

Vaccinazione contro gli HPV: Raccomandazioni dell'UFSP e della CFV sul nuovo vaccino Gardasil 9®

Da alcuni anni esiste un nuovo vaccino contro HPV (Gardasil 9®) che, in confronto ai vecchi vaccini Gardasil® (protezione contro gli HPV di tipo 6, 11, 16 e 18) e Cervarix® (protezione contro gli HPV di tipo 16 e 18), protegge in più contro cinque altri tipi di HPV oncogeni: 31, 33, 45, 52 e 58. Secondo le nostre fonti, il vaccino sarà disponibile a breve sul mercato svizzero. L'ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e la commissione federale per le vaccinazioni (CFV) raccomandano di utilizzare il Gardasil 9® il prima possibile poiché presenta un'efficacia specifica del 20–30 % più elevata, nonostante un leggero aumento delle reazioni indesiderate locali minime e moderate. Tranne questo cambiamento di prodotto, le raccomandazioni rimangono invariate. L'introduzione del Gardasil 9® nei programmi cantonali è in preparazione.

CONTESTO

Nella donna e nell'uomo, i papillomavirus umani (HPV), trasmessi per via sessuale, sono all'origine di diverse patologie, in particolare di cancro della regione anogenitale e di verruche genitali. Citiamo qui in particolare il cancro del collo dell'utero che figura tra i tumori più frequenti nelle donne in tutto il mondo e che è dovuto a un'infezione da HPV in quasi il 100 % dei casi. In Svizzera, il cancro del collo dell'utero è il quinto tumore più frequente nelle donne tra 20 e 49 anni [1].

Gli HPV giocano inoltre un ruolo in una più o meno grande percentuale di tumori, che vanno dal 10 al 90 % a seconda dei tipi di tumori [2]. Più del 70 % dei tumori dovuti agli HPV sono causati dai tipi di HPV contro i quali ci si può proteggere con la vaccinazione. Alcuni gruppi a rischio, come le persone con un deficit immunitario e gli uomini che hanno dei rapporti sessuali con uomini (HSH), hanno un rischio aumentato di contrarre queste malattie. Studi internazionali hanno mostrato un aumento, nel corso degli anni, dei tumori dovuti agli HPV sia negli uomini sia nelle donne, con una ripartizione per sesso delle persone colpite che varia a seconda dei

tipi di tumore. Le verruche genitali toccano i due sessi in maniera quasi identica; se queste malattie sono benigne, sono però molto frequenti e associate a dei costi elevati e a una importante riduzione della qualità di vita [3]. Nel complesso, le donne sono tuttavia più colpite rispetto agli uomini dalle malattie correlate agli HPV a causa dell'elevato carico di morbidità rappresentato dalle lesioni precancerose e dai tumori del collo dell'utero [4, 5].

In Svizzera, il vaccino contro gli HPV ha ricevuto l'autorizzazione di immissione sul mercato in novembre 2006 e la vaccinazione raccomandata dall'UFSP e dalla CFV per la prevenzione contro il cancro del collo dell'utero è stata introdotta in giugno 2007 [6]. Le ragazze dagli 11 ai 14 anni costituiscono il principale gruppo bersaglio per la vaccinazione contro gli HPV (vaccinazione raccomandata di base, schema a due dosi). L'UFSP e la CFV raccomandano inoltre la vaccinazione delle adolescenti dai 15 ai 19 anni (vaccinazione di recupero), come pure quella degli adolescenti e degli uomini tra gli 11 e i 26 anni e delle donne tra i 20 e i 26 anni (vaccinazione complementare, schema a tre dosi) [7]. I livelli di raccomandazioni si basano, tra

le altre cose, sul peso delle patologie rispettivamente sull'utilità della vaccinazione per i diversi gruppi bersaglio.

