

Position Statement Vaccino anti-HPV: prove di efficacia, profilo di sicurezza e copertura vaccinale in Italia

Luglio 2018



Vaccino anti-HPV: prove di efficacia, profilo di sicurezza e copertura vaccinale in Italia

Fondazione GIMBE*

Il virus del papilloma umano – *human papilloma virus* (HPV) – è un agente patogeno a trasmissione sessuale che causa malattie genitali, anali e orofaringee sia nelle donne che negli uomini. L'infezione virale cronica da genotipi (o "tipi") HPV ad alto rischio è la causa di oltre il 90% dei carcinomi della cervice uterina: i genotipi HPV ad alto rischio 16 e 18 ne causano circa il 70% e i genotipi 31, 33, 45, 52 e 58 un ulteriore 20%. I tipi di HPV 16 e 18 sono anche la causa del 90% circa dei carcinomi anali e di una rilevante percentuale di carcinomi orofaringei, della vulva, della vagina e del pene. I genotipi 6 e 11 causano circa il 90% delle verruche anogenitali.

In Italia, secondo quanto riportato dal Ministero della Salute¹, il carcinoma della cervice uterina colpisce ogni anno circa 3.500 donne causando 1.000 decessi. Rappresenta il 9° tumore per frequenza nel genere femminile (2%) e oltre 60.000 donne hanno una pregressa diagnosi di carcinoma cervicale². Sebbene l'incidenza di questa neoplasia sia in diminuzione, rappresenta ancora un rilevante problema di sanità pubblica, soprattutto nelle aree geografiche dove lo screening è inadeguato e nella popolazione immigrata. Uno studio recente, seppur limitato all'assistenza ospedaliera, dimostra che le patologie HPV-correlate hanno un notevole impatto sul SSN³. Infatti, il carcinoma della cervice uterina e le neoplasie epiteliali cervicali severe – *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN3) – determinano il 40% delle ospedalizzazioni (tasso di ospedalizzazione rispettivamente 15,6 e 17,6 per 100.000); a seguire i carcinomi del distretto testa collo e del cavo oro-faringeo con il 24,5% dei casi (tasso di ospedalizzazione 16/100.000 nei maschi e 3,9/100.000 nelle femmine); quindi verruche genitali con il 17,3% dei casi (tasso di ospedalizzazione 7,5/100.000 negli uomini e 8,52/100.000 nelle donne), quindi carcinoma anale (8,1%), genitourinario (7,7%) e del pene (2,2%).

Anche se negli ultimi vent'anni, grazie ai programmi di screening, la mortalità per carcinoma della cervice si è drasticamente ridotta, la vaccinazione anti-HPV può contribuire a ridurre ulteriormente l'impatto. Infatti, l'eziologia infettiva del carcinoma della cervice uterina consente di adottare una strategia preventiva non utilizzabile per nessun tumore, grazie a tre diversi vaccini (bivalente, quadrivalente e 9-valente) che contribuiscono a prevenire le patologie HPV-correlate. In ogni caso, il vaccino anti-HPV non sostituisce lo screening per il carcinoma della cervice uterina, previsto in Italia per le donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni.

Il presente Position Statement ha l'obiettivo di valutare prove di efficacia della vaccinazione anti-HPV su tutte le patologie HPV-correlate e le popolazioni specifiche, i dati sulla sicurezza dei vaccini e lo status della copertura vaccinale in Italia.

1. RAZIONALE

Donne. I vaccini anti-HPV forniscono un beneficio diretto alle donne, che vengono protette in maniera sicura dai carcinomi HPV-correlati; in particolare, l'efficacia della vaccinazione è ben documentata per il carcinoma della cervice uterina. I tipi di HPV 16 e 18, contenuti in tutti e tre i vaccini, causano circa il 70% dei carcinomi della cervice e i tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58, contenuti nel vaccino 9-valente, ne provocano un ulteriore 20%. I tipi di HPV 16 e 18 causano inoltre circa il 90% dei carcinomi anali e una percentuale rilevante di carcinomi vaginali, vulvari e orofaringei. I vaccini anti-HPV quadrivalente e 9-valente proteggono anche contro le verruche anogenitali (90% delle quali provocate dai tipi di HPV 6 e 11) che, seppure benigne, si associano spesso a morbilità fisica e psicologica e hanno un'elevata percentuale di fallimento terapeutico.

Vari studi hanno delineato anche la costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV per la fascia di età raccomandata⁴⁻⁸. Se l'intera popolazione di ragazze di 12 anni negli Stati Uniti fosse vaccinata si eviterebbero ogni anno oltre 200.000 infezioni da HPV, 100.000 test citologici della cervice con anomalie e 3.300 casi di carcinoma². Nei setting con elevata copertura vaccinale nelle donne l'immunità negli uomini di età simile è documentata come dalla riduzione delle verruche genitali⁹. In Italia, uno studio di

Citazione. Fondazione GIMBE. Vaccino anti-HPV: prove di efficacia, profilo di sicurezza e copertura vaccinale in Italia. Evidence 2018;10(7): e1000184.

Pubblicato 9 luglio 2018

Copyright. © 2018 Fondazione GIMBE. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

*E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

simulazione che ha valutato l'impatto delle politiche vaccinali anti-HPV ha dimostrato che, ai tassi di copertura delle donne vaccinate nel 2012, la prevenzione primaria può ridurre del 44% circa dei condilomi, del 40% le lesioni pre-cancerose e di oltre il 50% i casi di carcinoma della cervice uterina e delle morti correlate¹⁰.

Uomini. La vaccinazione anti-HPV fornisce un beneficio diretto agli uomini proteggendoli dai carcinomi conseguenti all'infezione cronica da HPV: in particolare i tipi 16 e 18 causano circa il 90% dei carcinomi anali e una percentuale rilevante di tumori orofaringei e del pene. Il vaccino 9-valente o quadrivalente proteggono inoltre contro le verruche anogenitali, provocate nel 90% dei casi dai tipi di HPV 6 e 11. Complessivamente, l'incidenza di neoplasie e lesioni pre-cancerose HPV-correlate negli uomini è inferiore a quella del carcinoma della cervice uterina nelle donne. Tuttavia, nonostante il minor beneficio diretto della vaccinazione anti-HPV negli uomini, quello complessivo supera i potenziali rischi se si considerano l'immunità di gregge e la documentata sicurezza dei vaccini anti-HPV.

Vari studi di simulazione hanno suggerito che la vaccinazione universale (sia donne che uomini) è più efficace per ridurre infezioni e malattie HPV-correlate rispetto a quella delle sole donne, anche se la vaccinazione negli uomini risulta meno costo-efficace di quella delle donne¹¹⁻¹⁷. In ogni caso, le analisi di costo-efficacia negli uomini sono limitate dall'incertezza su numerose variabili confondenti che influenzano l'efficacia della vaccinazione: efficacia e durata della protezione, copertura vaccinale nelle donne, effetti dell'immunità di gregge, outcome misurati, effetti delle patologie HPV-correlate sulla qualità della vita¹⁸. Ad esempio, la costo-efficacia della vaccinazione degli uomini è maggiore in contesti con bassi livelli di copertura vaccinale femminile per la minore immunità di gregge. Tuttavia, anche se la copertura vaccinale nelle donne fosse sufficientemente elevata da fornire protezione agli uomini, questo avrebbe un effetto minimo sui maschi omosessuali, nei quali l'incidenza di tumori anali e lesioni pre-cancerose HPV-correlate è molto più elevata rispetto agli eterosessuali. In ogni caso, dagli studi di costo-efficacia emerge che nei contesti con risorse limitate, queste devono essere destinate principalmente alla vaccinazione anti-HPV delle giovani donne, intervento di maggior efficacia e costo-efficacia.

In Italia, si stima una spesa complessiva delle patologie HPV-correlate di circa € 528 milioni, di cui attribuibili a patologie dell'uomo circa € 211 milioni. La vaccinazione anti-HPV potrebbe determinare un risparmio complessivo di circa € 70 milioni/anno¹⁹.

2. SOMMINISTRAZIONE

2.1. Scelta del vaccino, indicazioni e fasce di età

Sono stati sviluppati tre diversi vaccini che proteggono da differenti tipi di HPV, di cui solo i primi due disponibili

in Italia:

- Vaccino bivalente: protegge contro i tipi di HPV 16 e 18.
- Vaccino quadrivalente: protegge contro i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18.
- Vaccino 9-valente: oltre ai tipi di HPV del vaccino quadrivalente (6, 11, 16 e 18) protegge anche dai tipi 31, 33, 45, 52, e 58.

Questi vaccini sono efficaci solo nel prevenire l'infezione da HPV e le patologie correlate, mentre i vaccini terapeutici per indurre la regressione di lesioni HPV-correlate sono in via di sviluppo ma non ancora disponibili²⁰. Se costo e disponibilità non rappresentano un problema, è raccomandato il vaccino 9-valente che fornisce una copertura più ampia per i tipi di HPV proteggendo contro un ulteriore 10% di carcinomi della cervice. Tuttavia, non è ancora chiaro se la maggiore copertura vaccinale fornita dal 9-valente sia efficace nel ridurre l'incidenza dei tumori maschili, mentre riduce indirettamente quella del carcinoma della cervice, grazie all'immunità di gregge.

In generale, quando possibile dovrebbe essere utilizzata la stessa formulazione per completare il ciclo vaccinale; tuttavia, se la formulazione di vaccino utilizzata per la prima dose non è nota o non è disponibile o se il vaccino 9-valente è stato appena introdotto in prontuario, il ciclo vaccinale può essere completato utilizzando una differente formulazione²⁴. La ri-vaccinazione con il vaccino 9-valente comporta verosimilmente un beneficio marginale per chi ha già completato il ciclo vaccinale con un altro vaccino anti-HPV.

In Italia sino al 21 febbraio 2017 erano disponibili solo due vaccini anti-HPV: il vaccino bivalente, che protegge dai tipi 16 e 18, e il vaccino quadrivalente che amplia la protezione contro i tipi 6 e 11. A partire da quella data è disponibile anche il vaccino 9-valente che protegge dai tipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, e 58. La campagna nazionale di vaccinazione anti-HPV è indirizzata a femmine e maschi preferibilmente intorno agli 11-12 anni di età, prima dell'inizio dell'attività sessuale. La vaccinazione a questa età consente infatti di prevenire, nella quasi totalità dei casi, l'insorgenza di un'infezione persistente dei tipi 16 e 18, causa di oltre il 70% dei carcinomi della cervice uterina. La vaccinazione anti-HPV è offerta attivamente alle adolescenti nel dodicesimo anno di vita in tutte le Regioni italiane dal 2007/2008, a carico del SSN. Alcune Regioni hanno esteso, come prestazione extra-LEA, l'offerta vaccinale a ragazze di altre fasce di età se non vaccinate quando raccomandato. Emilia-Romagna e Friuli Venezia Giulia hanno offerto il vaccino anche a maschi e femmine HIV-positivi. Sicilia, Puglia, Molise hanno esteso la vaccinazione HPV ai maschi nel dodicesimo anno di vita nel 2015, mentre Liguria, Friuli Venezia Giulia e Veneto nel corso del 2016.

