

Revisione critica della letteratura e d'altro ...

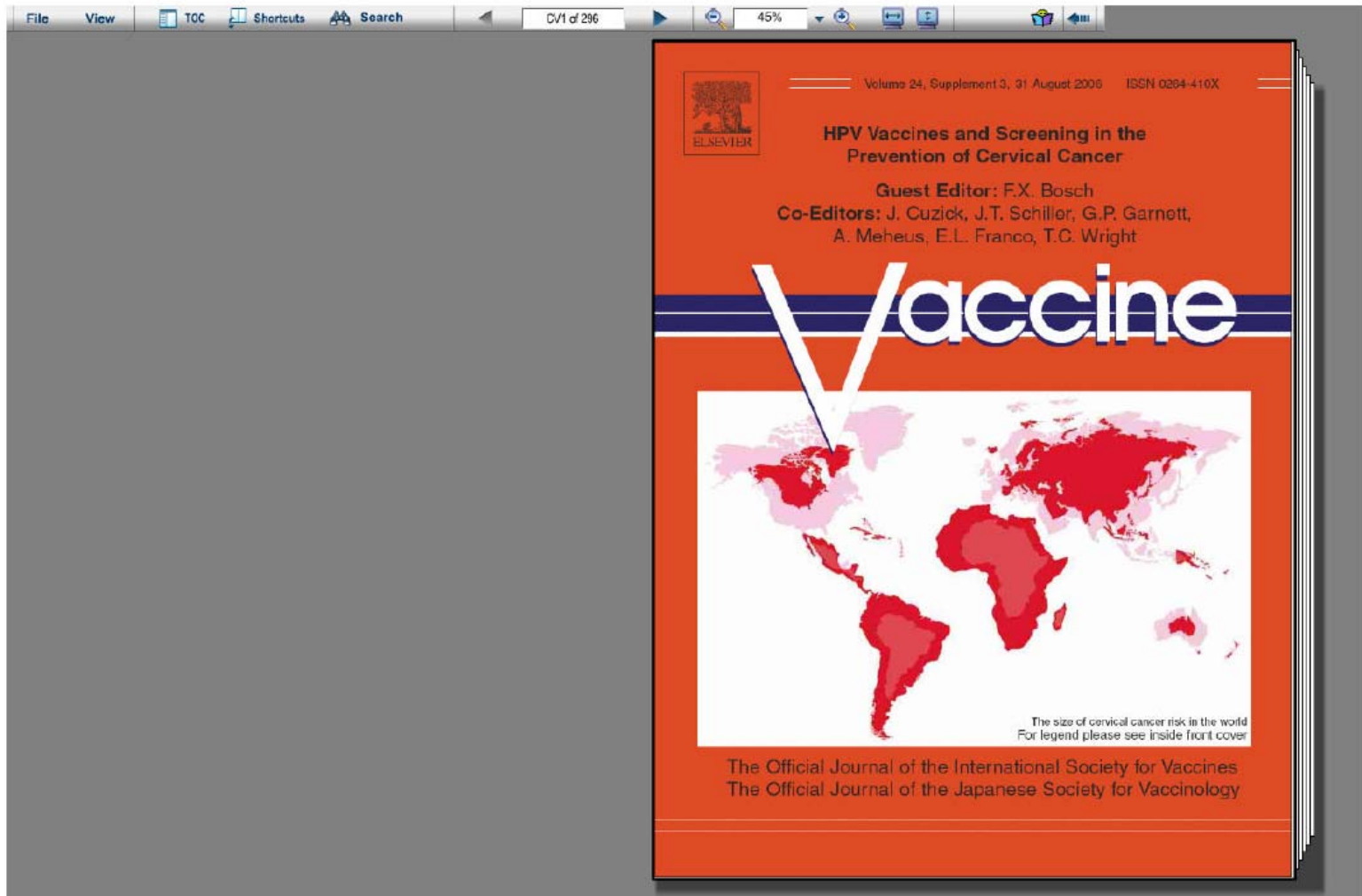
Luisella Grandori
Responsabile prevenzione vaccinale ACP

un'overdose ...