Finora, erano disponibili due vaccini, uno che protegge contro i tipi di HPV oncogeni 16 e 18 (bivalente, Cervarix®) e l'altro che, in più, protegge contro i tipi 6 e 11, suscettibili di provocare delle verruche genitali (quadrivalente, Gardasil®). I due vaccini erano già molto efficaci e molto sicuri [8]. La vaccinazione dei gruppi menzionati in precedenza è rimborsata dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (AOC) quando è prescritta nell'ambito dei programmi cantonali. Le condizioni di presa a carico dei costi da parte dell'AOC sono definite nell'Ordinanza sulle prestazioni dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (OPre, RS 832.112.31, art. 12a, lett. k, stato ottobre 2018) [9].

Il vaccino Gardasil 9® ha ricevuto un'autorizzazione di immissione sul mercato svizzero nel 2016, per uno schema a 3 dosi. Protegge contro 5 tipi di HPV oncogeni in più del Gardasil® (tipi 6, 11, 16, 18 + 31, 33, 45, 52, e 58). [10]. Come con i vecchi vaccini, lo schema a due dosi è pure autorizzato da agosto

Figure 1:
Composizione del Gardasil® e del Gardasil 9®, quantità d’antigeni e di adiuvanti [11]

Tipo HPV	Quantità d’antigeni (proteina L1)	
	Gardasil®	Gardasil 9®
6	20 µg	30 µg
11	40 µg	40 µg
16	40 µg	60 µg
18	20 µg	40 µg
31		20 µg
33		20 µg
45		20 µg
52		20 µg
58		20 µg

Cloruro di sodio, L-istidina, polisorbato 80, borato di sodio, solfato d’idrossifosfato d’alluminio amorfo (0,5 mg Al Gardasil 9® / 0,225 mg Al Gardasil®), acqua (0,5 ml sospensione per dose)

2017 per le persone di meno di 15 anni (se la prima dose è stata somministrata prima del loro 15° compleanno). Oltre a quantità leggermente maggiori di antigeni, il nuovo vaccino contiene una percentuale leggermente superiore di adiuvante (figura 1).

PESO DELLA MALATTIA DEI NUOVI TIPI DI HPV (31, 33, 45, 52 E 58) COPERTI DAL VACCINO IN RAPPORTO ALLE LESIONI PRECANCEROSE E AL CANCRO DEL COLLO DELL’UTERO

Si sa che gli HPV oncogeni di tipo 16 e 18, coperti dai vecchi vaccini, sono responsabili del 50 % delle lesioni intraepiteliali di grado 2 (CIN) e del 70 % dei cancri del collo dell’utero. Diversi studi hanno cercato di determinare la percentuale supplementare di lesioni CIN3 di cui sono responsabili i cinque nuovi tipi oncogeni di HPV integrati al vaccino [12–14]. Hanno concluso che potevano essere all’origine del 25–30 % delle lesioni, con piccole variazioni a seconda del tipo di tessuto, della regione e dell’età. Joura et al. hanno mostrato che, nei casi di CIN3, la percentuale di infezioni potenzialmente evitabili dal vaccino passava dal 62 % con il quadrivalente al 95 % con il nonavalente [15].

Studi internazionali eseguiti su oltre 100 000 pazienti hanno cercato di de-

terminare il ruolo dei differenti tipi di HPV nello sviluppo delle CIN3 e dei cancri del collo invasivi, in Europa e nei paesi industrializzati. Hanno concluso che i sette tipi oncogeni coperti dal vaccino nonavalente figurano tra i 10 principali tipi che inducono tali lesioni [16, 17]. Tuttavia, con 50–60 % delle lesioni CIN3 e 60–70 % dei cancri invasivi, l’HPV-16 rimane il tipo più frequente.

In Svizzera, lo studio CIN3+plus fornisce dei dati sulla prevalenza dei differenti tipi nelle lesioni precancerose di alto grado e nel cancro del collo dell’utero (CIN 3+) [18]: la distribuzione dei tipi di HPV nelle lesioni CIN3 corrispondeva ai dati internazionali, in un ordine leggermente diverso.

