

Вакцинация в современном мире

DOI: 10.15690/pf.v15i1.1846

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Д.С. Чемакина^{1, 3}, Е.А. Вишнёва¹,
М.В. Федосеенко¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире

Контактная информация:

Чемакина Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: daria06ch@gmail.com

Статья поступила: 23.08.2017 г., принята к печати: 25.12.2017 г.

В статье представлены сведения о текущем состоянии проблемы профилактики папилломавирусной инфекции среди населения разных стран мира. Описаны пути включения прививки против вируса папилломы человека в государственные национальные программы иммунизации. Кроме того, отражены возможные способы финансирования внедряемого проекта для каждого региона мира. Результаты внедренной иммунизации против папилломавирусной инфекции в странах-пионерах позволили сделать выводы не только о текущем состоянии вакцинации населения этих государств, но также о результатах ее эффективности.

Ключевые слова: вакцинация, вирус папилломы человека, ВПЧ, национальная программа иммунизации.

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 80–85. doi: 10.15690/pf.v15i1.1846)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время набирает обороты массовая вакцинация подростков против вируса папилломы человека (ВПЧ). Ежегодно, несмотря на высокую стоимость вакцины, многие страны внедряют данную прививку в свои национальные программы иммунизации. Пути включения вакцинации против ВПЧ в национальные календари различны — вакцинация населения за счет средств государства или поддержки различных фондов и организаций, а также доступность вакцины только за счет личных средств граждан. Кроме того, в процессе закупки

вакцин существует схема «разрыва ценовой политики» (teared pricing), суть которой заключается в том, что производители вакцин устанавливают различную цену для разных стран в зависимости от их уровня дохода. Например, в 2014 г. стоимость государственной закупки бивалентной вакцины против ВПЧ в Южно-Африканской Республике (ЮАР) составляла 12,87 американских долларов за 1 дозу вакцины, в то время как для Соединенных Штатов Америки — 103,85 доллара. Такая же разница в цене сохраняется и при розничной продаже. Например, четырехвалентная вакцина против ВПЧ в ЮАР стоила 57,27 американских долларов за

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Daria S. Chemakina^{1, 3}, Elena A. Vishneva¹,
Marina V. Fedoseenko¹, Lilia R. Selimzianova^{1, 3}

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Overview of the Global Vaccination against Human Papillomavirus

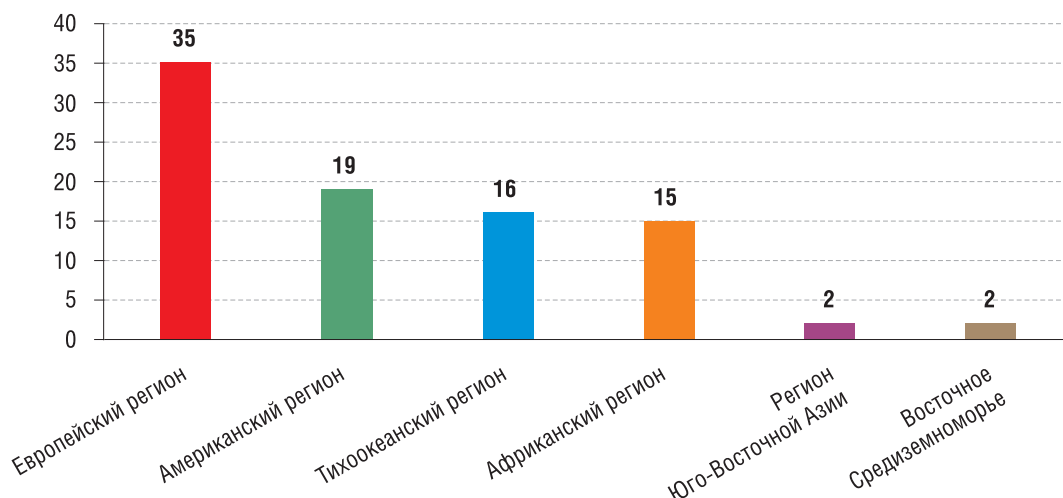
The article presents an overview of the current status of the vaccination against Human Papillomavirus (HPV) in the world. It describes different approaches to expanding the coverage with HPV vaccination at different national levels by inclusion of the vaccine in National Immunization Programmes. Moreover, the principal ways of project financing in different regions of the world are referred to. The results of the implemented vaccination against HPV in the pioneer countries provide the conclusions on the current situation of HPV vaccination in the world and strategies demonstrating its effectiveness.

