

**Campagne di Vaccinazione anti-Papillomavirus:
determinanti di *compliance* e loro implementazione per il
miglioramento delle strategie e dell'efficienza dei
processi
(HPV_GE2017)**

Introduzione e background scientifico

I Papillomavirus umani (HPV) sono virus a DNA a doppia elica che infettano la cute e le mucose del tratto ano-genitale e delle vie respiratorie superiori (Doorbar J, et al., 2012) e rappresentano l'infezione a trasmissione sessuale più frequente (Ryndock EJ et al., 2014). Sono stati identificati oltre 100 tipi virali nell'uomo, 40 dei quali infettano il tratto anogenitale e 18 sono associati ad un potenziale rischio oncogeno (Kim KS et al., 2014). In particolare, i genotipi a basso rischio o non oncogeni, come HPV 6 e 11, possono causare anomalie cellulari benigne a livello della cervice uterina, papillomi laringei e condilomi genitali (oltre il 90% dei casi). Questi ultimi sono associati ad elevata morbosità e costituiscono la più frequente manifestazione dell'infezione da HPV nel sesso maschile. I genotipi ad alto rischio di HPV, invece, sono associati ai carcinomi ano-genitali e del distretto oro-faringeo. Complessivamente si stima che HPV sia responsabile 610.000 casi di cancro su un totale di 12,7 milioni a livello globale (Forman D, 2012) (de Martel C et al., 2012). Il carcinoma della cervice uterina è il secondo carcinoma per frequenza nei soggetti di sesso femminile e la quinta causa di morte a livello mondiale, con più di 500.000 casi e 275.000 decessi ogni anno (Ferlay J et al., 2010). Le altre tipologie di carcinomi associati con HPV non sono soggette a screening e la loro incidenza è in aumento, soprattutto nei maschi (Moscicki AB et al., 2012; Bosch FX et al., 2013).

Le evidenze relative alla risposta immunitaria che si sviluppa in seguito all'infezione da HPV dimostrano come l'unica risposta in grado di contenere ed eventualmente eliminare le lesioni da HPV è quella cellulo-mediata. Pertanto, soggetti immunodepressi, come i trapiantati e quelli con infezione HIV, hanno una maggiore probabilità di contrarre l'infezione e di sviluppare lesioni displastiche cervicali, estese e multifocali (Stanley MA & Sterling JC, 2014).

Ad oggi la vaccinazione rappresenta lo strumento di prevenzione più efficace, associato allo screening nel caso dei soggetti di sesso femminile (Pierce Campbell CM et al., 2013).

I vaccini attualmente disponibili sono il vaccino bivalente, diretto verso i tipi HPV 16 e 18 (RCP Cervarix), il vaccino quadrivalente, diretto verso i tipi HPV 16, 18, 6 e 11 (RCP Gardasil), e il vaccino nove-valente (RCP Gardasil 9), di recente commercializzazione, che, rispetto al vaccino quadrivalente, conferisce la protezione anche nei confronti dei genotipi ad alto rischio 31, 33, 45, 52 e 58.

Alcuni Paesi Europei ed Extra-Europei (U.S.A., Canada, Australia, Austria, Norvegia, Svizzera) (CDC, 2011; Public Health Agency of Canada, 2014; Australian Government, 2014; ECDC Vaccine schedule, 2016) hanno recentemente introdotto strategie vaccinali rivolte ad entrambi i sessi, che comportano vantaggi sia in termini economici che di Sanità Pubblica: dalla riduzione della patologia HPV-correlata nel maschio, in costante aumento (Giuliano AR et al., 2011), alla riduzione dell'incidenza della patologia cervicale per *herd immunity* (Elbasha EH & Dasbach EJ, 2010) della velocità di circolazione virale nella popolazione generale (Stanley M, 2014). Tale strategia ha rilevanza anche in termini di equità sociale.