Così, nel collettivo dello studio CIN3+plus, 687 dei 768 casi ritenuti (90 %) potrebbero essere evitati grazie al vaccino nonavalente (con un’ipotesi di efficacia del 100 % e un tasso di copertura del 70 %), contro solamente 475 casi (62 %) con il vaccino quadrivalente.

L’Istituto nazionale per l’epidemiologia e la registrazione del cancro (NICER) [1] recensisce i casi dichiarati in tutta la Svizzera. Se si prende come base una distribuzione dei tipi di HPV identica a quella dello studio CIN3+plus, 1530 dei

2442 casi di CIN3 possono essere evitati dal vaccino nonavalente, contro 1058 con il quadrivalente (dati del 2013, comunicazione personale del NICER).

Secondo ampi studi internazionali, si parte dal principio che il vaccino nonavalente potrebbe prevenire, nel mondo, fino al 90 % dei cancri del collo invasivi, come pure altre patologie associate agli HPV, come le lesioni precancerose e le verruche genitali [12, 3, 19]. Sono state anche pubblicate delle indicazioni per quanto riguarda la copertura di altri tumori associati agli HPV da parte del vaccino nonavalente [2].

PROPRIETÀ DEL VACCINO (IMMUNOGENICITÀ, EFFICACIA E SICUREZZA)

Efficacia e immunogenicità

Schema a tre dosi

Per ragioni etiche, gli studi hanno paragonato l’efficacia del vaccino nonavalente a quella del vaccino quadrivalente e non a un placebo. Poiché il vaccino quadrivalente è già molto efficace, è quasi impossibile far emergere le differenze su un punto o un altro, perché, per poterlo fare, gli studi dovrebbero coinvolgere un numero molto elevato di partecipanti.

Uno studio randomizzato ha analizzato, su una coorte di più di 14 000 donne e durante quattro anni, l’efficacia del vaccino nonavalente sulle lesioni precancerose di alto grado (CIN 2 + CIN3) e sulle infezioni persistenti del collo dell’utero [20]. Le donne, di età compresa tra 16 e 26 anni, avevano ricevuto tre dosi di vaccino. Nelle donne del gruppo per protocollo (uno dei criteri era che non fossero ancora state infettate dai tipi vaccinali di HPV), è stato possibile evitare più del 96 % delle lesioni precancerose di alto grado, dei cancri del collo e delle infezioni persistenti almeno sei mesi, dovuti ai nove nuovi tipi vaccinali; peraltro, l’efficacia contro gli HPV di tipo 16 e 18 (vecchi) era equivalente a quella del vaccino quadrivalente. Queste cifre sono state confermate da un follow-up fino a sei anni [19]. Lo studio ha pure analizzato gli effetti sulle anomalie citologiche e sui successivi interventi chirurgici. Per i cinque tipi vaccinali supplementari, una riduzione significativa del

numero di interventi sul collo nelle donne vaccinate con il vaccino nonavalente è stata osservata. Un follow-up a lungo termine (10 anni) è in corso.

L'immunogenicità del vaccino nonavalente in confronto con il quadrivalente è stata studiata in differenti gruppi d'età e nei due sessi, sia per lo schema a tre dosi sia per quello a due dosi: per le donne [20] come per gli uomini (16–26 anni) [21] e le ragazze (9–15 anni) [22], gli studi randomizzati hanno mostrato che un mese dopo la terza dose, il titolo di anticorpi e la sierconversione erano paragonabili con i due vaccini per i vecchi tipi vaccinali di HPV. La sierconversione era vicina al 100 % anche per i nuovi tipi vaccinali. Lo studio di follow-up menzionato qui sopra (di una durata che andava fino a 60 mesi) ha mostrato che gli anticorpi diminuivano dal 7° al 36° mese, poi raggiungevano un plateau fino al 42° mese. La maggior parte delle partecipanti restava sieropositiva fino al 60° mese per i tipi di HPV contenuti nel vaccino nonavalente (77,5–100 %). Per i vecchi tipi vaccinali, i titoli d'anticorpi non erano inferiori a quelli ottenuti con il vaccino quadrivalente (studio di non-inferiorità fino al 42° mese) [19].