Key words: vaccination, Human Papillomavirus, HPV, National immunization program.

(For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Daria S. Chemakina, Elena A. Vishneva, Marina V. Fedoseenko, Lilia R. Selimzianova. Overview of the Global Vaccination against Human Papillomavirus. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 80–85. doi: 10.15690/pf.v15i1.1846)

Рис. Число стран в различных регионах мира, которые включили вакцинацию против вируса папилломы человека в свои национальные программы

Fig. The number of countries per region which expanded their National Immunization Programs with HPV vaccine



дозу, а в Чешской Республике — 180,38 долларов [1]. В настоящий момент 89 стран в мире фактически начали вакцинальную кампанию против ВПЧ, используя различные схемы финансирования (рис.).

Несмотря на большое число государств, в которых профилактика папилломавирусной инфекции (ПВИ) проводится посредством вакцинации, немногие из них в настоящее время могут продемонстрировать ее эффективность. Процесс развития дисплазии шейки матки тяжелой степени, а также рака на фоне инфицирования вирусом папилломы человека очень длительный и занимает около 10 лет. В связи с этим крайне сложно оценить быстрый эффект начала вакцинации против ВПЧ. Кроме этого, в стране должна быть хорошо развита система мониторинга как распространенности вируса, так и вызываемых им заболеваний.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ И МЕТОДОЛОГИЯ

Для обзора литературы использованы классификация стран по регионам, а также база данных системы мониторинга Всемирной организации здравоохранения за заболеваниями, предотвращаемыми вакцинацией (WHO vaccine-preventable diseases: Monitoring system. 2016 Global Summary) [2, 3]. Кроме этого, были задействованы базы данных Глобального альянса по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI), Детского фонда Организации Объединенных Наций (United Nations International Children's Emergency Fund, UNICEF), Панамериканской организации здравоохранения (Pan American Health Organization, PAHO), Информационного центра ВПЧ (HPV Information Center).

Для поиска научных статей использована база данных PubMed. Поиск производился с использованием ключевых слов «HPV», «Vaccination», «Results», «Impact» «НАЗВАНИЕ СТРАНЫ». Учитывая относительно недавнее появление вакцины и необходимый временной интервал для оценки результатов, поиск статей ограничивался периодом 5 лет. Для анализа исходов вакцинации принимались во внимание только реальные данные, а не теоретические расчеты вероятной эффективности вакцины.

В каждом регионе, за исключением стран Америки и Европы, для более точной оценки ее результатов было выбрано одно государство, в котором вакцинация была внедрена раньше остальных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Африканский регион

В Африканском регионе Всемирной организации здравоохранения всего 35 стран, в которых заявлено внедрение вакцины против ВПЧ в национальную программу иммунизации. Фактически вакцинальная кампания началась в 15 странах, при этом по всей территории она действует только в 7 из них, другие 8 государств проводят ее в отдельных регионах. Кроме этого, оставшиеся 20 стран планируют начать иммунизацию до 2019 г. Следует отметить, что многие страны в Африке получают поддержку GAVI, задачами которого являются обеспечение доступа к вакцинам и укрепление систем здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода. Задачами GAVI являются организация равномерного распределения и охвата вакцинацией, повышение эффективности иммунизации для укрепления системы здравоохранения, улучшение пути устойчивого развития национальных программ иммунизации, а также создание рынка вакцин и других иммунопрепаратов [4]. Всего 24 государства в данном регионе одобрены GAVI для получения поддержки проведения вакцинации против ВПЧ [5, 6].

Руанда была первой страной в Африке, в которой прививка против ВПЧ была включена в национальную программу в 2011 г. По данным различных исследований, распространенность ПВИ у женщин этой страны колеблется в среднем от 8,2 до 34%. Самым распространенным типом является высокоонкогенный ВПЧ16. В 2014 г. было проведено первое исследование для определения ранних результатов вакцинации против ВПЧ у женщин (средний возраст — 19 лет) в Руанде. Выявлено значительное снижение распространенности ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов в группе привитых, при этом эффективность вакцинации составила 88%. Данные штаммы ПВИ являются вакцинальными. В то же время не отмечено статистически значимых различий между привитыми и непривитыми в отношении распространенности других типов ПВИ [7–9].