in pochi mesi decine di articoli

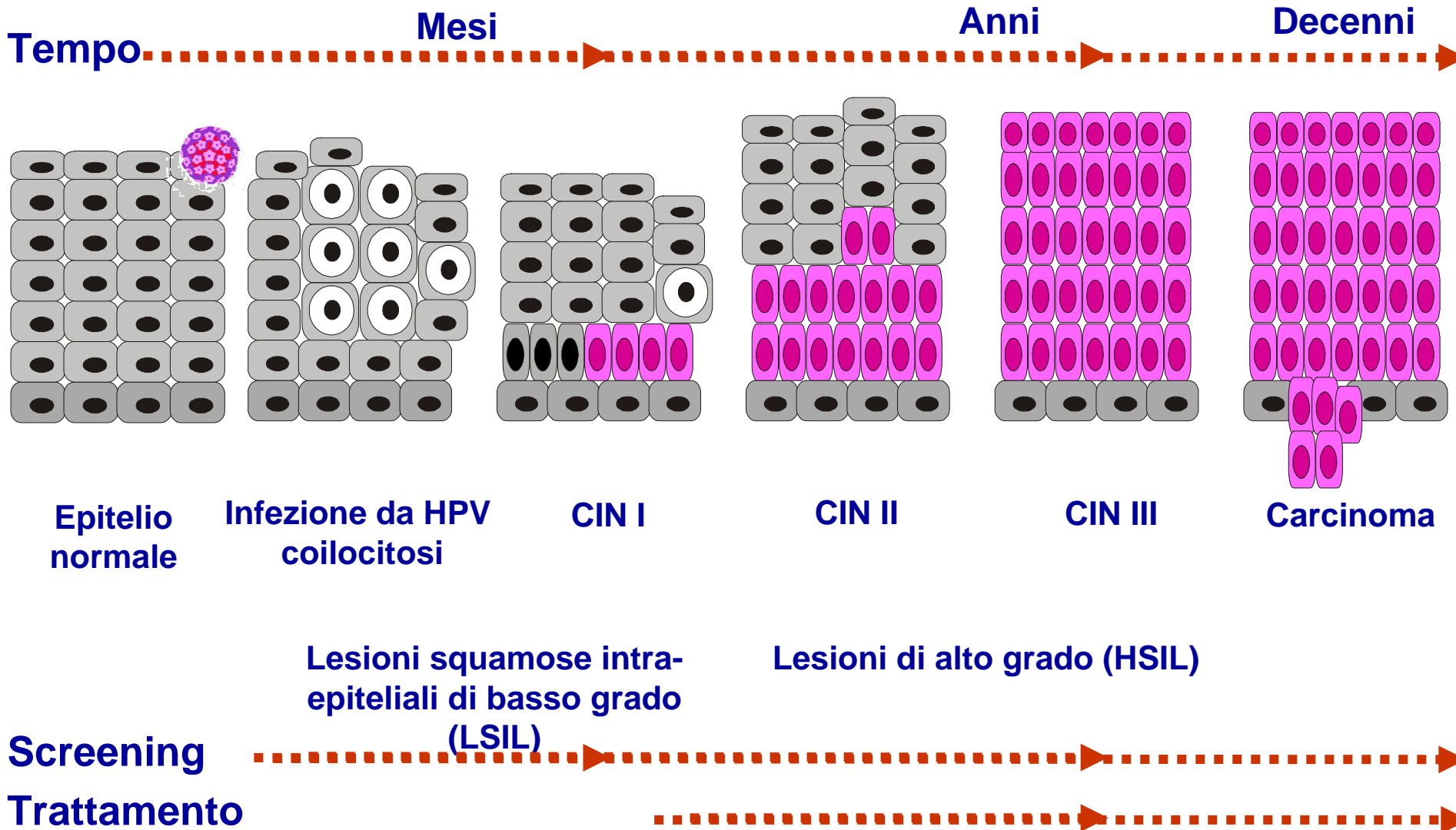
- *Vaccine* un volume online a libero accesso
- *NEJM* il 10 maggio 2007 un numero quasi monografico
- *JAMA*
- *Lancet*
- *BMJ*

e di congressi ...



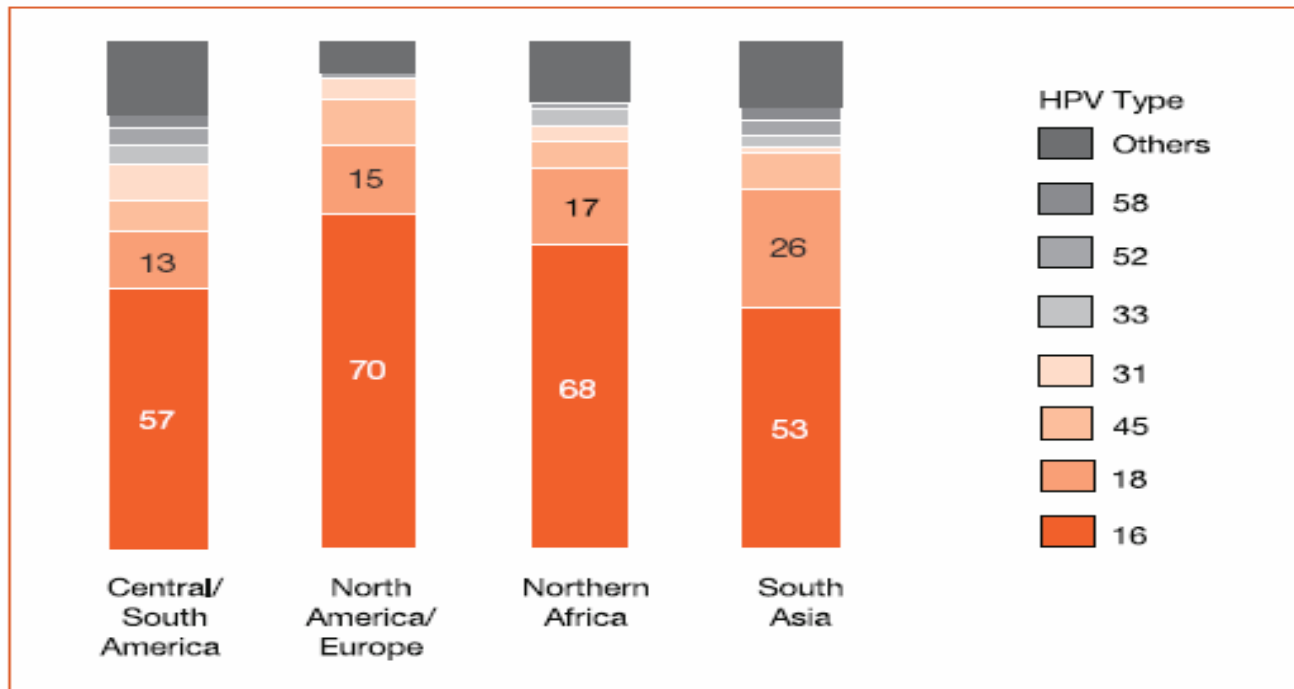
296 pagine ...