Nel nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019²¹ – approvato con Intesa Stato-Regio-

ni il 19 gennaio 2017 – tutte le vaccinazioni incluse nel calendario nazionale sono state inserite nei nuovi LEA e la Legge di Bilancio 2016 ha previsto un finanziamento di € 75 milioni per il concorso al rimborso alle Regioni dei vaccini compresi nel PNPV 2017-2019. Il Ministero della Salute, tenuto conto delle richieste formulate da Regioni e Province Autonome, ha ridefinito la tempistica di introduzione dell'offerta attiva e gli obiettivi di copertura delle nuove vaccinazioni, così da consentire di adottare gli opportuni interventi di tipo logistico-organizzativo, necessari a garantire un'offerta efficace ed efficiente per raggiungere gli obiettivi di copertura vaccinale. In particolare, rispetto alla vaccinazione anti-HPV le disposizioni ministeriali prevedono l'introduzione della vaccinazione anti-HPV per i maschi undicenni con inizio della chiamata attiva per la coorte del 2006 ed entro il 2018 – con date concertate da ciascuna Regione e Provincia autonoma il completamento della vaccinazione anti-HPV dei maschi undicenni per la coorte del 2007 e l'eventuale completamento a recupero della coorte dei nati nel 2006.

Tale policy vaccinale è in linea con quella dell'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) che raccomanda la vaccinazione routinaria anti-HPV in tutta la popolazione²²⁻²⁵:

- Donne: la vaccinazione anti-HPV è raccomandata tra gli 11 e i 12 anni e può essere somministrata a partire dai 9 anni; la vaccinazione di recupero (*catch-up*) è raccomandata per le donne di età compresa tra 13 e 26 anni che non sono state precedentemente vaccinate o che non hanno completato il ciclo vaccinale.
- Uomini: la vaccinazione anti-HPV è raccomandata tra gli 11 e i 12 anni e può essere somministrata a partire dai 9 anni; la vaccinazione di recupero è raccomandata per gli uomini di età compresa tra 13 e 21 anni che non sono stati precedentemente vaccinati o che non hanno completato il ciclo vaccinale. Nei maschi di età compresa tra 22 e 26 anni, la vaccinazione di recupero è raccomandata negli omosessuali o in soggetti immunocompromessi, inclusi quelli HIV positivi.

La vaccinazione di recupero routinaria anti-HPV non è raccomandata nei soggetti di età ≥ 26 anni perché con l'età aumenta la probabilità di una precedente esposizione ai tipi di HPV presenti nei vaccini, riducendo il potenziale beneficio individuale e la costo-efficacia della vaccinazione. Tuttavia, alcuni soggetti in questo range di età (es. persone sessualmente non attive o con partner unico), hanno un rischio di pregressa esposizione al virus HPV molto bassa; di conseguenza è opportuno offrire loro la vaccinazione, se si ritiene che possano avere una futura esposizione all'HPV. Infatti, alcuni studi hanno suggerito che la vaccinazione anti-HPV è immunogenica, efficace e sicura anche nelle donne anziane²⁶⁻²⁹.

Queste raccomandazioni sono in linea anche con quelle di altre società scientifiche internazionali: Ameri-

can Academy of Pediatrics, American Academy of Family Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Cancer Society, International Papillomavirus Society³⁰⁻³⁴. Inoltre, vi è ampia coerenza con le raccomandazioni della linea guida sulla prevenzione del carcinoma della cervice per i paesi ad elevato reddito dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO)³⁵. Invece, le raccomandazioni di altre organizzazioni per i paesi con risorse limitate sono parzialmente differenti: secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il target primario dei programmi di vaccinazione anti-HPV sono le donne tra 9 e 14 anni; i programmi di salute pubblica locali dovrebbero raccomandare la vaccinazione delle donne di età superiore solo se questo è sostenibile e costo-efficace e non sottrae risorse alla vaccinazione della popolazione target primaria o allo screening per il carcinoma della cervice³⁶. Le raccomandazioni ASCO nei paesi a risorse limitate sono analoghe³⁵.

2.2. Timing

Nel range di età raccomandato il timing ideale per la vaccinazione è precedente al primo rapporto sessuale, perché i trial clinici sull'efficacia del vaccino anti-HPV in uomini e donne suggeriscono che l'immunizzazione è più efficace tra gli individui che non sono mai stati infettati (HPV-naive). Le persone sessualmente attive dovrebbero essere vaccinate secondo le raccomandazioni età-specifiche, tenendo conto che il risultato anomalo di un Pap-test, una storia di verruche genitali o di infezione da HPV non rappresentano controindicazioni alla vaccinazione anti-HPV²² che, tuttavia, risulta meno efficace nei soggetti già infettati con uno o più tipi di HPV nel vaccino.

2.3. Modalità di somministrazione

La somministrazione del vaccino anti-HPV viene effettuata per via intramuscolare (sul braccio) con schedule a 2 o 3 dosi in relazione alla tipologia di vaccino e dell'età, con le tempistiche previste dal calendario vaccinale del PNPV 2017-2019 e con le modalità già specificate nella Circolare del Ministero della Salute del 24 aprile 2014³⁷.

Vaccino bivalente

- Soggetti di età compresa tra 9 e 14 anni: una dose al mese 0 e una al mese 6; la seconda dose deve essere somministrata non prima del mese 5 e non dopo il mese 7 dalla prima dose.
- Soggetti di età ≥ 15 anni: una dose al mese 0, una al mese 1 e una al mese 6; la seconda dose deve essere somministrata tra 1 e 2,5 mesi dalla prima dose, la terza dose da 5 a 12 mesi dopo la prima dose.

Vaccino quadrivalente

- Soggetti di età compresa tra 9 e 13 anni: una dose al mese 0 e una al mese 6; se la seconda dose di vaccino viene somministrata prima di 6 mesi dalla prima dose, è

raccomandata la somministrazione di una terza dose, in accordo alla schedule a 3 dosi (0, 2, 6 mesi). Infatti, il vaccino quadrivalente può essere somministrato anche con una schedule a 3 dosi (0, 2, 6 mesi): la seconda dose ad almeno 1 mese dalla prima e la terza dose almeno 3 mesi dalla seconda; le tre dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

- Soggetti di età ≥ 14 anni: una dose al mese 0, una al mese 2 e una al mese 6; la seconda dose ad almeno 1 mese dalla prima e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda; le tre dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

Il PNPV 2017-2019 raccomanda anche di:

- Offrire il vaccino anti-HPV con tre dosi anche a coorti precedenti di ragazze adolescenti non vaccinate nel recente passato.
- Vaccinare le donne di 25 anni con vaccino anti-HPV, utilizzando l'invito per il primo screening per il carcinoma della cervice uterina.
- Effettuare la vaccinazione anti-HPV nei maschi omosessuali.

Dose mancante. I pazienti spesso non seguono il follow-up del programma di immunizzazione³⁸. Se il ciclo vaccinale viene interrotto per un certo periodo di tempo, può essere ripreso senza necessità di ricominciare dalla prima somministrazione.

Istruzioni post-vaccinazione. Si raccomanda un periodo di 15 minuti in posizione seduta o supina dopo l'inoculazione del vaccino HPV per ridurre il potenziale rischio di sincope e di lesioni correlate tipico di tutti i vaccini²³.

Test diagnostici pre e post-vaccinazione. La vaccinazione anti-HPV può essere somministrata senza alcuna valutazione preliminare. In particolare, prima della vaccinazione non sono raccomandati i test sierologici o dell'HPV-DNA²³ né il test di gravidanza. Analogamente, non ci sono evidenze che la valutazione dei titoli anticorpali post-vaccinazione sia utile a determinare l'avvenuta immunità contro l'infezione da HPV.

Aspetti operativi. La circolare del Ministero della Salute del 9 marzo 2017 ha fornito tutti gli aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo calendario vaccinale³⁹.

2.4. Sottogruppi specifici

Considerato che il PNPV 2017-2019 non fornisce raccomandazioni per sottogruppi specifici di popolazione, le raccomandazioni del presente Position Statement derivano dall'analisi della letteratura internazionale.

Soggetti immunocompromessi. Considerato che questi soggetti hanno un rischio elevato di sviluppare una patologia HPV-correlata^{40,41}, l'ACIP raccomanda la vaccinazio-

ne anti-HPV con una schedule a tre dosi (mese 0, mese 1 o 2 e mese 6) fino ai 26 anni per tutti i pazienti immunocompromessi non vaccinati. Le condizioni che giustificano tale programma di immunizzazione includono deficienze anticorpali B-linfocitarie, difetti completi o parziali ai linfociti T, infezione da HIV con CD4 < 200 cellule/microL, neoplasie maligne, trapianti, malattie autoimmuni e terapia immunosoppressiva. Questo programma vaccinale è raccomandato anche dallo *Strategic Advisory Group of Experts on Immunizations* (SAGE) dell'OMS⁴². In altri paesi è raccomandato il ciclo a 2 dosi perché sebbene i primi studi sull'efficacia del vaccino anti-HPV hanno valutato un programma di immunizzazione a tre dosi, quelli successivi hanno rilevato che due dosi di vaccino nei soggetti giovani hanno un'immunogenicità simile⁴³⁻⁴⁷.

Anche se mancano dati diretti sull'efficacia della vaccinazione anti-HPV nei pazienti immunocompromessi, studi sul vaccino quadrivalente anti-HPV in uomini adulti con HIV⁴⁸, donne con HIV dai 16 ai 23 anni^{49,50} e ragazzi e ragazze con HIV tra i 7 e i 12 anni⁵¹ suggeriscono che in queste popolazioni è sia immunogenico sia sicuro. Sono in corso studi su altre popolazioni di soggetti immunocompromessi.

Considerato che la somministrazione contemporanea del vaccino anti-HPV con altri vaccini non sembra influenzare negativamente la risposta immunitaria né al vaccino anti-HPV né al vaccino concomitante^{52,53}, il vaccino anti-HPV può essere somministrato in sicurezza insieme agli altri vaccini indicati per l'età, in differenti siti di iniezione.

