należy starać się podać 3 dawki tego samego produktu.

Jeśli jednak nie wiadomo, jaką szczepionkę podano wcześniej, lub jeśli jest ona obecnie niedostępna, każdy z dostępnych na rynku produktów można podać zamiennie, aby uzupełnić serię szczepień.

Obydwie szczepionki zawierają niezakaźne i nieżywe cząstki wirusów i można je podawać jednocześnie z innymi szczepionkami żywymi lub nieżywymi, używając do tego odrębnej strzykawki i wykorzystując inne miejsce wstrzyknięcia.

Możliwych jest kilka strategii dystrybucji szczepionki. W poszczególnych krajach należy postępować zgodnie z dostępną infrastrukturą dystrybucji oraz możliwością zapewnienia łańcucha chłodniczego; sposób dystrybucji powinien być dostępny dla odbiorców, opłacalny i stały; należy też starać się osiągnąć możliwie najwyższy poziom ochrony. W niektórych krajach obiecująca wydaje się dystrybucja z wykorzystaniem szkół. Jeśli rozważane jest wprowadzenie szczepień etapami, należy przyznać priorytet strategiom uwzględniającym populacje, które prawdopodobnie będą miały w późniejszym okresie życia gorszy dostęp do badań przesiewowych w kierunku wykrycia raka szyjki macicy.

Szczepienia przeciwko HPV należy wprowadzać w ramach skoordynowanej strategii zapobiegania roz-

Both vaccines should be administered according to their manufacturer's specifications, schedules and advice on interrupted schedules. Clinical efficacy trials for both vaccines demonstrate that protection lasts for at least 5 years. A need for booster doses has not been established [34].

In settings where both HPV vaccines are marketed, the choice between the 2 should be based on the assessment of a number of factors, including the scale of the prevailing HPV problem (cervical cancer, other anogenital cancers, or anogenital warts); the population for whom the vaccine has been approved (girls aged 9 or 10 years through to 13 years, or older females, women, and/or males); delivery strategies; data on vaccine efficacy against HPV-related diseases; and safety in specific subpopulations eligible for vaccination. The data available to decision-makers differ by vaccine. Decision-makers should also consider unique product characteristics, such as price, supply and cold-chain requirements.

Data are not available on the safety, immunogenicity or efficacy of the 2 marketed HPV vaccines when used interchangeably. These vaccines have different characteristics, components and indications, and in settings where both may be marketed, every effort should be taken to administer the same vaccine for all 3 doses.

However, if the vaccine used for prior doses is unknown or unavailable, either of the marketed HPV vaccines can be administered to complete the schedule.

Both HPV vaccines are non-live and non-infectious and can be co-administered with other non-live and live vaccines using separate syringes and different injection sites.

Several delivery strategies are possible. Countries should use approaches that are compatible with their delivery infrastructure and cold-chain capacity; are affordable, cost-effective and sustainable; and that achieve the highest possible coverage. In several countries, schoolbased delivery appears promising. If countries consider phased introduction, priority should be given to strategies that include populations who are likely to have less access to screening for cervical cancer later in life.

wojowi raka szyjki macicy i innych chorób związanych z zakażeniem HPV. Strategia ta powinna obejmować działania edukacyjne mające na celu ograniczenie zachowań sprzyjających zwiększeniu ryzyka zakażenia HPV, a także przekazywanie informacji na temat diagnostyki i leczenia zmian przednowotworowych i nowotworowych. Wprowadzenie szczepień przeciwko HPV nie powinno także niekorzystnie wpływać na finansowanie skutecznych programów badań przesiewowych w kierunku wykrycia raka szyjki macicy. Szczepienia przeciwko HPV stanowią podstawowe narzędzie profilaktyki i nie eliminują konieczności przeprowadzania badań przesiewowych w późniejszym okresie życia, ponieważ HPV innego typu niż 16 i 18 są przyczyną do 30% wszystkich przypadków raka szyjki macicy.

Należy poszukiwać sposobności powiązania wprowadzenia szczepień przeciwko HPV z innymi programami skierowanymi do młodych osób (na przykład poprzez świadczenia zdrowotne przeznaczone dla młodzieży). Nie należy jednak wstrzymywać szczepień z powodu tego, że co najmniej jednej ze wspomnianych interwencji nie dałoby się zrealizować w momencie, gdy można wprowadzić szczepienia.

Po wprowadzeniu programów szczepień przeciwko HPV należy oceniać zakres ochrony u poszczególnych jednostek, pod względem wieku i rejonu, a rejestry przechowywać przez długi czas. W momencie wprowadzenia jakichkolwiek nowych szczepionek gotowe do wdrożenia powinny być ustalenia dotyczące kontroli bezpieczeństwa. W poszczególnych krajach należy rozważyć określenie zasad prowadzenia stałej obserwacji w celu monitorowania wpływu szczepień na prevalencję zakażeń różnymi typami HPV, częstość występowania zmian szyjki macicy oraz zmian przednowotworowych, częstość występowania inwazyjnych nowotworów oraz śmiertelność z nimi związaną, a także częstość występowania brodawek odbytowo-płciowych. Ocena wpływu szczepień na występowanie zmian przednowotworowych i raka szyjki macicy wymaga systematycznej obserwacji przez kilkadziesiąt lat.