Progressione della malattia



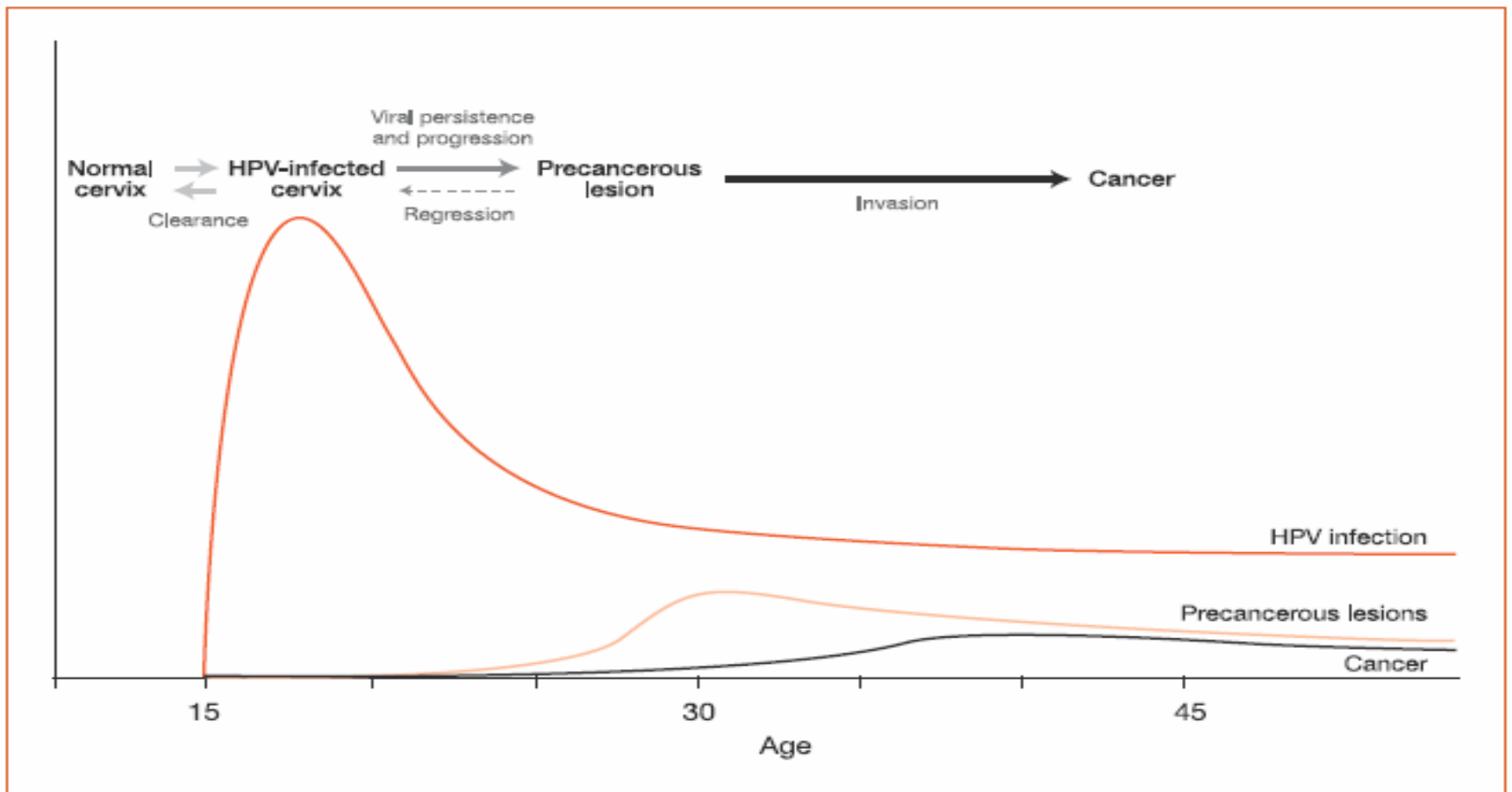
Prevalenza dei diversi tipi di HPV per regione OMS

Figure 2. Prevalence (%) of different HPV types among women with cancer, by region