Gravidanza e allattamento. La vaccinazione anti-HPV in gravidanza non è raccomandata a causa di limitate informazioni sulla sicurezza; tuttavia, i dati relativi a donne vaccinate inconsapevoli del loro status di gravidanza sono in crescita e rassicuranti. Di conseguenza, se una donna scopre di essere incinta dopo aver iniziato il ciclo vaccinale, può essere rassicurata sul fatto che il vaccino anti-HPV non aumenta il rischio di eventi avversi sugli esiti della gravidanza. Tuttavia, il completamento del ciclo dovrebbe essere posticipato a dopo il parto. Le donne che allattano possono essere vaccinate, perché il vaccino anti-HPV non ha effetti negativi sulla sicurezza dell'allattamento al seno del bambino.

Patologie HPV-correlate preesistenti. Una storia clinica di verruche genitali, un risultato positivo al test HPV o un'anomalia citologica di cervice, vagina, vulva o ano indicano una precedente infezione da HPV, ma non necessariamente con i tipi di HPV inclusi nei vaccini. Pertanto, nei range di età definiti la vaccinazione è comunque raccomandata anche in presenza di una pregressa infezione da HPV^{22,23}. Ovviamente, la vaccinazione non avrà alcun effetto terapeutico sull'infezione da HPV preesistente o sulla patologia HPV-correlata.

3. IMMUNOGENICITÀ

La vaccinazione con i vaccini 9-valente, quadrivalente e bivalente determina eccellenti risposte anticorpali con tassi di sierconversione dal 93% al 100% nelle donne e del 99-100% negli uomini⁵⁴⁻⁵⁸, con titoli anticorpali generalmente più elevati nei giovani. Sebbene non sia stata definita una soglia minima per la protezione, è dimostrato che la sierconversione da esposizione precedente riduce il rischio di infezione da HPV con lo stesso tipo di HPV^{59,60}. Questo suggerisce che i titoli anticorpali risultanti da un'infezione naturale da HPV, di un ordine di grandezza inferiore a quelli indotti dal vaccino anti-HPV, forniscono un certo livello di protezione nei confronti della reinfezione con lo stesso tipo di HPV.

Poiché gli studi iniziali sull'efficacia erano limitati a donne sessualmente attive di età ≥ 15 anni, quelli immunologici condotti su donne più giovani e su maschi dimostrano sicurezza e immunogenicità, supportando l'uso di vaccino in queste popolazioni. Con ciascuno dei tre vaccini, la media geometrica dei titoli anticorpali – *geometric mean titers* (GMT) – degli anticorpi post-vaccinazione tra le femmine di età compresa tra i 9 e i 15 anni era generalmente il doppio rispetto a quella delle donne di età compresa tra i 16 e i 26 anni per tutti i tipi di HPV^{56,61-65}. Analogamente, il GMT degli anticorpi post-vaccinazione tra i maschi di età compresa tra 9 e 26 anni era almeno comparabile a quello delle donne di età compresa tra 16 e 26 anni^{56-58,62}.

In un confronto testa a testa dell'immunogenicità dei vaccini anti-HPV quadrivalenti e bivalenti nelle femmine di età compresa tra i 18 e i 45 anni, l'immunizzazione con il vaccino bivalente ha indotto, rispetto al quadrivalente, GMT degli anticorpi neutralizzanti da 2,3 a 4,8 volte più elevati per il tipo di HPV 16 e da 6,8 a 9,1 volte più elevati per il tipo di HPV 18 nei soggetti di tutte le età⁶⁶. Tuttavia, non è noto se l'induzione dei titoli sierici più elevati possa avere un impatto sul grado e la durata della protezione per i tipi 16 e 18 di HPV.

4. PROVE DI EFFICACIA

4.1. Malattie della cervice, della vagina e della vulva

La vaccinazione anti-HPV è efficace nel prevenire le patologie della cervice, inclusa la neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN2 o CIN3) e l'adenocarcinoma in situ (AIS). Le prove di efficacia derivano da grandi trial controllati e randomizzati sui vaccini quadrivalente, 9-valente e bivalente e sono supportate ulteriormente da dati di popolazione in aree dove è stata riportata una diminuzione dell'incidenza delle patologie della cervice a seguito di un'ampia campagna vaccinale anti-HPV. Inoltre, i vaccini HPV quadrivalente e 9-valente riducono l'incidenza della neoplasia intraepiteliale vaginale – *vaginalintraepithelial neoplasia* (VaIN) – e della neoplasia intraepiteliale vulvare – *vulvarintraepithelial neoplasia* (VIN).

Nei grandi studi registrativi, lo status basale relativo all'infezione da HPV è stato determinato con test sierologici e analisi del DNA in campioni della cervice. L'efficacia nella popolazione generale è stata sempre inferiore rispetto a quella della popolazione HPV-naive, perché molte partecipanti ai trial erano già sessualmente attive e già infette con i tipi di HPV del vaccino. Questo dimostra l'importanza di somministrare la vaccinazione prima dell'inizio dell'attività sessuale al fine di massimizzarne l'efficacia.

Tutti gli studi registrativi e la maggior parte degli studi osservazionali sulla vaccinazione anti-HPV, sotto riportati, descrivono i risultati della somministrazione di tre dosi di vaccini.

Vaccino bivalente. Due studi randomizzati di grandi dimensioni hanno confrontato il vaccino anti-HPV bivalente vs placebo o vs un vaccino di confronto in donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni^{67,68}. L'efficacia del vaccino era maggiore nelle popolazioni HPV-naive in entrambi gli studi.

Vaccino quadrivalente. Due studi clinici randomizzati in doppio cieco hanno confrontato il vaccino quadrivalente anti-HPV vs placebo in oltre 17.000 donne di età compresa tra i 15 e i 26 anni^{61,69}. Dopo 3 anni l'efficacia del vaccino quadrivalente anti-HPV per la prevenzione di CIN2 o di una patologia più severa causata dai tipi di HPV contenuti nel vaccino era del 97-100% nelle donne HPV-naive e del 44% nella popolazione generale. L'efficacia nella prevenzione di VIN2 o VIN3 e VaIN2 o VaIN3 era prossima al 100% nella popolazione di pazienti HPV-naive e al 62% nella popolazione generale⁶¹.

Vaccino 9-valente. Un trial controllato randomizzato ha confrontato il vaccino 9-valente con il vaccino quadrivalente in circa 14.000 donne di età compresa tra i 16 e i 26 anni⁷⁰. L'efficacia del vaccino 9-valente per prevenire CIN2 o una patologia più grave, VIN2 o VIN3 e VaIN2 o VaIN3 associati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (non contenuti nel vaccino quadrivalente) era del 97% nella popolazione HPV-naive, mentre nella popolazione generale le lesioni a rischio elevato di cervice, vagina e vulva erano identiche tra le donne che avevano ricevuto il vaccino 9-valente e quelle che avevano ricevuto il quadrivalente. La vaccinazione anti-HPV sembra essere sicura ed efficace nel prevenire successive infezioni e patologie a carico della cervice nelle donne mature, ma il beneficio complessivo è inferiore rispetto alle donne più giovani^{26,27}. In un trial randomizzato condotto su 5.752 donne di età > 25 anni assegnate a ricevere vaccino bivalente o placebo, dopo un follow-up medio di 84 mesi, l'efficacia del vaccino per l'endpoint combinato (prevenzione delle infezioni croniche della cervice a 6 mesi da HPV di tipo 16 o 18 o malattie vaccino-associate, tipo CIN1 o più severe) era complessi-

vamente del 22%^{26,27}. Nelle donne HPV-naive che avevano ricevuto tre dosi di vaccino l'efficacia era del 91%.

Anche i dati raccolti nel real world dimostrano una diminuzione nella prevalenza delle malattie della cervice HPV-correlate dopo l'introduzione dei vaccini anti-HPV nei piani nazionali di vaccinazione⁷¹⁻⁷⁷. In uno studio che ha analizzato i dati del registro dei test citologici della cervice in Australia, dove è stato implementato un programma nazionale con il vaccino quadrivalente a donne di età compresa tra i 12 e i 26 anni, si è registrata una progressiva diminuzione dell'incidenza delle lesioni intraepiteliali squamose di alto grado della cervice tra le ragazze di età ≤ 18 anni nei due anni successivi al programma di vaccinazione, rispetto ai quattro anni precedenti⁷¹. È stata osservata una riduzione delle patologie a carico della cervice anche quando la copertura vaccinale era al di sotto della soglia ottimale. Ad esempio, in uno studio condotto nel New Mexico, negli Stati Uniti, dove la copertura vaccinale variava dal 17% al 40%, l'incidenza di CIN è diminuita in maniera continua tra le donne di età compresa tra i 15 e i 19 anni tra il 2007 e il 2014: in particolare, una riduzione del 10% e del 40% all'anno rispettivamente per CIN2 e CIN3⁷⁷. Sebbene molti di questi studi non colleghino formalmente lo stato di vaccinazione individuale o il tipo di HPV implicato nell'insorgenza della malattia, suggeriscono un'associazione tra la copertura vaccinale e la diminuzione delle patologie HPV-correlate, coerente con l'efficacia osservata nei trial clinici sui vaccini anti-HPV e che potrebbe essere conseguente all'effetto dell'immunità di gregge.

La Cochrane review pubblicata lo scorso 8 maggio⁷⁸ sintetizza le migliori evidenze sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini anti-HPV per le patologie della cervice uterina (box 1).

In ogni caso, è fondamentale rilevare che l'immunizzazione da HPV non è efficace nel trattare l'infezione da HPV, le verruche genitali o il carcinoma intraepiteliale della cervice già presenti, e che il vaccino non protegge dal 100% dei tipi che causano il carcinoma della cervice. Di conseguenza, lo status di vaccinazione anti-HPV non influenza le raccomandazioni per lo screening del carcinoma della cervice, nemmeno per le donne HPV-naive che hanno ricevuto il vaccino 9-valente e che quindi sono protette contro il 90% delle neoplasie della cervice.

4.2. Malattie dell'ano

I dati sull'impatto della vaccinazione anti-HPV sul carcinoma anale intraepiteliale – *analintraepitelial neoplasia* (AIN) – e di altre neoplasie anali sono più limitati rispetto quelli sulle patologie della cervice uterina, ma suggeriscono l'efficacia negli uomini e una possibile efficacia nelle donne. In uno studio ancillare su 602 uomini di età compresa tra i 16 e i 26 anni che avevano rapporti omosessuali derivati da uno studio più grande su vaccino

quadrivalente vs placebo, l'efficacia nella prevenzione dell'AIN secondaria correlata al tipo di vaccino anti-HPV era del 78% tra gli uomini HPV-naive e del 50% nella popolazione generale⁷⁹. Tra le donne, non vi sono differenze di efficacia legata alla prevenzione dell'AIN, ma la vaccinazione bivalente anti-HPV ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di infezioni anali da HPV di tipo16 e 18⁸⁰. Poiché la maggior parte delle neoplasie anali, sia nelle donne sia negli uomini, sono correlate ad HPV di tipo16 e 18, è prevedibile un impatto positivo della vaccinazione sull'AIN e sul rischio di carcinoma anale nelle donne⁸⁰.