Страны Американского региона

В странах Америки 19 государств ввели вакцину против ВПЧ в национальную программу, еще 6 стран планируют ее старт до 2018 г. В настоящий момент вакцинация во всех государствах проводится повсеместно [2].

В этом регионе только 3 страны — Боливия, Гайана и Гондурас — получают поддержку GAVI; Перу закупает вакцины по сниженной цене через UNICEF [5, 10].

В странах Америки в 1902 г. была создана Панамериканская организация здоровья (ПАНО) которая в настоящий момент является частью Всемирной организации здравоохранения. Одна из ее задач — обеспечение низких закупочных цен для стран региона со средним уровнем дохода, которые не могут быть включены в программу поддержки GAVI. Таким образом, цена данной вакцины была значительно снижена для многих государств в странах Америки за счет региональной закупки [11–13].

Кроме этого, в Бразилии был реализован еще один возможный путь включения четырехвалентной вакцины против ВПЧ в национальную программу вакцинации — за счет сотрудничества с компанией-производителем с целью передачи производства местному производителю — Институту Бутантан (Instituto Butantan). Условиями данного договора является значительное снижение закупочной цены вакцины с постепенной передачей технологии ее изготовления местному производителю в течение 5 лет [1].

В Канаде кампания по вакцинации против ВПЧ стартовала в 2007 г. в отдельных провинциях, а в 2008 г. проходила уже по всей стране. К настоящему моменту получены первые положительные результаты вакцинации. В провинции Онтарио в 2015 г. было проведено ретроспективное исследование для определения распространенности дисплазии шейки матки и аногенитальных кондилом у девочек-подростков в возрасте 14–17 лет до и после введения иммунизации против ВПЧ. Эффективность вакцинации в отношении возникновения дисплазии шейки матки составила 44%. Кроме этого, была продемонстрирована эффективность относительно аногенитальных кондилом, но она являлась статистически незначимой из-за малого числа случаев в данной возрастной группе [13].

В провинции Альберта похожее исследование было проведено через 8 лет от начала вакцинации против ВПЧ. В группе женщин, подучивших по 3 дозы квадριвалентной вакцины, эффективность относительно дисплазии шейки матки тяжелой степени составила 50% [14]. В Британской Колумбии на фоне введения в национальную программу прививки против ПВИ в период с 2004 по 2012 г. число случаев дисплазии шейки матки тяжелой степени у девушек в возрасте 15–17 лет сократилось почти в 3 раза [15].

В Соединенных Штатах Америки вакцинация квадριвалентной вакциной против ПВИ началась в 2006 г. Было произведено сравнение распространенности вакцинальных штаммов ВПЧ 6, 11, 16, 18 в периоды 2003–2006 и 2007–2010 гг. Снижение распространенности составило 56% только в группе девушек в возрасте 14–19 лет, то есть потенциально привитых. Эффективность вакцинации при введении хотя бы одной дозы составила 82% [16]. Кроме этого, в период с 2008 по 2012 г. распространенность ВПЧ 16-го и 18-го типов при дисплазии шейки матки тяжелой степени значительно сократилась — с 53,6 до 28,4% среди женщин, получивших хотя бы одну дозу вакцины. Таких изменений не было выявлено у непривитых или людей с неизвестным вакцинальным статусом. Необходимо отметить, что чем раньше была выполнена вакцинация, тем выше была ее эффективность, то есть минимальное число женщин с дисплазией тяжелой степени было выявлено в группе, вакцинированной за 48 и более месяцев до момента проведения скрининга [17, 18].

Более того, в Соединенных Штатах Америки была создана Рабочая группа по оценке влияния вакцинации против ВПЧ (HPV-Impact Working Group), которая анализирует раннюю эффективность вакцинации на развитие предраковых заболеваний шейки матки: это сотрудничество Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention, CDC) и 5 программ по актуальным инфекциям (Emerging Infections Program, EIP) для создания эффективной системы мониторинга [19].