In Italia, le Società Scientifiche SItI, SIP, FIMP, FIMMG raccomandano dal 2014 l'estensione dell'offerta vaccinale gratuita ai maschi nel dodicesimo anno di vita (Bonanni P et al, 2014), e dal 2015 alcune Regioni/P.A./A.S.L., in particolare Liguria, Puglia, Sicilia, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Molise, Calabria, P.A. Trento, A.S.L. di Sassari e Olbia hanno già introdotto la strategia di vaccinazione universale. Inoltre, le Regioni Liguria, Friuli Venezia Giulia, Lombardia ed Emilia-Romagna hanno attivato l'offerta della vaccinazione anche ai soggetti HIV positivi, di entrambi i sessi, mentre Friuli Venezia Giulia, Lombardia hanno esteso l'offerta anche ai maschi omosessuali (ISS, 2015). Il 19 gennaio 2017, infine, è stato approvato in Conferenza Stato-Regioni il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (PNPV), che prevede l'offerta della vaccinazione anti-HPV anche ai maschi 11enni, con obiettivi di copertura $\geq 60\%$, $\geq 75\%$ e $\geq 95\%$ rispettivamente nel 2017, 2018 e 2019 (Ministero della Salute, 2017). Il nuovo PNPV raccomanda inoltre l'offerta della vaccinazione anti-HPV nei soggetti a rischio, in particolare gli uomini che fanno sesso con uomini.

Alla luce delle nuove strategie vaccinali risulta utile analizzare tutte le possibili variabili che entrano in gioco per il conseguimento degli obiettivi di copertura previsti. L'ultima indagine disponibile relativa ai dati di copertura vaccinale per l'HPV, aggiornati al 31/12/2015 ha rilevato una copertura nazionale media per tre dosi di vaccino pari a 72,2% e 70%, in riferimento alle coorti di nascita 2000 e 2001, rispettivamente, con un'ampia variabilità tra le Regioni (ISS, 2015).

I valori raggiunti, quindi, sono subottimali e comunque inferiori rispetto agli obiettivi previsti dal PNPV 2017-2019 vigente (Ministero della Salute, 2017). Inoltre, l'ampia variabilità osservata a livello regionale impone interventi di sanità pubblica che consentano di garantire l'accesso alla vaccinazione in modo uniforme a tutta la popolazione target.

Ulteriori elementi di valutazione riguardo all'adesione alla vaccinazione sono rappresentati dall'impatto della modifica della schedula vaccinale da tre a due dosi nei pre-adolescenti, sia del vaccino bivalente sia del vaccino quadrivalente (Ministero della Salute. Circolare 24 aprile 2014), e dal vantaggio aggiuntivo percepito per l'introduzione del vaccino 9-valente (RCP Gardasil 9).

Obiettivi dello studio

Obiettivo generale

Lo studio si propone di stimare il fabbisogno formativo e i determinanti di accettabilità della vaccinazione anti-HPV da parte dei soggetti target (Linea 1a) e degli operatori sanitari coinvolti nella scelta vaccinale (Linea 1b). Saranno valutati inoltre gli aspetti organizzativi dell'offerta vaccinale nelle ASL delle Regioni nelle quali è stata introdotto la vaccinazione anti-HPV in offerta universale (sia ai maschi sia alle femmine pre-adolescenti) (Linea 2).

Obiettivi specifici

Gli obiettivi specifici della ricerca sono:

1. esplorare caratteristiche socio-demografiche, gli stili di vita, le conoscenze, gli atteggiamenti e le preoccupazioni dei soggetti pre-adolescenti di entrambi i sessi, dei genitori di pre-adolescenti, dei giovani-adulti e dei soggetti a rischio (HIV positivi e uomini che fanno sesso con uomini) rispetto all'infezione da HPV, le patologie correlate e la relativa vaccinazione (Linea 1a);
2. analizzare le caratteristiche professionali, le conoscenze e le opinioni degli operatori sanitari coinvolti nella scelta vaccinale e nella gestione dell'intervento di prevenzione relativamente all'infezione da HPV, le patologie correlate e alla vaccinazione anti-HPV (Linea 1b).
3. indagare gli aspetti organizzativi (modalità di invito alla vaccinazione, sedi previste per l'esecuzione del ciclo vaccinale, tipologia di offerta vaccinale) dell'offerta vaccinale, le caratteristiche dell'anagrafe vaccinale, il sistema di vaccinovigilanza e le strategie di comunicazione specifiche per ciascun target della vaccinazione (incontri formativi con soggetti target e genitori, utilizzo dei media locali, distribuzione di materiale informativo, coinvolgimento delle scuole, coinvolgimento di altro personale sanitario, disponibilità del servizio di *call center*) nelle ASL delle Regioni nelle quali è già stata introdotta la vaccinazione anti-HPV in offerta universale (sia ai maschi sia alle femmine pre-adolescenti) in relazione alle coperture vaccinali ottenute (Linea 2).
4. sulla base delle evidenze ricavate, realizzare un sistema di comunicazione atto a sensibilizzare la popolazione target (inclusi i genitori dei soggetti pre-adolescenti) considerando i differenti contesti socio-culturali (Linea 3);
5. sulla base delle evidenze ricavate, approfondire la formazione degli operatori sanitari in tema di infezione da HPV e strategie di prevenzione vaccinale "universale" (Linea 4).

Materiali e Metodi

Disegno dello studio

Il disegno dello studio è osservazionale, trasversale, multicentrico.

Centri coinvolti

I Centri di ricerca coinvolti nello studio sono:

- il Dipartimento di Scienze della Salute (DiSSal) dell'Università degli Studi di Genova (Responsabile Prof. G. Icardi) (Centro Coordinatore): il centro sarà coinvolto in tutte le linee di ricerca
- l'U.O. Igiene e Medicina Preventiva dell'IRCCS materno infantile Burlo Garofolo (Responsabile Prof. P. D'Agaro): il centro sarà impegnato nell'arruolamento dei soggetti a rischio (linea 1a) e sulla linea 2
- il Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari dell'Università degli Studi di Padova (Responsabile Prof. V. Baldo): il centro sarà coinvolto sull'arruolamento dei soggetti giovani adulti (linea 1a)
- il Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana dell'Università degli Studi di Bari Aldo Moro (Responsabile Dott. S. Tafuri): il centro sarà coinvolto sull'arruolamento dei soggetti giovani adulti (linea 1a)
- il Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Foggia (Responsabile Prof.ssa R. Prato): il centro sarà impegnato nella linea 2
- il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali dell'Università del Salento (Responsabile Prof. M. Guido): il centro si occuperà dell'arruolamento di soggetti pre-adolescenti e di genitori di pre-adolescenti (linea 1a)
- l'U.O.C. Ginecologia Preventiva e Consultori Familiari dell'ASL di Castrovillari (Responsabile Dott. C.M. Stigliano): il centro provvederà all'arruolamento dei soggetti giovani adulti (linea 1a) e sarà impegnato nella linea 2
- Dipartimento di Scienze della Promozione della Salute dell'Università degli Studi di Palermo (Responsabile Prof.ssa A. Casuccio): il centro si occuperà dell'arruolamento di soggetti pre-adolescenti (linea 1a)
- ASP di Catania (Responsabile Dott. M. Cuccia): il centro si occuperà dell'arruolamento di soggetti pre-adolescenti e di genitori di pre-adolescenti (linea 1a) e sarà impegnato nella linea 2

Popolazione dello studio

La popolazione dello studio comprenderà i pre-adolescenti, i genitori di pre-adolescenti, giovani adulti di età compresa tra 18 e 20 anni (femmine che conservano il diritto alla gratuità alla vaccinazione, maschi per i quali è prevista l'offerta in *co-payment*), i soggetti a rischio (HIV positivi e uomini che fanno sesso con uomini) (Linea 1a), gli operatori sanitari coinvolti nella scelta vaccinale e nella

gestione dell'intervento vaccinale relativamente all'infezione da HPV, le patologie correlate e la vaccinazione anti-HPV (Linea 1b), un referente per ciascuna ASL/Regione nella quale è stata introdotta la vaccinazione universale (Linea 2).