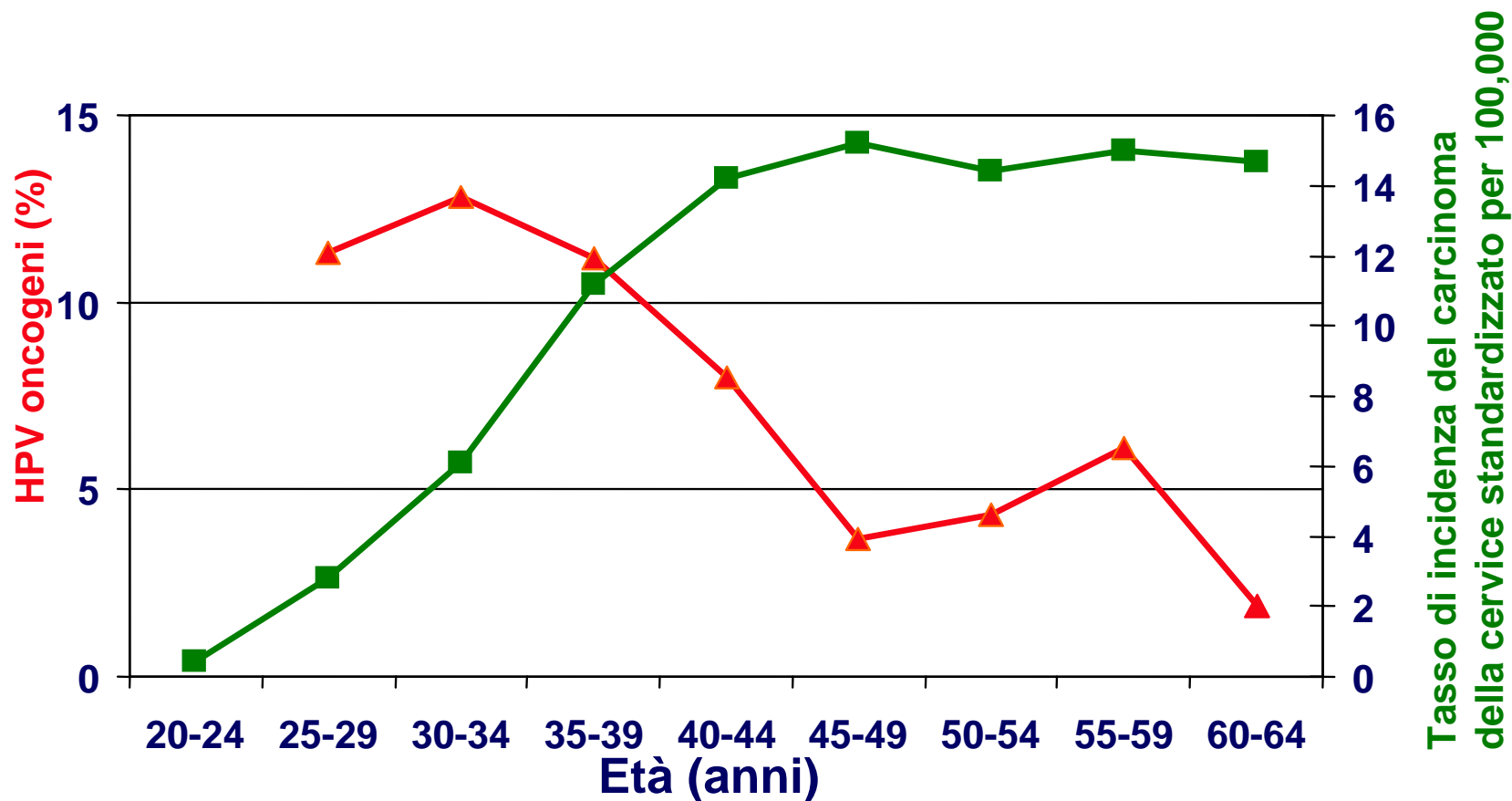
Source of data: Muñoz N et al. Against which human papillomavirus type shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International Journal of Cancer*, 2004, 111:278–285.

OMS stima circa 500.000 casi/anno ca cervice, 80% nei paesi poveri



Source: Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(20): 2101–2103. (© 2005 Massachusetts Medical Society. Adapted with permission.)

Incidenza età-specifica di CC e prevalenza di infezione HPV per età in Italia



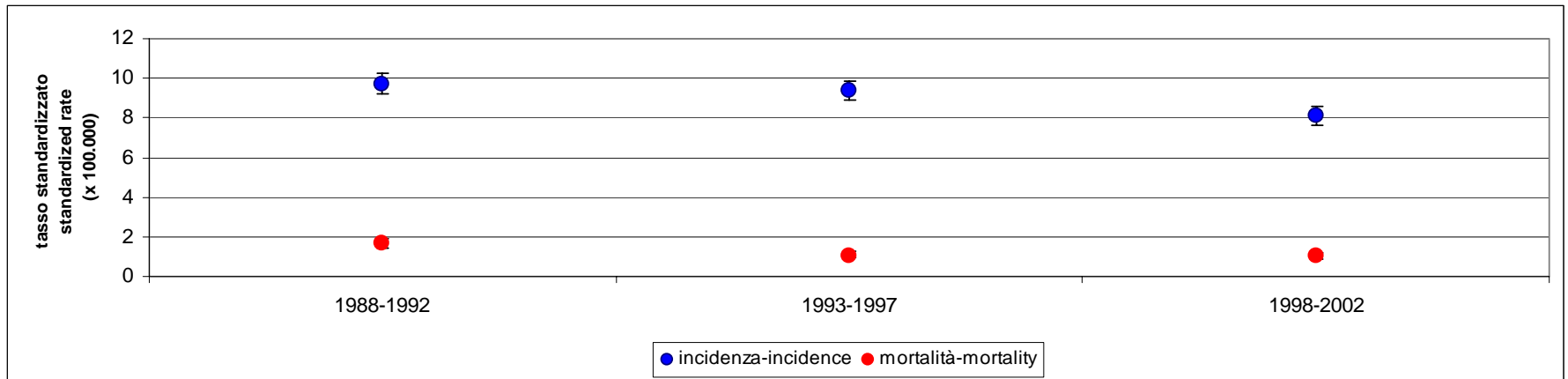
Epidemiologia del carcinoma della cervice uterina in Italia

Anni 1999-2002:

- **3500 casi incidenti** (10/100.000 donne tutte le età)
- 370 decessi ca cervice
- 1800 morti per ca utero in sede non specificata
- **Stima: circa 1.000 morti/anno per ca cervice**
- Tasso di mortalità corretto per misclassificazione: 3/100.000 donne.

AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. Epidemiologia & Prevenzione. January-February 2006 (2).

Andamento dei tassi di incidenza e mortalità anni 1988-2002



Fonte: AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. Epidemiologia & Prevenzione. January-February 2006 (2).