Страны Восточного Средиземноморья

В странах Восточного Средиземноморья только Ливия и Бахрейн начали кампанию против ВПЧ.

Исследование, проведенное в Ливии в течение 9 лет среди пациенток с раком шейки матки, выявило инфицированность ВПЧ в 94% случаев (ВПЧ16 — в 82,5% случаев, ВПЧ18 — в 12,7%). Следует отметить, что все женщины были инфицированы высокоонкогенными штаммами, которые профилактуются посредством вакцинации. Программа иммунизации против ВПЧ начата в Ливии с 2013 г. Результаты данной программы на настоящий момент не опубликованы [20–22].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Бахрейне в 2010 и 2014 гг., показали, что распространенность ВПЧ среди женщин составила 11 и 9,8% соответственно. Важно, что рак шейки матки — это четвертая по распространенности онкологическая патология в Королевстве Бахрейн. К сожалению, данная вакцина доступна только на рынке частных медицинских услуг, в связи с этим невозможно оценить эффективность вакцинации на данный момент [23–25].

Европейский регион

В Европейском регионе в настоящее время 35 стран проводят вакцинацию против ВПЧ и дополнительно еще 3 страны начнут ее в период 2017–2018 гг. Румыния — единственное государство, где данная вакцинация не финансируется за счет национальной программы, но возможно ее проведение при желании пациента на платной основе. Практически во всех странах вакцина внедрена повсеместно, кроме Казахстана, Румынии и России, где вакцинируют отдельные категории граждан или отдельные регионы. В настоящий момент только Армения получает поддержку в отношении ВПЧ со стороны GAVI.

Программа вакцинации против ВПЧ стартовала в Великобритании в 2008 г. При сравнении распространенности высокоонкогенных штаммов ВПЧ 16 и 18 в периоды до 2008 г. и после начала данной программы (в период с 2010 по 2013 г.) отмечается ее снижение в 3 раза у девушек в возрасте 16–18 лет при охвате вакцинацией 67%. Похожие результаты были получены в Шотландии, где значительное снижение распространенности выявлено только в группах привитых женщин [26, 27].

Кроме этого, в настоящее время в Великобритании уже опубликованы данные о снижении заболеваемости дисплазией шейки матки тяжелой степени. Например, в Шотландии в группе привитых девушек 20–21 года уровень заболеваемости в два раза ниже, чем среди непривитых того же возраста. Важно отметить, что такое выраженное снижение наблюдается только у тех, кто получил по 3 дозы вакцины [28].

Несмотря на то, что в Великобритании используется бивалентная вакцина против ПВИ высокоонкогенных типов 16 и 18, которая не содержит в своем составе типы 6 и 11, ответственные за возникновение генитальных

кондилом, было отмечено снижение распространенности данной патологии в период с 2009 по 2014 г. на 30% среди женщин 15–19 лет и на 25% среди гетеросексуальных мужчин того же возраста [29].

В начале 2018 г. были опубликованы первые результаты эффективности вакцинации против ВПЧ в отношении инвазивных ВПЧ-ассоциированных раков. Согласно анализу данных национального онкологического регистра Финляндии, где национальная программа вакцинации стартовала в 2013 г., установлена 100% эффективность вакцинации против ВПЧ в отношении возникновения инвазивных ВПЧ-ассоциированных типов рака среди вакцинированных женщин 14–19 лет в сравнении с женщинами, которым не проводилась вакцинация против ВПЧ [30].

Юго-Восточная Азия

В Юго-Восточной Азии только в Бутане начали повсеместную вакцинацию против ВПЧ. В Таиланде вакцинация проводится в качестве пилотного проекта лишь в одной провинции. Кроме того, Бангладеш, Индонезия, Шри-Ланка и Непал были одобрены GAVI в 2017 г. для получения поддержки проведения вакцинации против ВПЧ [6].