Dimensione del campione

In relazione alla numerosità dei soggetti delle fasce d'età previste nello studio, dei soggetti a rischio e degli operatori sanitari, delle evidenze disponibili circa il principale outcome dello studio rappresentato dall'accettabilità della vaccinazione anti-HPV nei target considerati, fissando l'intervallo di confidenza al 95%, un margine di errore (+/-) del 2.5% e aggiungendo una quota pari al 5%, in considerazione dei possibili *drop-out* e mancate risposte, un totale di 1,410 soggetti per singolo sottogruppo sarà incluso nello studio.

Durata dello studio

Le procedure dello studio (validazione dei questionari, raccolta e analisi dei dati, reportistica) avranno inizio a Maggio 2017 e termineranno a Dicembre 2018.

Raccolta e trattamento dei dati

Gli arruolamenti saranno effettuati dal personale inserito nello studio.

Ai soggetti arruolati sarà fornita una nota informativa inerente il soggetto promotore dello studio e gli obiettivi dello stesso (in forma scritta o online). Inoltre, ciascun partecipante sottoscriverà un consenso informato e, per quanto riguarda i soggetti pre-adolescenti, un assenso unico semplificato per soggetti pre- e post-pubere, considerato il fatto che l'arruolamento di tali soggetti avverrà nel *setting* scolastico e che quindi tale distinzione avrebbe potuto comportare criticità relative alla *privacy*. A ciascun genitore/tutore dei soggetti pre-adolescenti sarà somministrato un consenso informato (scritto o online) ai fini della partecipazione del/la proprio/a figlio/a allo studio.

Questionari

I questionari sono stati elaborati specificatamente per lo studio poiché gli strumenti di indagine disponibili in letteratura sull'argomento non sono esaustivi per tutti i target oggetto dell'indagine; inoltre, i questionari predisposti consentono di approfondire i dati inerenti le caratteristiche socio-demografiche, le conoscenze e gli atteggiamenti delle varie tipologie di soggetti per i quali la vaccinazione anti-HPV è raccomandata o coinvolti nella scelta vaccinale, al fine di individuare i determinanti di accettabilità della sopracitata vaccinazione nel setting italiano, alla luce della recente introduzione della vaccinazione anti-HPV "universale" a livello nazionale attraverso il PNPV 2017-2019. Infine, da un'analisi della letteratura è emerso come le conoscenze circa gli aspetti organizzativi delle campagne di vaccinazione anti-HPV siano stati prevalentemente indagati quando l'offerta era

rivolta soggetti pre-adolescenti di sesso femminile. Lo studio si prefigge, pertanto, di ampliare le conoscenze in ambito organizzativo, in considerazione dell'estensione dell'offerta vaccinale ai soggetti di sesso maschile e ai soggetti a rischio.

Linea 1

La prima fase del progetto prevede la valutazione della comprensibilità, della riproducibilità (test-retest a distanza di due settimane), della validità di contenuto e della consistenza interna attraverso l'alpha di Cronbach in un sottogruppo di soggetti appartenenti a ciascun target.

Al fine di poter verificare che ciascun soggetto partecipante completi entrambi i questionari previsti sarà generato un codice che ne garantisca comunque l'anonimato.

I questionari predisposti contengono quesiti specifici per ciascun target e sono stati suddivisi in tre sezioni:

- la prima sezione riguarda le informazioni generali del soggetto; in particolare, tali informazioni riguardano le caratteristiche socio-demografiche e gli stili di vita nel caso di soggetti pre-adolescenti, genitori, giovani-adulti e soggetti a rischio mentre i questionari diretti agli operatori indagano principalmente le caratteristiche professionali;
- la seconda sezione mira alla valutazione delle conoscenze di base in tema di infezione da HPV, patologie correlate e la prevenzione vaccinale;
- la terza sezione indaga gli atteggiamenti del partecipante nei confronti dei temi sopracitati attraverso l'applicazione della scala Likert (5 punti per "fortemente concorde") a specifiche affermazioni:

Tra la seconda e la terza sezione è previsto un momento formativo che sarà rappresentato da una lezione frontale per i soggetti pre-adolescenti e dalla somministrazione di un testo scritto contenente informazioni inerenti le infezioni da HPV, le patologie correlate e le modalità di prevenzioni, tra cui la vaccinazione per tutti gli altri target dello studio.