STUDI CLINICI DEL PRODOTTO

(12 studi clinici su 21.514 soggetti)

Sulla base dell'età dei soggetti coinvolti negli studi il programma di valutazione del vaccino quadrivalente è stato diviso in:

- Studi di efficacia su soggetti di sesso femminile di età 16-26 anni.
- Studi di bridging di immunogenicità tra soggetti di sesso femminile di età 16-26 anni e soggetti di sesso femminile e maschile di 9-15 anni.

POPOLAZIONI UTILIZZATE PER LE ANALISI DEGLI STUDI DI EFFICACIA

Popolazione Per Protocollo (PPE Per Protocol Efficacy) (tutti gli studi):

- Somministrazione di 3 dosi entro 1 anno dall'arruolamento
- naive (negativi alla PCR e sieronegativi) a HPV 6,11,16,18 all'arruolamento e fino ad 1 mese dopo la terza dose (7° mese)
- assenza di violazioni maggiori dal protocollo
- Efficacia misurata a partire dalla visita al 7° mese

La PPE comprende solo il 64 -84% di tutti i soggetti arruolati

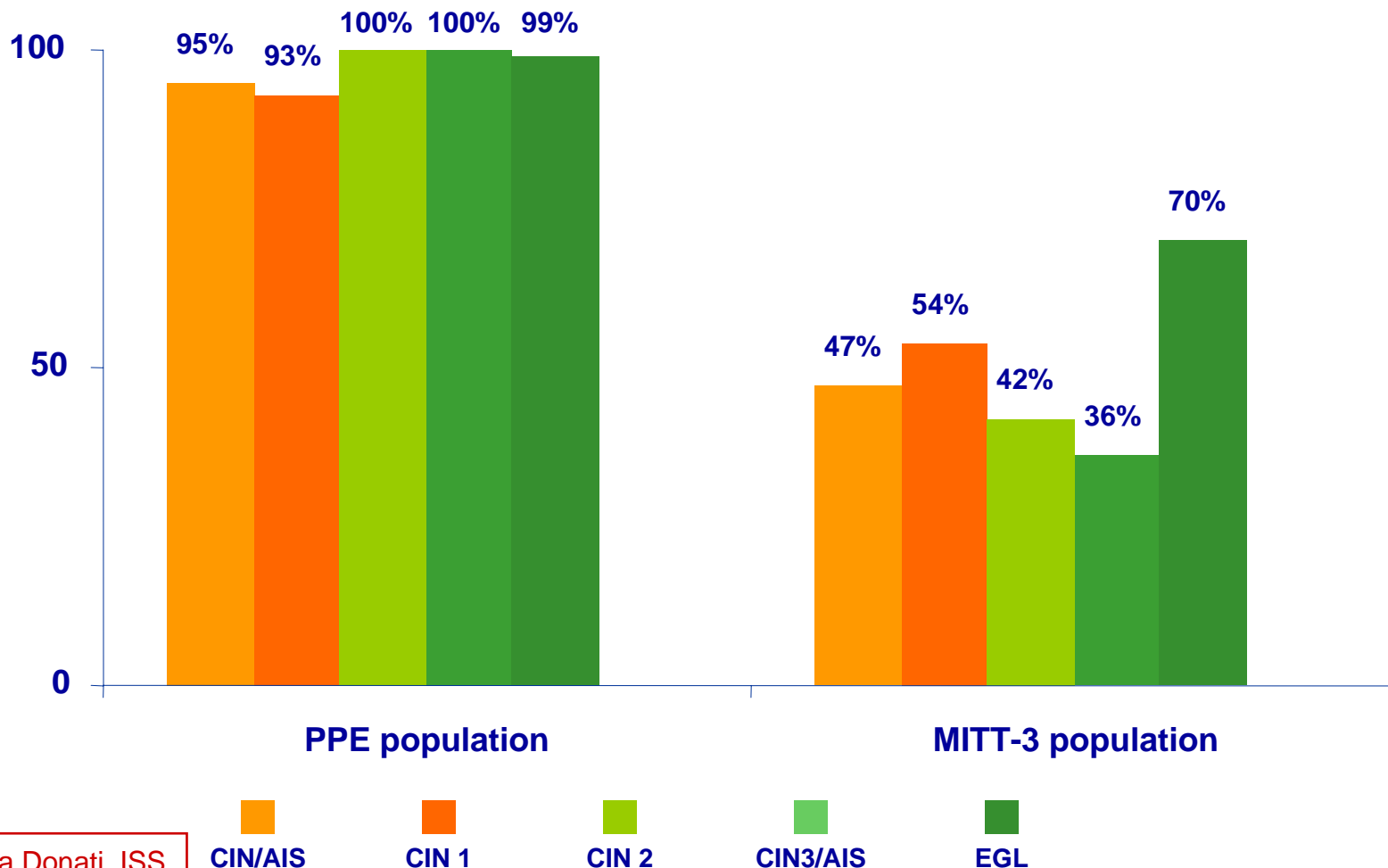
POPOLAZIONE MITT-3

Rappresenta la popolazione femminile più simile a quella generale:

- Somministrazione di almeno 1 dose di vaccino
- Soggetti HPV positivi o negativi al momento dell'arruolamento
- Efficacia misurata a partire da 1 mese dopo la 1° dose

EFFICACIA (%) DEL VACCINO HPV QUADRIVALENTE

(analisi combinata su 4 studi N = >20.000) *follow-up 4 anni*



Legenda: CIN neoplasia intracervicale; AIS adenocarcinoma in situ; EGL lesioni dei genitali esterni

efficacia

non conosciuta

- immunocompromessi
- donne gravide (pochi dati anche sulla sicurezza)

manca evidenza

- donne già infettate con HPV

JAMA 2007; 298:743-753 (>7.000 donne Costa Rica)

studio sul bivalente 16,18

bambini e adolescenti (9-15 anni)