Бутан — одна из первых стран со средним уровнем дохода населения, где программа вакцинации против ВПЧ началась в 2010 г. На момент ее начала максимальная распространенность ПВИ была в группе женщин в возрасте до 24 лет — 33%, и выше 15% — во всех возрастных группах [31]. В 2013 г. было проведено исследование образцов мочи для определения ПВИ у 973 студентов женского пола (средний возраст 19 лет). В целом распространенность ПВИ составила 9%, что значительно меньше, чем на момент начала вакцинальной кампании в данной возрастной группе, а среди привитых и непривитых — 8,8 и 11,7% соответственно. К сожалению, данная разница статистически несопоставима из-за малого числа непривитых женщин (77 против 896 получивших вакцину) [7].

Тихоокеанский регион

В странах западной части Тихого океана всего 16 стран проводят вакцинацию против ВПЧ, из них только 12 — по всей стране. В настоящий момент Лаос, Камбоджа и Соломоновы Острова получают вакцину посредством GAVI, а острова Тихого океана и Филиппины — через ЮНИСЕФ [2, 5, 10].

В Тихоокеанском регионе Австралия является пионером в области вакцинации против ВПЧ. Квадривалентная вакцина была введена в национальную программу в 2007 г. Поскольку в Австралии хорошо развита система мониторинга папилломавирусной инфекции, а также связанных с нею заболеваний, в настоящий момент опубликованы следующие результаты: распространенность вакцинальных штаммов ВПЧ сократилась на 86% в возрастной группе от 18 до 24 лет у пациентов, получивших по 3 дозы вакцины, и на 76% — у получивших по 2 или одной дозе. В исследовании, выполненном в штате Виктория среди женщин, чей возраст соответствует охвату вакцинацией, почти 25% были инфицированы ВПЧ, из них только 1,6% имели положительный результат на ВПЧ 16-го типа, другие типы вируса, профилактируемые вакциной [6, 11, 17], обнаружены не были [32].

Важно отметить, что помимо распространенности самого вируса выявлено снижение заболеваний, им вызываемых. Например, через 5 лет после старта про-

граммы вакцинации заболеваемость остроконечными кондиломами снизилась на 92% [33]. Кроме того, было отмечено снижение числа случаев дисплазии шейки матки легкой и тяжелой степени — на 34 и 47,5% соответственно. Максимальный положительный эффект наблюдался у женщин, которые получили по 3 дозы вакцины, тем не менее он сохранялся и у привитых двумя или одной дозой [34, 35].

За счет развития популяционного иммунитета за годы проведения вакцинации среди девочек-подростков отмечается также значительное снижение распространенности ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 в когорте гетеросексуальных мужчин до 25 лет. Напротив, распространенность других типов данной инфекции была одинаковой в группах до 25 и старше 25 лет. Кроме этого, в Мельбурне дополнительно изучили данные мужчин, приехавших в Австралию из других стран, где используется бивалентная вакцина против ВПЧ. В этой группе наблюдалось резкое снижение вакцинальных типов ВПЧ 16 и 18, но не было изменения в отношении распространенности 6-го и 11-го типа, которые не входят в состав данной вакцины. Данные этих исследований свидетельствуют в пользу развития популяционного иммунитета за счет вакцинации женщин того же возраста [36, 37].

Ограничения

Учитывались данные о включении вакцинации против ВПЧ в национальные программы иммунизации различных государств только на русском и английском языках из открытых источников, при этом сведения могли быть представлены странами некорректно, либо информация могла быть не обновлена своевременно.

В ходе анализа не учитывались фактический охват вакцинацией против ВПЧ, а также трудности, возникающие при внедрении данной прививки в календарь в связи с социально-культурными особенностями разных стран. Кроме того, не принимались во внимание результаты вакцинации людей с наличием вируса иммунодефицита человека. Также в данной статье не рассматривались побочные эффекты вакцинации.

При анализе обзора литературы учитывались только исследования, проводимые на территории рассматриваемого государства, а также данные национальных регистров и эпидемиологических служб с целью более специфичной оценки результатов вакцинации против ВПЧ в отдельной стране. Мультинациональные многоцентровые исследования в обзор не включались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты программы вакцинации против вируса папилломы человека, опубликованные в разных странах мира, демонстрируют ее высокую эффективность. Важно отметить, что наиболее очевидные положительные результаты наблюдаются в тех государствах, где данная прививка была включена в национальный календарь более 5 лет назад, а также в тех странах, где достигнут высокий охват вакцинацией. Таким образом, вакцинальная кампания в рамках отдельных регионов, вероятнее всего, не окажет существенного влияния на общественное здоровье в стране и, возможно, может скомпрометировать эффективность вакцины. Учитывая стоимость, а также недостаточное количество данных о наличии значительного положительного эффекта от вакцинации мужчин, в настоящее время в Российской Федерации целесообразно проведение

вакцинации девушек подросткового возраста в рамках Национального календаря профилактических прививок по всей стране.