4.3. Malattie oro-faringee

I dati relativi all'impatto del vaccino anti-HPV in queste patologie sono limitati agli studi che hanno dimostrato una riduzione delle infezioni del cavo orale da HPV a seguito della vaccinazione^{81,82}. Si stima che l'efficacia del vaccino nella prevenzione delle infezioni da HPV del cavo orale sia del 93%. Non è stato ancora valutato se la vaccinazione anti-HPV sia efficace nel prevenire le neoplasie orofaringee HPV-correlate.

4.4. Verruche anogenitali

Gli studi clinici su donne e uomini hanno dimostrato l'efficacia del vaccino quadrivalente nella prevenzione delle verruche anogenitali (condiloma acuminato), spesso causate da HPV di tipo 6 e 11. Considerato che il vaccino 9-valente ha come target anche questi tipi di HPV la sua efficacia è verosimilmente analoga, mentre quello bivalente non previene le verruche anogenitali. In un grande trial controllato randomizzato condotto su donne di età compresa tra i 16 e i 24 anni, l'efficacia del vaccino quadrivalente nel prevenire il condiloma vaginale e vulvare era del 100% tra le partecipanti HPV-naive e del 70-80% nella popolazione generale⁶¹. Analogamente, un trial controllato randomizzato vs placebo su oltre 4.000 uomini di età compresa tra i 16 e i 26 anni, l'efficacia del vaccino quadrivalente nel prevenire le verruche genitali esterne era del 90% nei partecipanti HPV-naive e del 66% nella popolazione generale⁷⁹.

Anche gli studi osservazionali hanno suggerito che la vaccinazione quadrivalente anti-HPV previene le verruche anogenitali⁸³⁻⁸⁷. Ad esempio, in uno studio su circa 400.000 donne nate tra il 1989 e il 1999 in Danimarca, la vaccinazione quadrivalente era associata ad una consistente riduzione del rischio di verruche anogenitali: dopo un follow-up medio di 3,5 anni si sono verificati 229 casi in 248.403 donne vaccinate rispetto a 2.241 casi tra 151.367 donne non vaccinate⁸⁶. La diminuzione dell'incidenza delle verruche anogenitali è stata temporaneamente associata con la disponibilità del vaccino, sia nelle giovani donne sia negli uomini, anche in altri paesi tra cui Australia^{84,85} e gli Stati Uniti^{87,88}.

Box 1. Efficacia e sicurezza della vaccinazione anti-HPV nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina e delle lesioni pre-cancerose: sintesi della Cochrane review

Background. L'infezione persistente da tipi di papillomavirus umano ad alto rischio (high-risk human papillomaviruses-hrHPV) è associata allo sviluppo di lesioni pre-cancerose della cervice e di carcinoma della cervice. I tipi di HPV 16 e 18 causano circa il 70% dei carcinomi della cervice a livello globale.

Obiettivi. Valutare benefici e rischi della vaccinazione anti-HPV sulle lesioni pre-cancerose della cervice e sull'infezione da HPV di tipo 16 e 18 nelle adolescenti e nelle donne.

Metodi. È stata effettuata una ricerca bibliografica su MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ed Embase (giugno 2017) per reperire evidenze sull'efficacia da trial clinici. Sono stati consultati i registri di trial e i registri dei risultati delle aziende per identificare dati non pubblicati sulla mortalità e gli effetti avversi severi.

Criteri di selezione. Trial controllati randomizzati che arruolavano partecipanti di genere femminile che confrontavano l'efficacia e la sicurezza dei vaccini anti-HPV vs placebo, coadiuvanti del vaccino o altro vaccino di controllo.

Raccolta e analisi dei dati. Sono stati utilizzati il metodo Cochrane e il GRADE per valutare l'affidabilità delle prove di efficacia contro le lesioni cervicali pre-cancerose (neoplasia cervicale intraepiteliale di grado ≥ 2 [CIN2+], neoplasia cervicale intraepiteliale di grado ≥ 3 [CIN3+] e adenocarcinoma in situ [AIS]) e sugli effetti avversi. L'efficacia della vaccinazione è stata valutata in relazione allo status dell'HPV-DNA dei partecipanti arruolati. Gli outcome erano lesioni pre-cancerose associate ai tipi del vaccino HPV e lesioni pre-cancerose indipendenti dal tipo di HPV.

Risultati principali. Sono stati inclusi 26 trial (73.428 partecipanti). 10 trial, con una durata del follow-up da 1,3 a 8 anni, dimostrano l'efficacia dei vaccini contro CIN/AIS. La sicurezza dei vaccini è stata valutata su un periodo da 6 mesi a 7 anni in 23 studi. I trial non erano di dimensioni sufficientemente ampie o con follow-up adeguato per valutare gli outcome sul carcinoma della cervice. 25/26 trial sono stati finanziati dai produttori del vaccino. La maggior parte dei trial inclusi sono stati valutati a basso rischio di bias. Gli studi utilizzavano vaccini monovalenti (n=1), bivalenti (n=18) e quadrivalenti (n=7). La maggior parte delle donne arruolate erano di età < 26 anni. 3 trial hanno reclutato donne di età ≥ 25 anni. Di seguito sono sintetizzati gli effetti dei vaccini nelle partecipanti che hanno avuto ricevuto almeno una immunizzazione.

Efficacia in relazione allo status iniziale di HPV- DNA

- **Soggetti hrHPVnegativi.** Nelle adolescenti e nelle donne di età compresa tra 15 e 26 anni la vaccinazione anti-HPV, rispetto al placebo, è efficace nel ridurre CIN2+, CIN3+, AIS associati ad HPV di tipo 16 e 18. Consistenti evidenze dimostrano che i vaccini riducono i casi di CIN2+ da 164 a 2/10.000 [RR 0.01 (IC 95% da 0 a 0.5)] e di CIN3+ da 70 a 0/10.000 [RR 0.01 (IC 95% da 0.00 a 0.10)]. Evidenze di moderata qualità documentano che i vaccini riducono il rischio di AIS da 9 a 0/10.000 [RR 0.10 (IC 95% da 0.01 a 0.82)]. I vaccini anti-HPV riducono il rischio di CIN2+ da 287 a 106/10.000 [RR 0.37 (IC 9% da 0.25 a 0.55)] con evidenze di elevata qualità e probabilmente riducono le lesioni AIS da 10 a 0/10.000 [RR 0.1 (IC 95% da 0.01 a 0.76)] con evidenze di moderata qualità. L'entità della riduzione di CIN3+ è differente tra il vaccino bivalente [RR 0.08 (IC 95% da 0.03 a 0.23)], con evidenze di elevata qualità e il vaccino quadrivalente [RR 0.54 (IC 95% da 0.36 a 0.82)], con evidenze di moderata qualità. I dati relativi a donne di età superiore non sono disponibili per questo confronto.

- **Soggetti HPV 16/18 negativi.** Nelle donne di età compresa tra 15 e 26 anni i vaccini riducono CIN2+ associate a HPV di tipo 16 e 18 da 113 a 6/10.000 [RR 0.05 (IC 95% da 0.03 a 0.10)]. Nelle donne di età ≥ 24 anni la riduzione di rischio assoluta e relativa di queste lesioni è inferiore (da 45 a 14/10.000) [RR 0.30 (IC 95% da 0.11 a 0.81)], con evidenze di moderata qualità. I vaccini anti-HPV riducono il rischio di CIN3+ e AIS associati a HPV di tipo 16 e 18 nelle donne più giovani [rispettivamente RR 0.05 (IC 95% da 0.02 a 0.14), con evidenze di elevata qualità e RR 0.09 (IC 95% da 0.01 a 0.72), con evidenze di moderata qualità]. Nessun trial ha valutato questo outcome in donne più anziane. I vaccini riducono CIN2+ da 231 a 95/10.000 [RR 0.41 (IC 95% da 0.32 a 0.52)] nelle donne più giovani. Non sono riportati dati su lesioni più severe.

- **Outcome indipendenti dallo status di HPV-DNA.** Nelle donne più giovani i vaccini anti-HPV riducono il rischio di CIN2+ associato a HPV di tipo 16 e 18 da 341 a 157/10.000 [RR 0.46 (IC 95% da 0.37 a 0.57)], con evidenze di elevata qualità. Analoghe riduzioni di rischio sono state osservate per CIN3+ associato a HPV di tipo 16 e 18 con evidenze di elevata qualità. Il numero di donne con AIS associato a HPV di tipo 16 e 18 si riduce da 14 a 5/10.000 con i vaccini anti-HPV (evidenze di elevata qualità). I vaccini riducono CIN2+ da 559 a 391/10.000 [RR 0.70 (IC 95% da 0.58 a 0.85)], con evidenze di elevata qualità e AIS da 17 a 5/10.000 [RR 0.32 (IC 95% da 0.15 a 0.67)], con evidenze di elevata qualità. La riduzione di CIN3+ varia in relazione al tipo di vaccino [bivalente: RR 0.55 (IC 95% da 0.43 a 0.71); quadrivalente: RR 0.81 (IC 95% da 0.69 a 0.96)]. Nelle donne vaccinate ad un'età compresa tra 24 e 45 anni evidenze di moderata qualità dimostrano che il rischio di CIN2+ associato a HPV di tipo 16 e 18 e di CIN2+ è simile per le donne vaccinate e quelle non vaccinate [rispettivamente RR 0.74 (IC 95% da 0.52 a 1.05) e RR 1.04 (IC 95% da 0.83 a 1.30) r]. Per questo gruppo di età non ci sono dati su CIN3+ e AIS.

Box 1. Continua

- **Effetti avversi.** Il rischio di effetti avversi severi è simile tra gruppo di intervento e gruppo di confronto nelle donne di tutte le età [669 vs 656/10.000, RR 0.98 (IC 95% da 0.92 a 1.05) con evidenze di elevata qualità]. La mortalità era di 11/10.000 nei gruppi di controllo vs 14/10.000 (9 a 22) nei gruppi del vaccino anti-HPV [RR 1.29 (IC 95% da 0.85 a 1.98), con evidenze di bassa qualità. Il numero di decessi era generalmente basso ma è più elevato nelle donne più anziane. Non è stato evidenziato un pattern per la causa o il timing dei decessi.