La sierconversione osservata nelle ragazze e nei ragazzi era simile (100 %) a quella osservata nelle donne per tutti i tipi di HPV contenuti nel vaccino nonavalente [23]. Il confronto tra questi gruppi bersaglio ha mostrato che la risposta immunitaria era migliore quando la vaccinazione era precoce [24].

Uno studio ha esaminato l'immunogenicità nelle donne e negli uomini, con una distinzione tra uomini eterosessuali (HH) e HSH [25]. La sierconversione un mese dopo la terza dose del vaccino era del 100 % per tutti i tipi vaccinali nei tre gruppi. In base al disegno dello studio, la risposta immunitaria (media geometrica dei titoli, MGT) era più debole negli HSH che negli HH e nelle donne. Tuttavia, questi confronti sono relativizzati da diversi fattori: lo studio non era concepito all'origine per questa analisi, ciò che indebolisce la potenza statistica del confronto, e il numero di HSH partecipanti era nettamente più basso (30 % circa

degli altri due gruppi). Uno studio di efficacia randomizzato del vaccino quadrivalente ha pure riscontrato dei titoli anticorpali più deboli negli HSH che negli HH, nonostante una comprovata efficacia contro le lesioni genitali associate agli HPV, in particolare le verruche genitali [26]. Per contro, il tasso di sierconversione era più debole negli HSH che negli HH con il vaccino quadrivalente mentre era paragonabile con il nonavalente. Tuttavia, poiché non è ancora chiaro se esiste una correlazione tra il valore soglia per il titolo anticorpale e la protezione contro l'infezione, il livello relativo dei titoli anticorpali è difficile da valutare dal punto di vista della protezione. Alcuni modelli esplicativi presuppongono che gli HSH siano esposti più precocemente degli altri gruppi agli HPV, ciò che potrebbe modificare la risposta immunitaria ai tipi di HPV correlati (in particolare vaccinali) [25, 27].

Schema a due dosi

L'immunogenicità dello schema a due dosi è stata oggetto di studi randomizzati in ragazze e ragazzi dai 9 ai 14 anni, con differenti intervalli per la somministrazione delle dosi, in confronto allo schema a tre dosi [28]. Un mese dopo l'ultima dose, la sierconversione e i titoli anticorpali di uno schema a due dosi separate da 6 o 12 mesi erano comparabili a quelli di uno schema a tre dosi nelle donne. Lo studio ha parimenti dimostrato che (1) la risposta immunitaria era più alta nei soggetti vaccinati più giovani e (2) che aumentava parallelamente all'intervallo tra le dosi.

Sicurezza

Gli studi effettuati sull'efficacia del Gardasil 9® hanno anche rilevato dei dati sulla sicurezza del nuovo vaccino. Gli effetti indesiderati, piuttosto benigni, si sono verificati principalmente nel sito di iniezione, come quelli causati dal vaccino quadrivalente. Queste reazioni locali sono un po' più frequenti con il vaccino nonavalente che con il quadrivalente e variano in funzione della popolazione studiata (67–92 % contro 72–88 %) [20–23, 25]: gli effetti indesiderati locali erano un po' più frequenti nelle donne che nelle ragazze e nei ragazzi (85,4 % contro 81,9 % e 72,8 % [23]), e più frequenti anche che negli uomini (84,1 %

contro 67,6 % [25]). Questa differenza si spiega verosimilmente dal fatto che la percentuale d'alluminio utilizzato come adiuvante è più alta, anche se è paragonabile a quella di altri vaccini somministrati nel bambino (Infanrix Hexa® 820 µg, BoostrixPolio® 500 µg, Cervarix® 500 µg). La somministrazione del vaccino nonavalente nelle donne che avevano già ricevuto il quadrivalente non ha provocato reazioni locali o sistemiche più violente [27].