Таким образом:

- положительный эффект от вакцинации против ВПЧ наблюдается во всех странах мира. Существует прямая корреляция между продолжительностью программы и выраженностью эффекта как в отношении распространенности самого вируса, так и заболеваний, которые он вызывает;
- для точной оценки влияния вакцинации против ВПЧ на здравоохранение в отдельной стране необходимо разработать и внедрить систему мониторинга папилломавирусной инфекции до начала вакцинальной кампании;
- существуют многообещающие данные о возникновении популяционного иммунитета при вакцинации только лиц женского пола, а также потенциальные положительные эффекты при включении в программу мужчин. К сожалению, в настоящий момент недостаточно достоверной информации для повсеместного расширения программы в отношении лиц мужского пола.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Опубликовано при поддержке компании MSD.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B. V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.»/«Квинтайлс ГезмБХ» (Австрия).

М. В. Федосеенко — получение гонораров от компании Sanofi, Pfizer за чтение лекций.

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Д.С. Чемакина

<http://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

М.В. Федосеенко

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Е.А. Вишнёва

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.Р. Селимзянова

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. msfaccess.org [Internet]. Médecins Sans Frontières [Doctors without borders]. Human Papillomavirus Vaccines (HPV) WHO recommendations & general information. 2014. [cited 2017 Jun 13]. Available from: https://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_assets/Vaccines/Docs/VAC_report_ProductCardHPV_ENG_2014.pdf
2. who.int [Internet]. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary [cited 2017 Jun 13]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules
3. Региональные бюро ВОЗ. [WHO regional offices. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.who.int/about/regions/ru/> Ссылка активна на 29.09.2017.
4. Альянс ГАВИ. ВОЗ. [GAVI Alliance. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.euro.who.int/ru/about-us/partners/global-health-partnerships/gavi-alliance>. Ссылка активна на 29.09.2017.
5. gavi.org [Internet]. GAVI: The Vaccine Alliance. Country Hub [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://www.gavi.org/country/>
6. gavi.org [Internet]. GAVI: The Vaccine Alliance. HPV. Countries approved for support 2017 [cited 2017 Aug 9]. Available from: <http://www.gavi.org/results/countries-approved-for-support/>
7. Franceschi S, Chantal Umulisa M, Tshomo U, et al. Urine testing to monitor the impact of HPV vaccination in Bhutan and Rwanda. *Int J Cancer*. 2016;139(3):518–526. doi: 10.1002/ijc.30092.
8. Ngabo F, Franceschi S, Baussano I, et al. Human papillomavirus infection in Rwanda at the moment of implementation of a national HPV vaccination programme. *BMC Infect Dis*. 2016;16:225. doi: 10.1186/s12879-016-1539-6.
9. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)*. *Human Papillomavirus and Related Diseases in Rwanda* [Internet]. Summary Report 27 July 2017 [cited 2017 Oct 9]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/RWA.pdf>
10. UNICEF Supply Division. Human Papillomavirus Vaccine Supply & Demand Update. 2015 [Internet]. [cited 2017 Aug 10]. Available from: [https://www.unicef.org/supply/files/Human_Papillomavirus_Vaccine\(HPV\)_Supply_and_Demand_Update_-_July_2015.pdf](https://www.unicef.org/supply/files/Human_Papillomavirus_Vaccine(HPV)_Supply_and_Demand_Update_-_July_2015.pdf)
11. nci.nih.gov [Internet]. President's cancer panel annual report. Part 4. Increasing global HPV vaccination*. 2013 [cited 2017 Aug 10]. Available from: <https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pcp/annualreports/hpv/Part4.htm#ref16>
12. paho.org [Internet]. About the Pan American Health Organization (PAHO) [cited 2017 Aug 10]. Available from: <http://www.paho.org/>

http://index.php?option=com_content&view=article&id=91&Itemid=220&lang=en

13. Smith LM, Strumpf EC, Kaufman JS, et al. The early benefits of human papillomavirus vaccination on cervical dysplasia and anogenital warts. *Pediatrics*. 2015;135(5):E1131–E1140. doi: 10.1542/peds.2014-2961.