Inoltre, prima e dopo il momento formativo sarà richiesto al soggetto di indicare attraverso una scala da 10 punti quanto sia favorevole alla vaccinazione anti-HPV (10 punti riflettono il massimo favore nei confronti della vaccinazione).

La modalità di somministrazione prevista dei questionari è cartacea per i soggetti pre-adolescenti e potrà essere online attraverso la piattaforma "Google Drive" o scritta per tutti gli altri target.

Linea 2

Per i referenti di ciascuna ASL/Regione coinvolta nello studio è prevista la somministrazione di un questionario online inerente le coperture vaccinali, le eventuali notifiche di eventuali eventi avversi al vaccino/i anti-HPV, le modalità organizzative (modalità di invito alla vaccinazione, sedi previste per l'esecuzione del ciclo vaccinale) e le strategie di comunicazione specifiche per ciascun target della vaccinazione (*counselling* pre-vaccinale, incontri formativi con soggetti target e genitori, utilizzo dei

media locali, distribuzione di materiale informativo, coinvolgimento delle scuole, coinvolgimento di altro personale sanitario, servizio di call center) delle campagne vaccinali.

Privacy

I questionari che saranno utilizzati per la raccolta dei dati sensibili sono stati ideati in modo tale da garantire l'anonimizzazione del soggetto partecipante allo studio mediante l'inserimento di un codice da parte del soggetto stesso.

I dati personali e sensibili e i risultati dello studio saranno trattati in accordo con le norme di buona pratica clinica (Decreto Legislativo 2011/2003 e D.M. 17/12/2004).

I dati sono trattati in maniera totalmente anonima in accordo con la legislazione della *privacy*. Tutti i soggetti inclusi nello studio, al momento dell'arruolamento, riceveranno una scheda informativa e forniranno un consenso o, nel caso dei soggetti pre-adolescenti un assenso, per il trattamento dei dati sensibili e per il loro utilizzo a scopo di ricerca.

Specificatamente per quanto riguarda la linea due del progetto, che ha l'obiettivo di valutare gli aspetti organizzativi delle campagne di vaccinazione anti-HPV, è prevista la raccolta dei dati personali del referente dell'Azienda Sanitaria Locale al fine di poter eventualmente contattare lo stesso in caso di necessità di ottenere chiarimenti o eventuali dati mancanti.

Analisi dei dati

I dati ottenuti saranno utilizzati per popolare i database specifici per ciascun target e ciascuna linea di ricerca in formato Microsoft Excel e successivamente analizzati con il software JMP.

Linea 1

Sulla base delle risposte fornite dai partecipanti, saranno calcolati tre punteggi:

- 1) il punteggio sulle conoscenze, che rappresenta la percentuale di risposte corrette fornite da ciascun soggetto; in particolare, sarà attribuito un punto ad ogni risposta corretta e non sarà attribuito nessun punto alle risposte errate o "non so"
- 2) il punteggio sulle attitudini, calcolato utilizzando i punteggi della scala Likert attribuiti a ciascuna affermazione da parte del soggetto (1 punto - "fortemente concorde", 2 punti - "concorde", 3 punti - "neutrale", 4 punti - "in disaccordo", 5 punti - "fortemente in disaccordo"); per ciascun soggetto sarà calcolato il punteggio medio, al fine di ottenere un punteggio compreso tra 1 e 5 per ciascun soggetto.
- 3) Il punteggio sulla volontà del soggetto di ricevere/far somministrare al/alla proprio/a figlio/a o assistito la vaccinazione anti-HPV, calcolato sia all'inizio della somministrazione del questionario, sia alla fine. Il punteggio è espresso con una scala da 1 a 10, nella quale 1 esprime la volontà minima di essere vaccinato/far somministrare al/alla proprio/a figlio/a o assistito la vaccinazione anti-HPV e il

punteggio 10 esprime la massima volontà di essere vaccinato/far somministrare al/alla proprio/a figlio/a o assistito la vaccinazione anti-HPV.