Una meta-analisi che raggruppa i dati di 27465 donne riassume questi risultati. Gli arrossamenti e i dolori locali erano più frequenti con il Gardasil 9® che con il Gardasil® (odds ratio [OR] 1,29 [IC 95 % 1,21–1,36] e OR 1,72 [IC 95 % 1,62–1,82]). Non c'era differenza tra i due vaccini per quanto concerne le cefalee, le vertigini e l'astenia. Gli effetti indesiderati gravi correlati alla vaccinazione sono stati altrettanto rari che con il vaccino quadrivalente [29]. Secondo l'ultimo rapporto del Comitato consultivo mondiale della sicurezza vaccinale (GACVS) dell'OMS, la vaccinazione anti-HPV è considerata come sicura e nessun nesso di causalità ha potuto essere stabilito, in particolare con l'apparizione della sindrome di Guillain-Barré, dopo la somministrazione di 270 milioni di dosi nel mondo, lo svolgimento di numerosi studi internazionali sui potenziali rischi e l'esame dei dati disponibili [30].

PROTEZIONE CROCIATA

Diversi studi clinici sembrano indicare che i due vecchi vaccini conferiscono una certa protezione crociata in particolare contro l'HPV-31, ma anche contro il 33 e il 45, che sono anche specificamente coperti dalla Gardasil 9® [31–33]. Si stima che la protezione crociata sarebbe più alta con il vaccino bivalente rispetto al quadrivalente. Tuttavia, quando si considera l'efficacia rilevata sulla base dei dati epidemiologici, i risultati più recenti sono eterogenei: una revisione sistematica ha concluso che i due vecchi vaccini [34] hanno portato, nelle donne giovani, a una riduzione dell'HPV-31, ma non degli altri due tipi; un altro studio porta, per gli HPV di tipo 31, 33 e 45 riuniti, a una riduzione con i due vecchi vaccini [35], ma non conferma le presunte differenze tra loro.

D'altra parte, studi recenti condotti, in situazione reale, in Scozia e in Olanda (programmi di vaccinazione nazionali con il vaccino bivalente, tasso di copertura vaccinale del 90 % in Scozia, del 60 % in Olanda) concludono in un calo dei tipi non vaccinali, nelle coorti vaccinate, del 37 al 90 % su un periodo di 6–7 anni (Olanda: HPV di tipo 45, 35, 31 e 52; Scozia: HPV di tipo 31, 45 e 33) [36, 37].

RACCOMANDAZIONE DELL'UFSP E DELLA CFV

La CFV e l'UFSP raccomandano di passare al più presto al Gardasil 9[®]. L'obiettivo è che ogni persona sia protetta in maniera efficace almeno contro i papillomavirus di tipo 16 e 18, condizioni soddisfatte sia con il Gardasil[®] sia con il Gardasil 9[®]. Secondo il parere di esperti internazionali come pure le raccomandazioni dei CDC dell'ACIP, una vaccinazione iniziata con del Gardasil[®] e del Cervarix[®] può essere completata con il Gardasil 9[®] [38] (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/hpv.html>). In principio, tutti i vaccini anti-HPV disponibili proteggono contro i principali tipi oncogeni, cioè i tipi 16 e 18. Conferiscono, secondo gli studi, una protezione crociata più o meno importante contro altri tipi di HPV ad alto rischio. Come già il Gardasil[®] precedentemente, anche il Gardasil 9[®] può essere somministrato contemporaneamente a un vaccino contro l'epatite B.