- **Outcome in gravidanza.** Tra le donne che sono rimaste gravide durante i trial non è stato rilevato un aumento del rischio di aborto spontaneo [1.618 vs 1.424/10.000, RR 0.88 (IC 95% da 0.68 a 1.14), con evidenze di elevata qualità] o di parto pre-termine [931 vs 838/10.000, RR 0.90 (IC 95% da 0.80 a 1.02), con evidenze di elevata qualità]. Gli effetti su anomalie congenite e feti nati morti sono incerti [rispettivamente RR 1.22 (IC 95% da 0.88 a 1.69), con evidenze di moderata qualità e RR 1.12 (IC 95% da 0.68 a 1.83), con evidenze di moderata qualità].

Conclusioni. Evidenze di elevata qualità mostrano che i vaccini anti-HPV sono efficaci nel prevenire lesioni cervicali precancerose nelle adolescenti e nelle giovani donne di età compresa tra 15 e 26 anni. L'efficacia è maggiore per le lesioni associate a HPV di tipo 16 e 18 rispetto alle lesioni indipendenti dal tipo di HPV. L'efficacia è maggiore nelle donne con status di DNA negativo per hrHPV o HPV di tipo 16 e 18 al momento dell'arruolamento rispetto a quelle non selezionate per lo status dell'HPV-DNA. Evidenze di qualità moderata mostrano che i vaccini anti-HPV riducono CIN2+ nelle donne più anziane HPV 16/18-negative ma non in quelle con status di HPV-DNA non noto. Non è stato rilevato un rischio aumentato di effetti avversi severi. Nonostante il basso numero dei decessi, questo era più elevato nelle donne più anziane, anche se i decessi non sono stati correlati al vaccino. Non può essere escluso un aumento del rischio di outcome negativi in gravidanza dopo la vaccinazione anti-HPV, anche se il rischio di aborto spontaneo o parto pre-termine sono simili tra i bracci dei trial. È necessario un follow-up di maggiore durata per monitorare gli effetti sul carcinoma della cervice, sull'incidenza degli effetti avversi rari e sugli outcome in gravidanza.

4.5. Altre patologie HPV-correlate

La vaccinazione anti-HPV potrebbe avere un impatto sul tasso della papillomatosi respiratoria ricorrente, tumore benigno della laringe che si osserva nei bambini e che si suppone essere associato all'HPV (di tipo 6 e 11) acquisito durante il passaggio attraverso il canale del parto nella madre infetta. In uno studio australiano l'incidenza di tale patologia si è ridotta da 0,16 a 0,02 casi per 100.000 bambini tra i 5 e i 9 anni a seguito dell'introduzione del programma di vaccinazione nazionale quadrivalente anti-HPV tra le donne⁸⁹. Tutti i casi si sono verificati nella progenie delle donne non vaccinate.

4.6. Durata della protezione

I vaccini anti-HPV hanno mostrato un'eccellente durata di protezione. La protezione continua contro le neoplasie di cervice, vagina e vulva è stata osservata per almeno 10 anni dopo la vaccinazione nelle donne che hanno partecipato agli studi⁹⁰⁻⁹². Sono stati riportati fino a 10 anni dopo la vaccinazione anche livelli anticorpali persistenti e una protezione contro le infezioni da HPV⁹³⁻⁹⁶, anche se non è noto il livello esatto di anticorpi in grado di proteggere contro l'infezione: dai follow-up in corso potranno emergere ulteriori dati.

5. SICUREZZA

Tutti i vaccini utilizzano particelle virus-simili – *virus-like-particles* (VLPs) – che mimano il capsido virale. Le VLPs non contengono materiale genetico e sono prodotte in sistemi biologici con un profilo di sicurezza consolidato⁹⁷.

Tutti i vaccini anti-HPV hanno una sicurezza documentata da grandi trial clinici e molti dati post-registrativi sul vaccino quadrivalente supportano questo profilo di sicurezza. Alla luce dei dati sempre più numerosi sulla sicurezza del vaccino anti-HPV, il *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* dell'OMS ha dichiarato che il profilo rischio-beneficio è favorevole⁹⁸, mettendo in guardia contro le dichiarazioni di danni basate su segnalazioni aneddotiche e senza alcun fondamento biologico o epidemiologico.

5.1. Vaccino bivalente

I dati di grandi trial randomizzati controllati vs placebo dimostrano la sicurezza del vaccino bivalente anti-HPV. Uno studio condotto su oltre 18.000 donne di età compresa tra i 15 e i 25 anni, non ha rilevato differenze negli eventi avversi gravi tra i soggetti vaccinati e quelli trattati con placebo. I dati post-registrativi sono limitati negli Stati Uniti, dove fino al 2015 si usava pressoché esclusivamente il vaccino quadrivalente: sino al settembre 2011 sono state registrate 52 segnalazioni nel *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) relative ad eventi avversi a seguito della somministrazione di vaccino bivalente, di cui il 98% non gravi.

Il PNPV 2017-2019 riporta gli effetti avversi del vaccino bivalente facendo riferimento ai dati dell'OMS (tabella 1)⁹⁹.

5.2. Vaccino quadrivalente

I dati provenienti dagli studi registrativi e dai programmi di sorveglianza dimostrano che il vaccino è sicuro e ben tollerato, fatta eccezione per le reazioni nel sito di inie-

zione. L'evento di sincope post-vaccinazione è da considerarsi come un potenziale effetto avverso grave, sebbene non sia esclusivo della vaccinazione anti-HPV^{100,101}; per questo si raccomanda un periodo di attesa dopo l'iniezione. Negli Stati Uniti è stato segnalato un numero eccessivo di eventi sincopali dopo somministrazione del vaccino quadrivalente nel VAERS¹⁰⁰. Tra i 1.896 eventi sincopali segnalati, il 15% ha provocato una caduta o un infortunio; analogamente, in uno studio sponsorizzato su quasi 190.000 donne che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino, gli accessi al pronto soccorso o le ospedalizzazioni erano maggiori durante il periodo post-vaccinale rispetto ad un successivo periodo di controllo per 10 delle 265 categorie diagnostiche valutate, comprese le infezioni virali, quelle batteriche, cutanee e le anomalie congenite¹⁰². Un comitato indipendente per la sicurezza ha concluso che gli eventi sincopali registrati lo stesso giorno della vaccinazione (OR 6.0, IC 95% 3.9-9.2) e le infezioni cutanee locali entro due settimane dalla vaccinazione (OR 1.8, IC 95% 1.3-2.4) sono gli unici eventi avversi verosimilmente associati alla somministrazione del vaccino. L'incidenza di sincope tra gli adolescenti è comunque aumentata con l'introduzione di altre vaccinazioni di routine (es. vaccino contro il meningococco)^{100,101}.

Nei grandi studi registrativi, il profilo di sicurezza del vaccino quadrivalente è stato valutato in diverse popolazioni femminili in paesi ad alto e a basso reddito^{61,69}. La reazione nel sito di iniezione era l'effetto avverso più comune osservato sia in questi studi, sia negli studi sugli uomini⁷⁹. In una fase successiva, studi osservazionali e programmi di sorveglianza sulle popolazioni vaccinate hanno confermato la sicurezza della vaccinazione quadrivalente. Ad esempio, negli Stati Uniti, la registrazione di effetti avversi nel VAERS sono risultati coerenti ai dati pre-registrativi^{100,103}. Tra giugno 2006 e marzo 2013 sono state distribuite circa 57 milioni di dosi di vaccini quadrivalenti anti-HPV: durante questo periodo il VAERS ha

ricevuto 21.194 segnalazioni di effetti avversi in seguito all'immunizzazione da HPV tra le donne, di cui il 92% non gravi¹⁰³. Tra gli affetti avversi seri i più frequenti erano cefalea, nausea, vomito, affaticamento, vertigini, sincope e debolezza generalizzata. Non vi era aumento del rischio di sindrome di Guillain-Barré rispetto ad altri vaccini in gruppi simili per età¹⁰⁰.

Altri eventi avversi che inizialmente sembravano essere correlati al vaccino non hanno trovato conferma di associazione in studi successivi. Sebbene i tassi di tromboembolismo venoso (TEV) riferiti al VAERS fossero più elevati per il vaccino quadrivalente rispetto ad altri vaccini, dei 31 pazienti con TEV registrati nel 2008, 28 (90%) avevano un fattore di rischio noto (es. uso di contraccettivi orali con estrogeni, storia familiare di disturbi della coagulazione)¹⁰⁰. In uno studio sugli eventi avversi osservati dopo l'utilizzo di oltre 600.000 dosi di vaccino quadrivalente somministrato a donne, si è osservato un aumento non significativo del rischio di TEV dopo la vaccinazione tra le donne di età compresa tra i 9 e i 17 anni, ma la revisione individuale di 8 casi ha dimostrato che solo 5 rispondevano alla definizione standard dell'evento e tutti avevano altri noti fattori di rischio di VET (es. uso di contraccettivi orali, disturbi della coagulazione, fumo, obesità o ospedalizzazione prolungata)¹⁰⁴. Inoltre, in uno studio su 1,6 milioni di donne danesi, delle quali il 30% aveva ricevuto il vaccino quadrivalente anti-HPV, sono stati osservati oltre 4.000 nuovi casi di TEV, ma senza alcuna associazione con il vaccino¹⁰⁵.

Anche l'anafilassi è stata segnalata a seguito della somministrazione del vaccino quadrivalente^{100,106}, sebbene questo rischio non sia stato confermato da altri studi. In Australia, in un programma nazionale di vaccinazione scolastica di massa, l'incidenza di anafilassi è stata di 2,6 su 100.000 dosi¹⁰⁶, ma alcuni di questi casi non sono stati confermati come anafilassi e altri studi australiani hanno smentito un tasso così elevato^{107,108}. Nel sistema di sorveglianza VAERS degli Stati Uniti, solo 10 casi hanno soddisfatto i criteri per l'anafilassi; il rapporto di rischio complessivo era di 0,1 casi per 100.000 dosi distribuite¹⁰⁰.

Anche se casi aneddotici e sporadici hanno sollevato preoccupazioni su una possibile relazione causale tra la vaccinazione anti-HPV e lo sviluppo della sclerosi multipla e di altre malattie demielinizzanti, trial di grandi dimensioni hanno smentito questa associazione. In uno studio condotto su quasi 4 milioni di donne svedesi e danesi di età compresa tra i 10 e i 44 anni, in base ai codici di patologia la vaccinazione quadrivalente non era associata a malattie demielinizzanti, tra cui sclerosi multipla, neurite ottica, mielite trasversa e encefalomielite acuta disseminata¹⁰⁹.

Il PNPV 2017-2019 riporta gli effetti avversi del vaccino quadrivalente, facendo riferimento ai dati dell'OMS (tabella 2)⁹⁹.