Informacje rozpowszechniane w ramach działań edukacyjnych, zezwolenia na dopuszczenie do obrotu czy sformułowanie zgody pacjentów lub rodziców należy dopasować indywidualnie do miejscowego kontekstu kulturowego oraz zapotrzebowania różnych odbiorców, także tych, dla których przeznaczone są szczepienia, ich rodziców czy opiekunów, edukatorów, liderów społeczności lokalnej i świadczeniodawców usług zdrowotnych. W przekazach należy podkreślić, że szczepionki przeciwko HPV nie leczą raka; zapobiegają jedynie rozwojowi niektórych – ale nie wszystkich – nowotworów związanych z zakażeniem HPV; najskuteczniej działają, gdy podawane są przed rozpoczęciem aktywności seksualnej; wymagają podania 3 dawek; nie zaleca się podawania ich kobietom w ciąży; nie zapobiegają zakażeniu HIV ani innym chorobom przenoszonym drogą płciową ani ciąży.

HPV vaccines should be introduced as part of a coordinated strategy to prevent cervical cancer and other HPV-related diseases. This strategy should include education about reducing behaviours that increase the risk of acquiring HPV infection, and information about the diagnosis and treatment of precancerous lesions and cancer. Also, the introduction of HPV vaccine should not undermine or divert funding from effective screening programmes for cervical cancer. HPV vaccination is a primary prevention tool and does not eliminate the need for screening later in life, since HPV types other than 16 and 18 cause up to 30% of all cases of cervical cancer. Opportunities to link the introduction of HPV vaccine to other programmes targeting young people should be sought (for example, through adolescent health services). However, vaccination should not be deferred in countries because at least 1 of these interventions cannot be implemented at the time when vaccination could be introduced.

After HPV vaccination programmes are introduced, coverage by individual, age and district should be measured and records retained for the long term. As with the introduction of any new vaccine, arrangements should be in place to monitor safety. Countries should consider establishing sentinel surveillance to monitor the impact of vaccination on the prevalence of HPV types, the incidence of cervical abnormalities and precancerous lesions, the incidence of and mortality from invasive cancer, and the incidence of anogenital warts. Measuring the impact of vaccination on precancerous lesions and cervical cancer will require monitoring for decades.

Educational messages and notification, approval, or consent of patients or parents should be tailored to local cultural contexts and the information needs of various audiences, including those who are targeted for vaccination, their parents or guardians, educators, community leaders and health-care providers. Messages should emphasize that HPV vaccines do not cure cancer; they prevent some, but not all, HPV-related cancers; they are most effective when given before the onset of sexual activity; they require 3 doses; they are not recommended for pregnant females; and they will not prevent HIV infection, other sexually transmitted infections or pregnancy.

Informacje dotyczące programów szczepień z użyciem szczepionki czterowalentnej mogą zawierać informacje na temat korzyści wynikających z profilaktyki rozwoju brodawek płciowych. Osobom zaszczepionym należy zalecić zgłaszanie się w przyszłości na badania przesiewowe w kierunku wykrycia raka szyjki macicy. Ponieważ w wielu krajach ogólna wiedza o raku szyjki macicy i jego związku z zakażeniem HPV jest ograniczona, w ramach strategii zwiększenia akceptacji szczepień zaleca się prowadzenie społecznych kampanii edukacyjnych dotyczących raka szyjki macicy i HPV.

Messages about quadrivalent vaccine programmes could include information about the benefits of preventing genital warts. Vaccinees should be advised to seek cervical cancer screening later in life. Because public knowledge about cervical cancer and its association with HPV is limited in many countries, community education campaigns about cervical cancer and HPV are recommended as a strategy for increasing vaccine acceptance.

#### Piśmiennictwo:

1. Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; accessed 24 March 2009).
2. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf); accessed 25 September 2008).
3. **Smith JS et al.** Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1–S5.e62.
4. **Ault KA**, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369:1861–1868.
5. **Stanley M, Lowy DR, Frazer I.** Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106–S113.
6. **Olsson SE et al.** Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25:4931–4939
7. Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007 ([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf); accessed 25 September 2008).
8. GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBA-EA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBA-EA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf); accessed 15 May 2008).
9. **Villa LL.** Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17–S25.
10. **Pedersen C et al.** Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564–571.
11. **Pagliusi SR, Aguado MT.** Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569–578.
12. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438–1446.
13. **Paavonen J et al.** HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:2161–2170.
14. **Villa LL et al.** High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459–1466.
15. **Smith JF et al.** Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109–115.
16. **Harper DM et al.** Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9–12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.
17. **Garland SM et al.** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928–1943.
18. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915–1927.
19. **Palefsky J, Giuliano A**, On behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
20. **Giuliano A, Palefsky J**, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009



21. **Harper DM.** Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.
22. See No. 28/29, 2007, pp. 252–259.
23. See No. 5, 2009, pp. 37–40.
24. **Kim JJ et al.** Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.
25. **Kim JJ Andres-Beck B, Goldie SJ.** The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.
26. **Insinga RP et al.** Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.
27. **Barnabas RV et al.** Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.
28. **Techakehakij W, Feldman RD.** Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258–6265.
29. **Goldie SJ et al.** Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86–96.
30. Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); accessed April 2009).
31. Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf); accessed April 2009).
32. Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); accessed April 2009).
33. Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); accessed April 2009).
34. Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); accessed April 2009).