Table 1. Clinical program for quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, and 18 (HPV 6/11/16/18) vaccine.

| Objective, study | Study type | No. of subjects | Study population | End point |
|---|------------------|-----------------|---|---|
| Efficacy | | | | |
| 005 [41], 007 [42], 013 (Future I) [31], 015 (Future II) [32] | Phase II and III | 20,877 | Women aged 16–26 years | HPV 16/18–related CIN 2/3 and AIS; HPV 16/18–related VIN 2/3 and VaIN 2/3; HPV 6/11/16/18–related CIN or AIS; HPV 6/11/16/18–related external genital warts |
| 019 | Phase III | 3800 | Women aged 24–45 years | HPV 6/11/16/18–related infection or disease |
| 020 | Phase III | 3900 | Men aged 16–26 years | HPV 6/11/16/18–related infection; HPV 6/11–related genital warts; HPV 6/11/16/18–related anal precancer |
| Immunogenicity | | | | |
| 007 | Phase II | 241 | Women aged 16–23 years | Anti-HPV levels through 5 years [44]; demonstration of immune memory [45] |
| 013 | Persistence | 5455 | Women aged 16–26 years | Anti-HPV levels through 4 years |
| 015 | Persistence | 12,167 | Women aged 16–26 years | Anti-HPV levels through 4 years |
| 016 [49] | Adolescent-1 | 1529 | Women aged 16–23 years, adolescents aged 9–15 years | Bridge efficacy findings from young women to adolescent boys and girls |
| 018 [46] | Adolescent-2 | 1781 | Adolescents aged 9–15 years | Anti-HPV levels through 6 years in adolescent boys and girls |
| Safety | | | | |
| All | All | 21,464 | Women aged 16–26 years; adolescents aged 9–15 years | Local and systemic adverse experiences; long-term medical history; pregnancy and breast-feeding outcomes |

NOTE. AIS, adenocarcinoma in situ; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; VaIN, vaginal intraepithelial neoplasia; VIN, vulvar intraepithelial neoplasia.

Rif. 49 - 506 femmine e 510 maschi di 10-15 anni

Rif. 46 - 1781 bambini di 9-15 anni

sicurezza

- vaccino definito efficace e sicuro dalle Agenzie regolatorie (FDA, EMEA) e dal Comitato OMS per la sicurezza vaccini
- non pochi (Moss, Harper, DeAngelis), ritengono necessari ulteriori dati nelle età più giovani
- sul sito dei CDC USA vengono descritti in dettaglio sintomi importanti (Guillain-Barré, decessi) osservati dopo, ma valutati come non attribuibili al vaccino

<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/downloads/vac-faqs-vacsafe-efficacy.pdf>

non abbiamo motivi di allarme ma sorvegliamo con CURA e pretendiamo i risultati della sorveglianza nazionale

analisi costo-efficacia

Una revisione di 4 studi costo-efficacia sul vaccino HPV, eseguiti in USA, rileva:

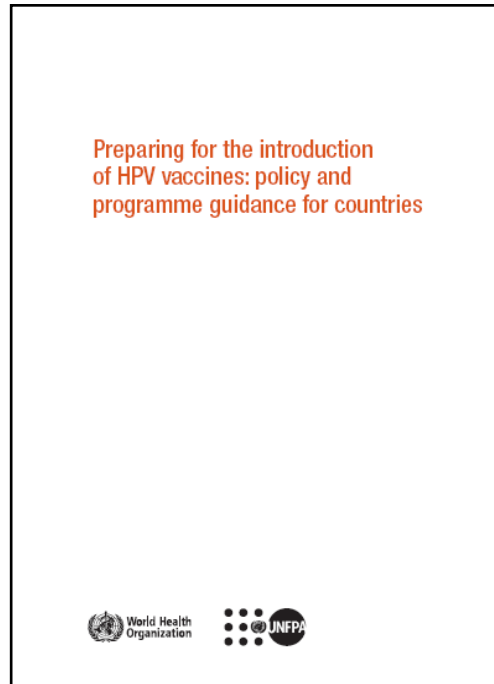
- mancanza di trasparenza in alcuni elementi chiave
- limitazioni dei metodi e delle assunzioni
- necessità di nuovi modelli più sofisticati (dinamici)

Lancet Inf Dis 2007; 7:289-296

Un recente articolo che valuta impatto anti-HPV in Italia, fa alcune assunzioni non condivisibili, come il 100% di copertura della vaccinazione, 100% di efficacia verso gli HPV 16 e 18, il mantenimento dell'attuale copertura dello screening (75%)

E&P 2007; [2-3]: 81-85

OMS-UNFPA* 2006



Da' particolare rilievo alla
complessità organizzativa e
alla necessità della "rete" tra
vari soggetti

pubblici e privati

COORDINAMENTO

INFORMAZIONE

indica come preferibile la
vaccinazione delle bambine
prima della vita sessuale

* United Nations Population Fund

Vaccinare le bambine? qualcuno non è d'accordo

- Non si dovrebbero vaccinare le bambine finchè non si hanno più dati, meglio le adolescenti più grandi, su base volontaria
Lancet Infect Dis 2006; 6:1
- Troppi vuoti conoscitivi su necessità richiami, sicurezza a medio-lungo termine, efficacia protettiva sul tumore
JAMA 2007; 297:1921-3
- Vaccino non studiato per le bambine, troppo pochi dati su sicurezza ed efficacia a distanza, si tratta di “**una enorme sperimentazione si salute pubblica**”



*Diane Harper, Director of Gynecologic Cancer Prevention
Research Group presso la Dartmouth Medical School, New
Hampshire*

fwdailynews, 14 marzo 2007

http://www.kpcnews.com/articles/2007/03/14/online_features/hpv_vaccine/hpv01.prt

in Europa

La situazione in Europa per l'anti-HPV a fine marzo 2007
(*Eurosurveillance*, 26 aprile 2007)

La domanda in EU: qual è il presunto benefico del vaccino rispetto all'implementazione dello screening?