Tabella 1. Reazioni avverse al vaccino bivalente

Reazione avversa	Frequenza attesa	Categoria di frequenza
Febbre	3%	Comune
Cefalea	30%	Molto comune
Dolore nel sito di iniezione	78%	Molto comune
Rossore	30%	Molto comune
Gonfiore	26%	Molto comune
Rash	1%	Non comune
Artralgia	10%	Molto comune
Mialgia	28%	Molto comune
Astenia	33%	Molto comune
Disturbi gastrointestinali	13%	Molto comune

5.3. Vaccino 9-valente

Sono disponibili pochi dati post-registrativi per il vaccino 9-valente rispetto al quadrivalente. Il profilo di sicurezza generale appare simile, anche se la frequenza delle lievi reazioni cutanee potrebbe essere più elevata con il vaccino 9-valente. In 7 studi in cui 15.000 individui hanno ricevuto almeno una dose di vaccino 9-valente, gli effetti avversi più comuni erano reazioni lievi o moderate nel sito di iniezione (dolore, eritema e gonfiore)¹¹⁰, con una frequenza maggiore rispetto al vaccino quadrivalente. La frequenza di eventi avversi sistemici (es. cefalea, febbre, nausea e vertigini) era simile tra il vaccino 9-valente e il vaccino quadrivalente. Gli eventi avversi seri si sono verificati con una frequenza < 0,1%.

5.4. Vaccinovigilanza in Italia

Per la sorveglianza post-marketing esiste un sistema di segnalazione degli eventi avversi ai vaccini, coordinato dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) tramite una rete di centri regionali e locali: vi confluiscono tutte le segnalazioni effettuate da centri vaccinali, professionisti sanitari e cittadini, relative a quadri clinici o manifestazioni patologiche cronologicamente correlati alla vaccinazione. Questo sistema di vaccinovigilanza consente un monitoraggio continuo di eventuali eventi avversi, permettendo di rilevare anche potenziali segnali di allarme, rivalutare il profilo rischio-beneficio del vaccino e gestire gli eventuali rischi per la salute pubblica. Le segnalazioni relative ai casi gravi vengono inoltrate al database europeo di Eudravigilance e tutti i casi (gravi e non gravi) sono trasmessi, mensilmente, al database dell’OMS presso il centro di monitoraggio di Uppsala.

Dal 2014, con Determina AIFA del 30 luglio 2014, è inoltre attivo il Gruppo di lavoro sull’analisi dei segnali, che comprende rappresentanti dell’AIFA, del Ministero della Salute, dell’Istituto Superiore di Sanità, dei Centri regionali di Farmacovigilanza e delle Direzioni Regionali

per la Prevenzione e la Sanità Pubblica. I risultati della sorveglianza nazionale degli eventi avversi ai vaccini, anche tramite studi di sorveglianza attiva, vengono annualmente pubblicati dall’AIFA in un apposito rapporto¹¹¹: nel 2016¹¹² le segnalazioni riguardanti la vaccinazione anti-HPV sono state 148, di cui 113 riferite al vaccino quadrivalente e 34 al vaccino bivalente. Le reazioni gravi sono state 27 (18,2%), con una percentuale più elevata per il vaccino bivalente rispetto al quadrivalente (29,4% vs 15,0%). La maggior parte delle reazioni avverse osservate era relativa a “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” e a “Patologie del sistema nervoso”, in particolar modo cefalea e vertigine. Le reazioni riportate con maggiore frequenza per il vaccino quadrivalente sono state cefalea (n. 30), astenia e febbre (n. 17), nausea (n. 12) e vertigine (n. 11); per il vaccino bivalente si sono osservati 4 casi di cefalea e parestesia.

6. COPERTURA VACCINALE IN ITALIA

Il Ministero della Salute pubblica ogni anno i dati relativi alle coperture per la vaccinazione anti-HPV¹¹³, raccolti tramite una scheda di rilevazione inviata alle Regioni. Tale scheda richiede, per ciascuna coorte di nascita, la numerosità delle popolazioni target (distinta per maschi e femmine), il numero di soggetti vaccinati con almeno una dose e quello dei soggetti che hanno completato il ciclo vaccinale, indipendentemente dalla schedule adottata e dal vaccino utilizzato. L’ultimo documento disponibile alla data di pubblicazione del presente Position Statement riporta i dati al 31 dicembre 2016¹¹⁴ e include per la popolazione femminile le coorti di nascita 1997-2004 e per la popolazione maschile le coorti di nascita 2003-2004.

Secondo quanto riportato dal commento del Ministero della Salute, i dati 2016 mostrano un’ulteriore riduzione della copertura vaccinale, in particolare per il ciclo completo. Inoltre, esiste un’ampia variabilità delle coperture vaccinali tra Regioni e Province Autonome per tutte le coorti, suggerendo che in alcune aree geografiche sarebbero necessari interventi specifici tenendo presente che la vaccinazione anti-HPV non rientra tra quelle obbligatorie previste dal DL 73/2017.

Utilizzando i dati ufficiali della copertura vaccinale, il presente Position Statement ha effettuato alcune analisi di seguito riportate.

Femmine. La tabella 3 riporta i tassi di copertura vaccinale (ciclo completo) nelle ragazze dalla coorte di nascita 1997 a quella 2004. Se il PNPV 2017-2019 definisce un target $\geq 95\%$ per il ciclo completo per le ragazze nel 12° anno di vita, quasi in tutte le Regioni il trend è in progressiva diminuzione. In particolare, il dato nazionale dimostra che a fronte di una copertura costante (intorno al 70%) nelle coorti dal 1997 al 2000, i tassi di copertura

Tabella 2. Reazioni avverse al vaccino quadrivalente

Reazione avversa	Frequenza attesa	Categoria di frequenza
Febbre	13%	Molto comune
Cefalea	26%	Molto comune
Dolore nel sito di iniezione	5,7%	Comune
Rossore	5,7%	Comune
Gonfiore	5,7%	Comune
Orticaria	3%	Comune
Artralgia	1%	Comune
Mialgia	2%	Comune
Disturbi gastrointestinali	17%	Molto comune
Anafilassi	1,7-2,6 per 10 ⁶	Molto raro

vaccinale anti-HPV si sono progressivamente ridotti nelle coorti di nascita 2002 (65,4%) e 2003 (62,1%) per poi precipitare al 53% nella coorte 2004 (figura 1).

Il dato nazionale sulla riduzione del ciclo vaccinale completo si accompagna a notevoli eterogeneità regionali: nella coorte di nascita 2004 il range di copertura varia dal 24,8% della Provincia autonoma di Bolzano al 72,5% della Valle d'Aosta (figura 2).

Dal monitoraggio delle coperture vaccinali anti-HPV emerge inoltre un notevole gap tra le ragazze che hanno ricevuto almeno una dose e quelle che hanno completato il ciclo vaccinale (figura 3), con notevoli variabilità regionali, che impongono una attenta valutazione sia degli ostacoli organizzativi, sia delle motivazioni che determinano il mancato completamento del ciclo vaccinale. In particolare la differenza tra le ragazze che hanno effettuato almeno una dose e quelle che hanno completato il ciclo vaccinale oscilla dallo 0,1% della Provincia autonoma di Trento al 21,4% della Sardegna, rispetto ad una media nazionale del 11,9%.

Maschi. I dati, relativi solo alle coorti di nascita 2003 e 2004, sono largamente incompleti, tanto che il Ministero non riporta un tasso di copertura nazionale (tabella 4).

Escludendo Piemonte, Lombardia, PA di Trento, Umbria, Marche, Basilicata (dati non disponibili), Provincia autonoma di Bolzano, Toscana, Campania, Abruzzo e Valle D'Aosta (tasso di copertura dello 0%) ed Emilia Romagna e Lazio (tasso di copertura 0,01%), la figura 4 dimostra che siamo ben lontani dai target fissati dal PNPV 2017-2019 che anche per i ragazzi nel 12° anno di vita prevede di raggiungere per il ciclo completo un target $\geq 95\%$, seppur in maniera più graduale ($\geq 60\%$ nel 2017, $\geq 75\%$ nel 2018, $\geq 95\%$ nel 2019).

7.1. Strategie per migliorare la copertura vaccinale

Alcuni Paesi, come Australia, Regno Unito e Danimarca, hanno raggiunto una copertura relativamente elevata della vaccinazione anti-HPV ($> 60\%$) grazie a programmi nazionali¹¹⁵⁻¹¹⁷, mentre negli Stati Uniti la copertura è subottimale^{118,119}. Nel 2015, sulla base dei risultati di una indagine nazionale tra gli adolescenti segnalati come vaccinati dal produttore, la stima della copertura vaccinale tra le donne e gli uomini di età compresa tra i 13 e i 17 anni era del 63% e 50% per almeno una dose e solo del 42% e 28% per almeno tre dosi, quando raccomandate¹¹⁸. In una precedente survey, i genitori che non intendevano sottoporre le figlie a vaccinazione hanno fornito 5 motiva-

Tabella 3. Copertura vaccinale nelle femmine: ciclo completo nelle coorti di nascita 1997-2004 (dati da¹¹³)

Regione	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Piemonte	66,9	68,8	69,1	69,6	67,1	67,5	67,4	65,9
Valle d'Aosta	74,4	77,1	72,2	73,0	68,0	68,6	71,3	72,5
Lombardia	65,6	70,4	74,9	77,5	79,1	68,5	67,4	59,8
P. A. Bolzano	n.d.	n.d.	28,0	30,8	31,2	30,3	31,8	24,8
P.A. Trento	63,7	63,7	62,4	65,8	68,0	63,0	61,2	64,5
Veneto	78,2	78,9	79,2	80,4	74,1	75,7	74,6	65,5
Friuli-Venezia Giulia	72,0	72,2	70,2	69,6	66,1	59,7	64,3	55,0
Liguria	73,3	74,4	72,6	65,1	72,7	67,7	64,1	56,8
Emilia-Romagna	74,5	78,6	77,6	78,5	75,8	77,4	72,6	69,3
Toscana	83,5	82,4	83,6	83,8	82,5	81,1	78,2	67,6
Umbria	76,2	79,2	80,3	81,2	79,4	80,6	77,5	71,8
Marche	69,0	68,2	63,7	64,9	60,5	56,4	53,3	48,1
Lazio	66,4	67,9	69,6	71,5	73,7	61,3	54,0	41,6
Abruzzo	73,9	74,2	73,8	76,1	73,9	71,2	61,9	54,3
Molise	59,1	56,3	64,7	82,6	75,6	75,9	73,5	63,7
Campania	56,8	58,7	58,8	59,3	59,7	53,0	52,2	41,5
Puglia	84,6	83,6	83,1	82,0	78,7	74,0	68,7	56,4
Basilicata	83,7	77,1	80,7	80,1	77,9	75,2	64,7	53,7
Calabria	71,9	72,4	72,4	69,9	68,8	61,3	53,1	41,6
Sicilia	59,1	59,2	64,2	60,6	54,2	48,0	44,1	27,3
Sardegna	86,3	78,3	76,0	75,0	74,1	61,8	52,5	40,4
Italia	69,64	70,92	71,65	72,13	70,72	65,44	62,15	53,14