14. Kim J, Bell C, Sun MG, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *CMAJ*. 2016;188(12):E281–E288. doi: 10.1503/cmaj.151528.

15. Ogilvie GS, Naus M, Money DM, et al. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: an ecological analysis. *Int J Cancer*. 2015;137(8):1931–1937. doi: 10.1002/ijc.29508.

16. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2013;208(3):385–393. doi: 10.1093/infdis/jit192.

17. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States 2008–2012. *Vaccine*. 2015;33(13):1608–1613. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.084.

18. Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*. 2012;31(1):109–113. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.092.

19. Hariri S, Unger ER, Powell SE, et al. The HPV vaccine impact monitoring project (HPV-IMPACT): assessing early evidence of vaccination impact on HPV-associated cervical cancer precursor lesions. *Cancer Causes Control*. 2012;23(2):281–288. doi: 10.1007/s10552-011-9877-6.

20. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)*. *Human Papillomavirus and Related Diseases in Libya* [Internet]. Summary Report 27 July 2017 [cited 2017 Oct 9]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/LBY.pdf>.

21. Ben Khaïal F, Bodalal Z, Elramli A, et al. Cervical cancer in north-eastern Libya: 2000–2008. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(6):523–526. doi: 10.3109/01443615.2014.914478.

22. Hussein WM, Anwar WA, Attaleb M, et al. A review of the infection-associated cancers in North African countries. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:35. doi: 10.1186/s13027-016-0083-8.

23. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Bahrain* [Internet]. Summary Report 27 July 2017 [cited 2017 Oct 9]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/BHR.pdf>
24. Hajjaj AA, Senok AC, Al-Mahmeed AE, et al. Human papillomavirus infection among women attending health facilities in the Kingdom of Bahrain. *Saudi Med J*. 2006;27(4):487–491.
25. Moosa K, Alsayyad AS, Quint W, et al. An epidemiological study assessing the prevalence of human papillomavirus types in women in the Kingdom of Bahrain. *BMC Cancer*. 2014;14:905. doi: 10.1186/1471-2407-14-905.
26. Bhatia R, Kavanagh K, Cubie HA, et al. Use of HPV testing for cervical screening in vaccinated women: Insights from the SHEVa (Scottish HPV Prevalence in Vaccinated Women) study. *Int J Cancer*. 2016;138(12):2922–2931. doi: 10.1002/ijc.30030.
27. Mesher D, Panwar K, Thomas SL, et al. Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009915. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009915.
28. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1824–1830. doi: 10.1038/bjc.2014.479.
29. Canvin M, Sinka K, Hughes G, Mesher D. Decline in genital warts diagnoses among young women and young men since the introduction of the bivalent HPV (16/18) vaccination programme in England: an ecological analysis. *Sex Transm Infect*. 2017;93(2):125–128. doi: 10.1136/sextrans-2016-052626.
30. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/ijc.31231.
31. Tshomo U, Franceschi S, Dorji D, et al. Human papillomavirus infection in Bhutan at the moment of implementation of a national HPV vaccination programme. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):408. doi: 10.1186/1471-2334-14-408.
32. Osborne SL, Tabrizi SN, Brotherton JML, et al. Assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women following the introduction of a national vaccination program. *Vaccine*. 2015;33(1):201–208. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.045.
33. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032. doi: 10.1136/bmj.f2032.
34. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, 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;63(4):519–527. doi: 10.1093/cid/ciw354.
35. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227.
36. Chow EP, Machalek DA, Tabrizi SN, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):68–77. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30116-5.
37. Machalek DA, Chow EP, Garland SM, et al. Human papillomavirus prevalence in unvaccinated heterosexual males following a National Female Vaccination Program. *J Infect Dis*. 2016;215(2):202–208. doi: 10.1093/infdis/jiw530.