- decisione di introdurre il vaccino già presa in:
 - **Austria** (femmine preferibilmente prima di vita sessuale)
 - **Germania** (12-17enni)
 - **Francia** (14enni e recupero fino età 23 anni)
 - **Italia** (11enni gratuita, altre età? come?)

in Olanda

- la decisione per il vaccino HPV in Olanda verrà presa entro la fine del 2007
- il Collegio dei General Practitioners si lamentano dell'intensa campagna di promozione dell'industria al di fuori delle indicazioni ufficiali, che sta creando una richiesta abnorme di vaccinazione

BMJ 2007; 334:819

in Finlandia

- grande trial di popolazione su 22.000 adolescenti
 - 1 braccio HPV
 - 1 braccio HA
 - 1 braccio nessun vaccino
- l'opportunità di introdurre il vaccino, verrà decisa in base ai risultati
nel 2020

Sanofi-AIFA

Androkronos 18-24 dicembre 2006-12-29

SANITA': SANOFI PASTEUR MSD, ITALIA IN RITARDO SU VACCINO ANTI-CANCRO UTERO

Lione, 20 dic. (Adnkronos/Adnkronos Salute) - **Italia in ritardo nell'iter registrativo** del primo vaccino preventivo contro il Papillomavirus umano (Hpv), responsabile del cancro al collo dell'utero. Il Gardasil di Sanofi Pasteur Msd - autorizzato dall'Agenzia regolatoria Ue Emea il 22 settembre scorso, già disponibile in 13 Paesi europei, in via di approvazione in 120 nazioni del mondo e registrato in oltre 50 compresi Usa, Canada, Australia - è stato sottoposto all'esame dell'Agenzia italiana del farmaco e dovrebbe sbarcare nella Penisola "per marzo-aprile 2007.

MEDICINA: PRIMO VACCINO ANTI-CANCRO UTERO IN 65 PAESI A FINE 2007

Lione, 20 dic. (Adnkronos/Adnkronos Salute) - Sarà disponibile in 65 Paesi del mondo entro la fine del 2007 il Gardasil, primo vaccino 'scudo' contro il cancro al collo dell'utero, commercializzato in Europa da Sanofi Pasteur MSD e da Merck Co. negli altri mercati.

SANITA': AIFA SU VACCINO CANCRO UTERO, REGISTRAZIONE IN FASE FINALE

Roma, 20 dic. - (Adnkronos/Adnkronos Salute) - Anche in Italia la commercializzazione del vaccino contro il cancro della cervice uterina è in dirittura d'arrivo. Lo specifica una nota dell'Agenzia italiana del farmaco, rispondendo alle dichiarazioni dell'amministratore delegato dell'azienda Sanofi Pasteur Msd, che commercializzerà il prodotto in Europa. **"Le procedure per la commercializzazione del vaccino, il Gardasil*, sono state da tempo avviate dall'Aifa, e sono in fase di finalizzazione secondo un piano di condivisione con il ministero della Salute, le Regioni e il Consiglio superiore di sanità",** chiarisce l'agenzia.

l'annuncio

- 24 gennaio 2007
il Ministro della Salute annuncia la disponibilità del vaccino HPV in Italia in primavera
- durante la campagna promossa dall'ONDA (Osservatorio Nazionale salute della donna)



Pensare oggi alla salute di domani.

L'**Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna** si occupa di studiare le principali patologie che colpiscono l'universo femminile e di proporre strategie di prevenzione primarie e secondarie, promuovendo una cultura della salute di genere. O.N.Da sostiene **ricerche** di base e cliniche sulle principali patologie, ne **valuta l'impatto sociale ed economico** e **informa** le Istituzioni, i medici e il pubblico.

- 📌 Altri Progetti: "[Ospedale donna: bollini rosa](#) "
- 📌 Libro Bianco : "[Libro bianco sulla salute della donna](#) "
- 📌 Altri Progetti: "[La salute delle donne nel mondo del lavoro](#) "
- 📌 Altri Progetti: "[Mostra sulla Salute della Donna](#) "



Essere Benessere, dal lunedì al venerdì in diretta a Radio24 dalle 11 alle 12

Eventi

CONFERENZE

- 📌 Conferenza "Donne e medicina

News Rassegna Medica

- 📌 [Nuove tecnologie per la miopia](#)[nuove scoperte]
- 📌 [Fitness e mente: la prevenzione della demenza passa per l'esercizio fisico](#)[Malattie neurodegenerative]
- 📌 [Prevenire il tumore del colon: ecco le regole più importanti](#)[Oncologia]
- 📌 [Il sistema nervoso e l'immunità del corpo: esiste un legame](#)[Malattie neurodegenerative]
- 📌 [Omega tre antidepressivi: nuove conferme](#)[Alimentazione]
- 📌 [Le cellule staminali del tumore al seno](#)[nuove scoperte]

i Partners



[Home Page](#) [Chi siamo](#) [Aree di interesse](#) [Partners](#) [Progetti e Attività](#) [News e Documenti](#) [Links e Contatti](#)