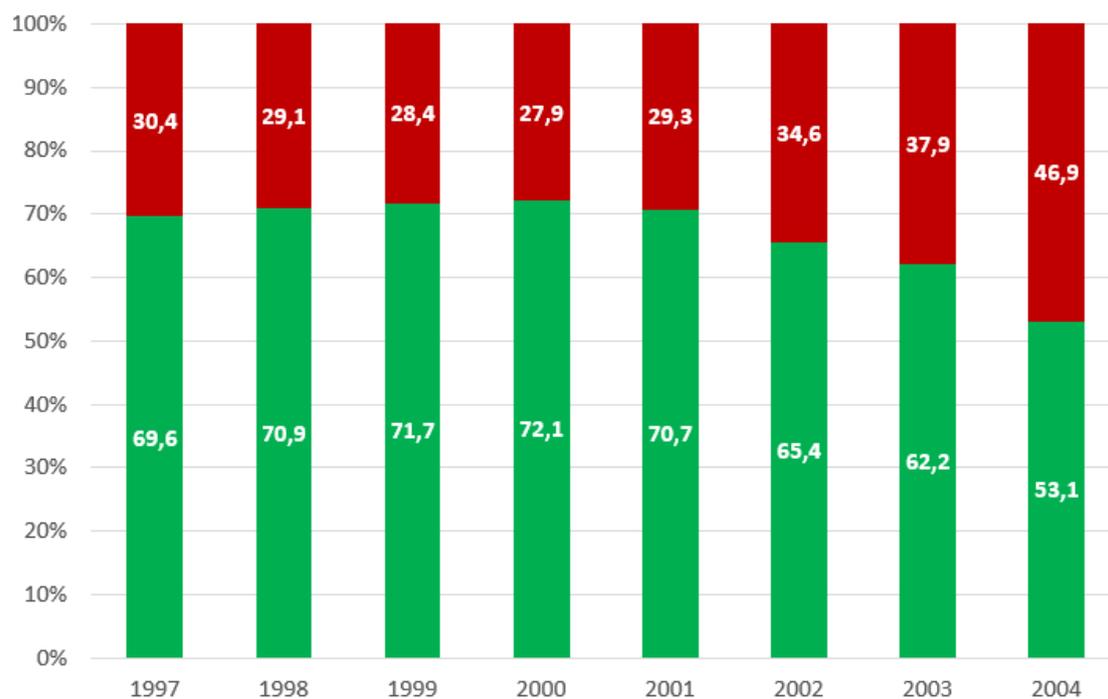


Figura 1. Percentuale di copertura vaccinale: ciclo completo nelle femmine nelle coorti di nascita 1997-2004 (dati da¹¹³)



Figura 2. Percentuale di copertura vaccinale: ciclo completo nelle femmine nella coorte di nascita 2004 (dati da¹¹³)

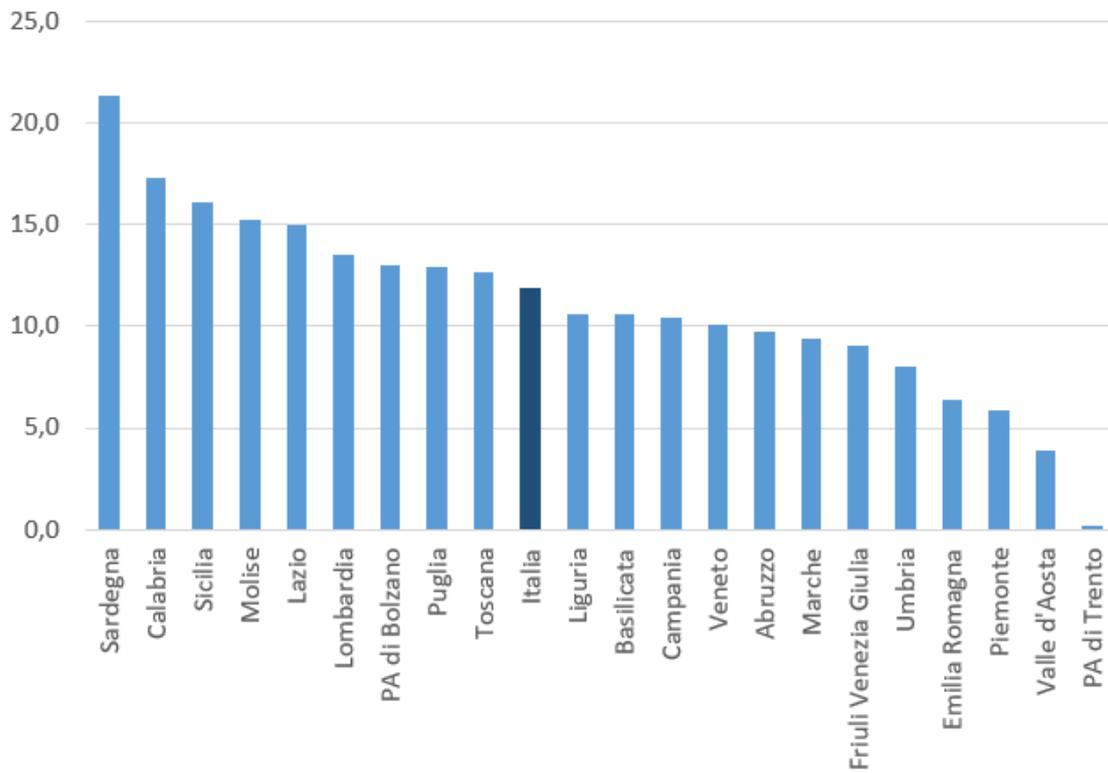


Figura 3. Differenza percentuale tra le femmine della coorte di nascita 2004 che hanno effettuato una dose e quelle che hanno completato il ciclo vaccinale (dati da¹¹³)

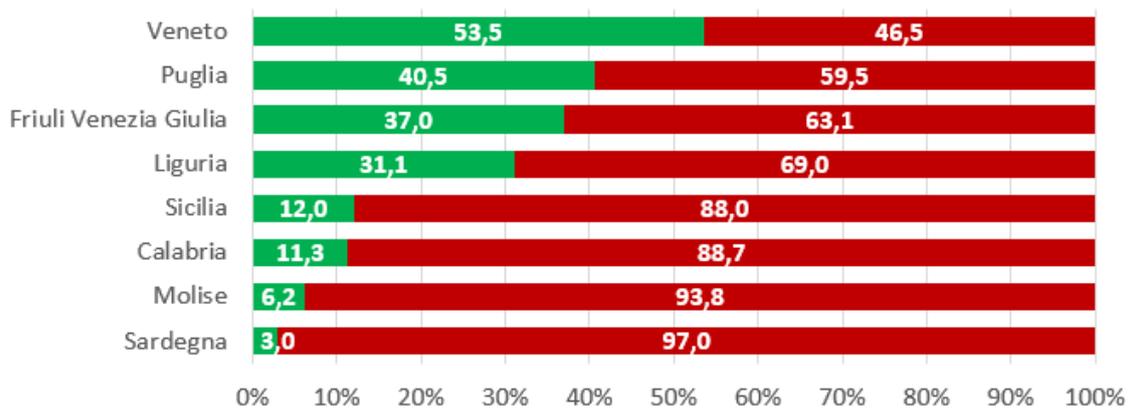


Figura 4. Percentuale di copertura vaccinale: ciclo completo nei maschi nella coorte di nascita 2004 (dati da¹¹³)

zioni principali: vaccino non necessario, vaccino non raccomandato, preoccupazione per la sicurezza del vaccino, mancanza di conoscenza del vaccino o della malattia, figlia sessualmente non attiva¹⁰³. Questi dati evidenziano una limitata comprensione da parte dei genitori del razionale della vaccinazione anti-HPV e l'importanza del ruolo del sistema sanitario nell'educazione vaccinale dei genitori. In Italia sono pochi gli studi condotti per valutare le motivazioni della limitata copertura con i vaccini anti-HPV.

Una recente survey condotta su un campione casuale di 640 pediatri di libera scelta ha dimostrato che solo il 18,4% raccomanda sempre la vaccinazione ai ragazzi di 11-12 anni, rispetto al 77,4% delle ragazze di pari età¹²⁰. Inoltre, gli autori di un'analisi effettuata su 40 campagne informative relative sull'HPV dal 2008 al 2014¹²¹ rilevano l'inadeguatezza di tali campagne sia in termini di frequenza che di distribuzione geografica. Inoltre le campagne erano indirizzate prevalentemente a donne

Tabella 4. Copertura vaccinale nei maschi: ciclo completo nelle coorti di nascita 2003-2004 (dati da¹²³)

Regione	2003	2004
Piemonte	ND	ND
Valle d'Aosta	0,3	0,0
Lombardia	ND	ND
P.A. Bolzano	0,0	0,0
P.A. Trento	ND	ND
Veneto	2,9	53,5
Friuli-Venezia Giulia	0,5	37,0
Liguria	1,6	31,1
Emilia-Romagna	0,1	0,1
Toscana	0,1	0,0
Umbria	ND	ND
Marche	ND	ND
Lazio	0,1	0,1
Abruzzo	0,0	0,0
Molise	4,1	6,2
Campania	0,0	0,0
Puglia	45,2	40,5
Basilicata	ND	ND
Calabria	0,0	11,3
Sicilia	13,7	12,0
Sardegna	2,7	3,0
Italia	-	-

adulte senza includere le adolescenti e omettevano sistematicamente i giovani maschi. Infine, oltre ad utilizzare strategie di comunicazione inefficaci, le campagne si concentravano sulla prevenzione primaria, ignorando gli ulteriori fattori di rischio di infezione da HPV e le patologie correlate.

Tra gli interventi finalizzati a migliorare l'utilizzo del vaccino anti-HPV sono di documentata efficacia i reminder ai soggetti da vaccinare, interventi sui medici (audit & feedback, reminder per la vaccinazione), programmi scolastici di vaccinazione e strategie di marketing sociale. In una revisione sistematica degli studi che valutano l'efficacia di tali interventi, la maggior parte ha suggerito il miglioramento in almeno un outcome della vaccinazione anti-HPV (es. inizio o somministrazione di un maggior numero di dosi) con queste strategie¹²². Anche le preoccupazioni dei genitori, in particolare quelli più anziani e appartenenti a minoranze etniche^{123,124}, relative al possibile aumento della disinibizione sessuale in seguito alla vaccinazione anti-HPV, dovrebbero essere adeguatamente gestite perché gli studi non hanno evidenziato un'augmentata frequenza dei comportamenti sessuali a rischio dopo la vaccinazione¹²⁵⁻¹²⁷.