I punteggi sulle conoscenze e sulle attitudini saranno valutati in relazione alle informazioni generali sul soggetto utilizzando il test t o l'analisi della varianza ANOVA.

Saranno confrontati, inoltre, i punteggi sulla volontà del soggetto di ricevere/far somministrare al/alla proprio/a figlio/a o assistito la vaccinazione anti-HPV, calcolati all'inizio alla fine della somministrazione del questionario utilizzando il test t.

Un p-value inferiore a 0.05 sarà considerato significativo.

Infine, sarà condotta un'analisi multivariata utilizzando la regressione lineare per identificare i fattori predittivi di elevati punteggi sulle conoscenze o sull'attitudine alla vaccinazione. Solo le variabili risultate significative all'analisi univariata saranno inserite nel modello.

Linea 2

Le variabili continue saranno presentate come mediane e percentili; le variabili categoriche saranno descritte come frequenze assolute e proporzioni. I test Chi-quadro o Fisher saranno utilizzati per confrontare le proporzioni. Un p-value inferiore a 0.05 sarà considerato significativo.

Le informazioni relative agli aspetti organizzativi saranno messe in relazione con le coperture vaccinali. Per valutare i possibili determinanti del raggiungimento delle coperture vaccinali più elevate sarà utilizzata la regressione logistica.

Comitato etico

Il presente studio sarà sottoposto ad autorizzazione da parte del Comitato Etico Regionale della Regione Liguria e ai Comitati Etici dei centri partecipanti.

Rilevanza traslazionale

Dai risultati del presente studio sarà possibile individuare i determinanti di accettabilità dei soggetti target della vaccinazione anti-HPV e le modalità organizzative associate al raggiungimento di coperture vaccinali più elevate, in considerazione dell'ampliamento dell'offerta ai soggetti di sesso maschile e a rischio.

Bibliografia

1. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70.
2. Ryndock EJ, Meyers C. A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Oct;12(10):1165-70.
3. Kim KS, Park SA, Ko KN, Yi S, Cho YJ. Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014 Jul;3(2):168-75.
4. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23.
5. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Franceschi S, Vignat J, de Martel C. Comparison of HPV-related disease in men and women. EUROGIN International Congress Florence, Italy, 2013.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
7. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, Kjaer SK, Palefsky J. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5):F24-33.
8. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, Stern PL, Stanley M, Arbyn M, Poljak M, et al.; Authors of the ICO Monograph 'Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases' Vaccine Volume 30, Supplement 5, 2012. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31(Suppl 8):I1-31.
9. Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:58-74. doi: 10.1159/000355964.
10. Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Salmerón JJ, Quiterio MM, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Giuliano AR. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis*. 2013 Aug 1;208(3):373-84.
11. [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR -
Product Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf)
12. [http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR -
Product Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf)
13. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-
register/2015/20150610131761/anx_131761_it.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150610131761/anx_131761_it.pdf)

14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Dec 23;60(50):1705-8
15. Public Health Agency of Canada. Summary of Canadian Immunization Committee (CIC) recommendations for HPV immunization programs. CCDR April 17, 2014; 40(8)
16. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
17. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):932-40.
18. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. Vaccine. 2010 Oct 4;28(42):6858-67.
19. Bonanni P, Azzari C, Castiglia P, Chiamenti G, Conforti G, Conversano M, Corsello G, Ferrera G, Ferro A, Icardi G, Macrì PG, Maio T, Ricciardi W, Russo R, Scotti S, Signorelli C, Sudano L, Ugazio AG, Villani A, Vitali Rosati G. [The 2014 lifetime immunization schedule approved by the Italian scientific societies. Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine, and Public Health. Italian Society of Pediatrics. Italian Federation of Pediatric Physicians. Italian Federation of General Medical Physicians. Arezzo Service of Legal Medicine]. Epidemiol Prev. 2014 Nov-Dec;38(6 Suppl 2):131-46.
20. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Strategie%20regionali%20HPV%2028%20Aprile%202015.pdf>
11. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
12. http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=vpRv9MUQjlk gV+QoKFDVEQ_.sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=49024&parte=1%20&serie=