AUTORIZZAZIONE DEL VACCINO DA PARTE DI ALTRE AUTORITÀ

Il Gardasil 9[®] è autorizzato dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti da dicembre 2014 per uno schema a tre dosi e da ottobre 2016 per uno schema a due dosi [39]. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha autorizzato lo schema a tre dosi in luglio 2015 e lo schema a due dosi in aprile 2016 [40]. Le due autorizzazioni riguardano, per gli uomini come per le donne, i tumori associati agli HPV, le lesioni precancerose e le verruche genitali; le patologie che toccano il collo uterino, la vagina, la vulva e l'ano vi sono citate esplicitamente. Le indicazioni previste nell'autorizzazione di Swissmedic comprendono attualmente le lesioni precancerose, il cancro del collo dell'utero, del-

la vulva e della vagina e le verruche genitali nella donna, come pure le verruche genitali negli uomini giovani e negli uomini eterosessuali [41]. Il Gardasil 9[®] ha già completamente sostituito il Gardasil[®] in alcuni paesi, per esempio negli Stati Uniti dal maggio 2017 e in Germania dall'agosto 2017.

RACCOMANDAZIONI VACCINALI IN ALTRI PAESI

Le raccomandazioni vaccinali di diversi paesi corrispondono alle raccomandazioni attuali e previste in Svizzera: la Germania, l'Austria e gli Stati Uniti raccomandano, a partire dall'età di 15 anni, uno schema di vaccinazione a tre dosi a un intervallo di 0, 2 e 6 mesi e, prima (generalmente per i gruppi d'età 9–14 anni), uno schema a due dosi con un intervallo minimo di 5 o 6 mesi [42–46]

CONCLUSIONE

La CFV e l'UFSP approvano il passaggio al Gardasil 9[®] per proteggere dalle malattie associate agli HPV, in ragione della comprovata uguaglianza con il vecchio vaccino, oltre a una maggiore protezione contro cinque altri tipi di HPV oncogeni e nonostante un aumento – minimo – degli effetti indesiderati, generalmente benigni. I dati di immunogenicità e l'esperienza acquisita con il vaccino quadrivalente permettono di concludere che l'efficacia del vaccino nonavalente nella donna può essere traspunta ad altri gruppi bersaglio. Il vaccino può così, potenzialmente, proteggere contro 20–30 % di malattie associate agli HPV supplementari, in particolare le lesioni precancerose e il cancro del collo dell'utero. Nel complesso, un alto tasso di copertura vaccinale è quindi in grado di proteggere la popolazione dal 90 % di queste malattie.

Non disponiamo ancora di dati sulla protezione a lungo termine, in particolare per lo schema vaccinale a due dosi e l'impatto epidemiologico sul terreno. Si può tuttavia ipotizzare che i risultati del vaccino quadrivalente siano applicabili.

In considerazione del carico di morbilità, dell'evoluzione delle malattie e delle caratteristiche del vaccino per quanto concerne l'efficacia e gli effetti indesiderati,

le raccomandazioni attuali, compresa la ripartizione tra vaccinazioni raccomandate di base e complementari, restano invariate.