8. CONCLUSIONI

La vaccinazione anti-HPV rappresenta un clamoroso esempio di sotto-utilizzo di una prestazione dal *value* elevato: infatti, se negli ultimi anni, le prove di efficacia si sono progressivamente consolidate e il monitoraggio degli eventi avversi ha dimostrato che i vaccini anti-HPV hanno un adeguato profilo di sicurezza, la copertura vaccinale in Italia è precipitata, contribuendo a determinare morbilità e mortalità evitabili, oltre che un aumento dei costi dell'assistenza sanitaria. Questo paradosso testimonia che il processo di trasferimento delle migliori evidenze alla pratica clinica, all'organizzazione dei servizi sanitari, alle decisioni professionali e alle scelte di cittadini e pazienti è un percorso a ostacoli¹²⁸, spesso imprevedibile e non sempre adeguatamente gestito a livello Istituzionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute. Vaccinazione contro il Papillomavirus umano. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=31&area=Vaccinazioni. Ultimo accesso 9 luglio 2018
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida. Neoplasie dell'utero: endometrio e cervice. Novembre 2017.
3. Kuhdari P, Previato S, Giordani M, Biavati P, Ferretti S, Gabutti G. The burden of HPV-related diseases in Italy, 2001-12. *J Public Health (Oxf)* 2017;39:730-737.
4. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37.
5. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604.
6. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781.
7. Chesson HW, et al. Cost effectiveness models of HPV vaccines. May 9, 2006 - 2006 National STD Prevention Conference.
8. Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, et al. Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *J Infect Dis* 2011;204:377.
9. Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565.
10. Favato G, Baio G, Capone A, et al. Novel health economic evaluation of a vaccination strategy to prevent HPV-related diseases: the BEST study. *Med Care* 2012;50:1076-85.
11. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2008;359:821.
12. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modeling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:845.
13. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* 2011;29:8443.
14. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology* 2002;13:631.

15. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915.
16. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, et al. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ* 2015;350:h2016.
17. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, et al. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis* 2016;213:199.
18. Newall AT, Beutels P, Wood JG, et al. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis* 2007;7:289.
19. Baio G, Capone A, Marcellusi A, et al. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PLoSOne* 2012;7(11):e49699.
20. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2015;386:2078.
21. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale - PNPV 2017-2019. Disponibile a: www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
22. Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:158.
23. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63:1.
24. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:300.
25. Robinson CL, Romero JR, Kempe A, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:156.
26. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:1154.
27. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384:2213.
28. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105:28.
29. Luna J, Plata M, Gonzalez M, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One* 2013 8:e83431.
30. Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *ObstetGynecol* 2017; 129:e173.
31. American Academy of Family Physicians. Human papillomavirus vaccine (HPV). Disponibile a: www.aafp.org/patient-care/public-health/immunizations/disease-population/hpv.html#Recommendations. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
32. American Academy of Pediatrics. Human Papillomaviruses. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th edition, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.576.
33. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:375.
34. International Papillomavirus Society (IPVS). Disponibile a: <http://ipvsoc.org>. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
35. Arrossi S, Temin S, Garland S, et al. Primary prevention of cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified guideline. March 17, 2017. Disponibile a: www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/resource-stratified#/24681. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
36. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Disponibile a: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
37. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Circolare 24 aprile 2014 Aggiornamento della schedula vaccinale anti-papillomavirus e delle modalità di rilevazione delle coperture vaccinali. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=49024&parte=1%20&serie=. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National and state vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:671.
39. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Circolare 9 marzo 2017. Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
40. Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tyring SK. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med.* 2015 Jan 29;4(2):260-81.
41. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309.
42. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) of the World Health Organization. Summary of the SAGE April 2014 meeting. Disponibile a: www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/report_summary_april_2014/en. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
43. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1793.
44. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al. Immu-

- nogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17:67.
45. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9-14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15-25 Years. *J Infect Dis* 2016;214:525.
46. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA* 2016;316:2411.
47. Ogilvie G, Sauvageau C, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 vs 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Aged 9 to 13 Years After 60 Months. *JAMA* 2017;317:1687.
48. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010;202:1246.
49. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis* 2013; 57:735.
50. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis* 2014;59:127.
51. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:197.
52. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:627.
53. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* 2015;136:e563.
54. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009; 374:1975.
55. Vesikari T, Brodzki N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:992.
56. Gardasil 9 (Human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant. US FDA approved product information; Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc. December 2014.
57. Petäjälä T, Keränen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health* 2009; 44:33.
58. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:201.
59. Lin SW, Ghosh A, Porras C, et al. HPV16 seropositivity and subsequent HPV16 infection risk in a naturally infected population: comparison of serological assays. *PLoS One* 2013;8:e53067.
60. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1653.
61. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356:1928.
62. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015; 136:e28.
63. Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document, September 9, 2009. Disponible a: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM181371.pdf. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
64. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized trial in 10-25-year-old HIV-Seronegative African girls and young women. *J Infect Dis* 2013;207:1753.
65. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40:564.
66. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5:705.
67. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301.
68. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 2014;32:5087.
69. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915.
70. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711.
71. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377:2085.
72. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2014; 348:g1458.
73. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:djt460.
74. Smith LM, Strumpf EC, Kaufman JS, et al. The early benefits of human papillomavirus vaccination on cervical dysplasia and

- anogenital warts. *Pediatrics* 2015; 135:e1131.
75. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, et al. Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cytology Outcomes Among Urban Low-Income Minority Females. *JAMA Pediatr* 2016; 170:445.
76. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz 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; 63:519.
77. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, et al. Population-Based Incidence Rates of Cervical Intraepithelial Neoplasia in the Human Papillomavirus Vaccine Era. *JAMA Oncol* 2017;3:833-837.
78. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9.
79. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401.
80. Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:862.
81. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013; 8:e68329.
82. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018; 36:262.
83. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012; 206:1645.
84. Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:39.
85. Read TR, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87:544.
86. Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 2013; 57:929.
87. Bauer HM, Wright G, Chow J. Evidence of human papillomavirus vaccine effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. *Am J Public Health* 2012; 102:833.
88. Flagg EW, Schwartz R, Weinstock H. Prevalence of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of human papillomavirus vaccination. *Am J Public Health* 2013; 103:1428.
89. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis* 2018;217:208.
90. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:89.
91. Huh WK, Jouna EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;390:2143.
92. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis* 2018;66:339.
93. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009;27:5612.
94. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2147.
95. Ferris D, Samakoses R, Block SL, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* 2014;134:e657.
96. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, et al. Sustained Antibody Responses 6 Years Following 1, 2, or 3 Doses of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Adolescent Fijian Girls, and Subsequent Responses to a Single Dose of Bivalent HPV Vaccine: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017;64:852.
97. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ Jr, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S65.
98. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety statement on the continued safety of HPV vaccination. March 12, 2014. Disponibile a: www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
99. World Health Organization. Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. 3rd edition, 2015. Disponibile a: <http://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/12620>. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
100. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750.
101. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:457.
102. Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:1140.
103. Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007-2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006-2013 — United States. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:591.
104. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011;29:8279.
105. Scheller NM, Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Quadri-

- valent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. *JAMA* 2014;312:187.
106. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008;179:525.
107. Douglas RJ. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination - even safer than it appears. *CMAJ* 2008;179:525.
108. Kang LW, Crawford N, Tang ML, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian school-girls: retrospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a2642.
109. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015;313:54.
110. Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*. 2016;138. pii: e20154387.
111. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia. Disponibile a: www.agenzia-farmaco.gov.it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketing-dei-vaccini-italia. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
112. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016. Dicembre 2017: pag 57-62. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketing-dei-vaccini-italia-anno-2016>. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
113. Ministero della Salute. Vaccinazione contro il papilloma virus (HPV) - Coperture vaccinali. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=27. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
114. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Coperture vaccinali al 31/12/2016 per HPV. Aggiornamento 28 dicembre 2017. Disponibile a: www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_1_file.pdf. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
115. National HPV vaccination program register. Coverage Data. Australia. Disponibile a: www.hpvregister.org.au/research/coverage-data. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
116. Vaccine uptake guidance and the latest coverage data. Public Health England. Disponibile a: www.gov.uk/government/collections/vaccine-uptake. Ultimo accesso: 9 luglio 2018
117. Widgren K, Simonsen J, Valentiner-Branth P, Mølbak K. Uptake of the human papillomavirus-vaccination within the free-of-charge childhood vaccination programme in Denmark. *Vaccine* 2011;29:9663.
118. Jeyarajah J, Elam-Evans LD, Stokley S, et al. Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Girls Before 13 Years: A Birth Year Cohort Analysis of the National Immunization Survey-Teen, 2008-2013. *ClinPediatr (Phila)* 2016;55:904.
119. Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:874.
120. Napolitano F, Navaro M, Vezzosi L, Santagati G, Angelillo IF. Primary care pediatricians' attitudes and practice towards HPV vaccination: A nationwide survey in Italy. *PLoS One* 2018;13:e0194920.
121. Liuccio M, Borgia C, Cannistrà L, Martino B. HPV information campaigns in Italy since 2004. *Ann Ig* 2016;28:218-26.
122. Niccolai LM, Hansen CE. Practice- and Community-Based Interventions to Increase Human Papillomavirus Vaccine Coverage: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2015;169:686.
123. Schuler CL, Reiter PL, Smith JS, Brewer NT. Human papillomavirus vaccine and behavioural disinhibition. *Sex Transm Infect* 2011;87:349.
124. Marlow LA, Forster AS, Wardle J, Waller J. Mothers' and adolescents' beliefs about risk compensation following HPV vaccination. *J Adolesc Health* 2009;44:446.
125. Bednarczyk RA, Davis R, Ault K, et al. Sexual activity-related outcomes after human papillomavirus vaccination of 11- to 12-year-olds. *Pediatrics* 2012;130:798.
126. Smith LM, Kaufman JS, Strumpf EC, Lévesque LE. Effect of human papillomavirus (HPV) vaccination on clinical indicators of sexual behaviour among adolescent girls: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *CMAJ* 2015; 187:E74.
127. Jena AB, Goldman DP, Seabury SA. Incidence of sexually transmitted infections after human papillomavirus vaccination among adolescent females. *JAMA Intern Med* 2015;175:617.
128. Glasziou P, Haynes B. The paths from research to improved health outcomes. *ACP J Club*. 2005;142(2):A8-10.