Bibliografia

1. <http://www.nicer.org/de/statistiken-atlas/>. Consulté septembre 2017
2. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infectious Agents and Cancer* 2017;12:19.
3. Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, et al. The cost of managing genital warts in the UK. *Int J STD AIDS* 2012;23:189–94.
4. Hartwig S, Syrjänen S, Diminiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
5. Stanley M. Vaccinate boys too. *Nature* 2012;488:S10.
6. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV), Groupe de travail Vaccination HPV. Directives et recommandations. Recommandations de vaccination contre les papillomavirus humains (HPV). Février 2008:1–21.
7. Office fédéral de la santé publique, Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Plan de vaccination suisse 2018. Directives et recommandations. Bern: Office fédéral de la santé publique, 2018.
8. Spaar A, Heininger U, Stronski Huwiler S, et al. Die HPV-Impfung ist wirksam und sicher. *Ars Medici* 2017;24:1150–8.
9. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/index.html>. Consulté octobre 2018
10. <https://www.swissmedic.ch/zulassung/gen/00153/00189/00200/03495/index.html?lang=de>. Consulté septembre 2017
11. <https://compedium.ch/mpro/mnr/27673/html/de>. Consulté septembre 2017
12. Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infectious Agents and Cancer* 2012;7:38.
13. Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, et al. Population-Level Impact of the Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines: A Model-Based Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1712–23.
14. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015;51(13):1732–41.
15. Joura EA, Ault KA, Bosch FX, et al. Attribution of 12 High-Risk Human Papillomavirus Genotypes to Infection and Cervical Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):1997–2008.
16. [www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Precancerous cervical lesions High grade_HPV type distribution top 10&iso=XDM&title=Module 1: HPV prevalence estimates - Cervical precancerous lesions \(High grade\) - Top 10 HPV oncogenic types \(Country/Regions\)](http://www.hpvcentre.net/parser.php?xml=M1_Precancerous%20cervical%20lesions%20High%20grade_HPV%20type%20distribution%20top%2010&iso=XDM&title=Module%201%3A%20HPV%20prevalence%20estimates%20-%20Cervical%20precancerous%20lesions%20(High%20grade)%20-%20Top%2010%20HPV%20oncogenic%20types%20(Country/Regions)) Consulté septembre 2017
17. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131:2349–59.
18. Office fédéral de la santé publique. Les génotypes des papillomavirus humains dans les lésions précancéreuses et les cancers du col de l'utérus en Suisse au début des programmes cantonaux de vaccination: l'étude CIN3+plus. *Bull OFSP* 2017;6:12–8.
19. Huh, WK, Joura 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 randomized, double-blind trial. *Lancet* 2017;pii: S0140-6736(17)31821-4.
20. 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;372:711–23.
21. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016;34:4205–12.
22. Vesikari T, Brodzski 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;34:992–8.
23. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* 2015;136:e28–e39.
24. Petersen LK, Restrepo J, Moreira Jr. ED, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine – A combined analysis of five phase III clinical trials. *Papillomavirus Research* 2017;3:105–15.
25. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015;33:6892–6901.
26. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccines Immunol* 2012;19(2):261–7.
27. Garland SM, Cheung TK, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015;33(48):6855–64.
28. 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(22):2411–21.
29. Costa APF, Cobucci RNO, Medeiros da Silva J, et al. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Immunol Res* 2017;2017:3736201.
30. Global Advisory Committee WHO. Weekly epidemiological report 2017;92:13–20. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/june_2017/en/. Consulté octobre 2017
31. Malagón T, Drolet M, Boily M, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:781–9.
32. 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;384:2213–27.
33. 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;12:862–70.
34. Mesher D, Soldan K, Lehtinen M, et al. Population-Level Effects of Human Papillomavirus Vaccination Programs on Infections with Nonvaccine Genotypes. *Emerging Infectious Diseases* 2016;22(10):1732–40.
35. Drolet M, Bénard E, Boily M, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(5):565–80.
36. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri A, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2017; pii:S1473-3099(17)30468-1.
37. Woestenbergh PJ, King AU, van Benthem BHB, et al. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors. *J Infect Dis* 2018;217:213–22.
38. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine* 2016;34:757–61.

39. U.S. Food and Drug Administration. Approved Products. Gardasil 9. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>.
Consulté octobre 2017
40. 42. European Medicines Agency. Gardasil 9. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Stand März 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf.
Consulté octobre 2017
41. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/new-medicines/gardasil---9--injektions-suspension--humaner-papillomavirus-.html>.
Consulté septembre 2017
42. Impfplan Österreich 2017. <http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/8/1/CH1100/CMS1452867487477/impfplan.pdf>.
Consulté octobre 2017
43. Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018. Epidemiologisches Bulletin 2017;34:333–380. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile.
Consulté octobre 2017
44. Ständige Impfkommission. Anwendung des neunvalenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV). Epidemiologisches Bulletin 2016;16:137–38. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16_16.pdf?__blob=publicationFile.
Consulté octobre 2017
45. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2015;64(11):300–4. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6411.pdf>.
Consulté octobre 2017
46. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger, UNITED STATES, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-combined-schedule-bw.pdf>.
Consulté octobre 2017