❖ PARTNERS

O.N.Da - Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna
Via Fatebenefratelli 17,
20121 Milano

Tel. 02 29015286
Fax: 02 29004729
e-mail: info@ondaosservatorio.it

ISTITUZIONI

Parlamento Italiano

O.N.Da ritiene che il coinvolgimento delle Istituzioni nei confronti della salute della donna sia fondamentale. A tale scopo ha coinvolto un gruppo trasversale di Parlamentari del Senato e della Camera delle varie regioni italiane. Il gruppo è costituito da una/due Parlamentari per Regione sulle quali l'Osservatorio farà affidamento per portare l'attenzione a livello centrale su alcune problematiche di salute femminile quali: partecipazione delle donne agli studi clinici, cattedra di medicina di genere nell'ambito della facoltà di medicina, testamento biologico, ospedali "women friendly", attenzione alla prevenzione, salute femminile nelle carceri, ecc.

Alcune Parlamentari di O.N.Da hanno partecipato alla conferenza stampa del 24 gennaio 2007 in Senato dal titolo "Tumore all'utero: Parlamentari in prima linea" illustrando la situazione degli screening nelle regioni di appartenenza e impegnandosi ad ampliarli.

Parlamento Europeo

Il coinvolgimento del Parlamento Europeo a livello trasversale nei confronti della salute della donna rientra tra gli obiettivi di O.N.Da.

In particolare, in collaborazione con E.C.C.A. (European Cervical Cancer Association - <http://www.ecca.info>), O.N.Da ha coinvolto 36 Membri del Parlamento Europeo impegnate nella lotta al cancro della cervice uterina.

Il primo incontro si è svolto a Bruxelles il 31 maggio 2006 con i seguenti obiettivi: sollevare nel Parlamento Europeo la consapevolezza che il cancro della cervice uterina è un problema grave, soprattutto nei Paesi dell'Est europeo; favorire il legame tra enti e associazioni che in vari Paesi si occupano di tumore alla cervice uterina; prendere contatto con i Ministeri della Salute dei Paesi Membri; verificare l'impegno nazionale nei confronti di questa patologia; promuovere infine convegni e incontri sul tema, oltre a campagne di sensibilizzazione della popolazione femminile. Il 23 gennaio 2007 61 Organizzazioni Europee di 21 Paesi hanno sottoscritto e presentato al gruppo di parlamentari Europee coinvolte da ECCA un Manifesto di impegno nazionale nella lotta al tumore all'utero.

Ministero della Salute

O.N.Da collabora con il Ministero relativamente alle problematiche attinenti alla salute delle donne in tutti i suoi aspetti.

Con Decreto del Ministero della Salute del 6 giugno 2007, il Ministro Livia Turco ha istituito un'apposita COMMISSIONE SULLA SALUTE DELLE DONNE.

Assessorato alla Salute del Comune di Milano

In una città grande come Milano la molteplicità dei ruoli assunti al giorno d'oggi dalle donne crea molte difficoltà: difficoltà ad occupare posizioni di vertice, remunerazioni a parità di qualifica inferiori rispetto ai colleghi uomini, difficoltà a sistemare i bambini in strutture tipo asili nido e, nel caso si ammalino seriamente un familiare, difficoltà a proseguire nella carriera intrapresa potendo far affidamento solo su figure come le badanti non ancor preparate professionalmente.

Tutto ciò ha implicazioni sulla salute femminile e la recente costituzione di un Assessorato alla Salute nel Comune di Milano, guidato dalla Dott.ssa Carla De Albertis, costituisce un'opportunità per affrontare le problematiche relative alla salute di genere, promuovendo una cultura della prevenzione, l'arma più efficace per cogliere le eventuali malattie allo stadio iniziale garantendo tra l'altro una migliore qualità della vita alle donne.

i Sostenitori



Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

[Home Page](#) [Chi siamo](#) [Aree di interesse](#) [Partners](#) [Progetti e Attività](#) [News e Documenti](#) [Links e Contatti](#)

PARTNERS

O.N.Da - Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna
Via Fatebenefratelli 17,
20121 Milano

Tel. 02 29015286
Fax: 02 29004729
e-mail: info@ondaosservatorio.it

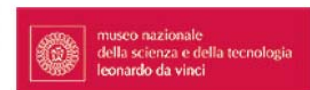
SOSTENITORI

L'Osservatorio nasce per volontà e con il contributo di privati e aziende che credono nella sua mission. Alcune importanti aziende hanno già scelto di aderire e sostenere i progetti di O.N.Da.

O.N.Da, a nome di tutte le donne italiane, ringrazia:



CON LA COLLABORAZIONE DI:



gli esiti dell'”annuncio”

- richiesta incontrollata del vaccino da parte delle donne
- offerta privata del vaccino (soprattutto) da parte dei ginecologi

chi registra? chi controlla nel tempo?
quale informazione?
e lo screening?

a chi giova?

sulla stampa italiana

- *Corriere salute*, 4 febbraio 2007
Vaccino anticancro: gratis solo a 12 anni
- *Panorama* 23 agosto 2007
interlocutorio, solleva le criticità
- *Espresso* 23 agosto 2007
promozionale

sulle riviste mediche italiane

- Quaderni acp
- CeVEAS
- Bollettino di Informazione sui Farmaci
- Medico e Bambino
- Ricerca e Pratica
- Epidemiologia e Prevenzione
- Dialogo sui Farmaci

sui quotidiani stranieri

The Guardian (UK)

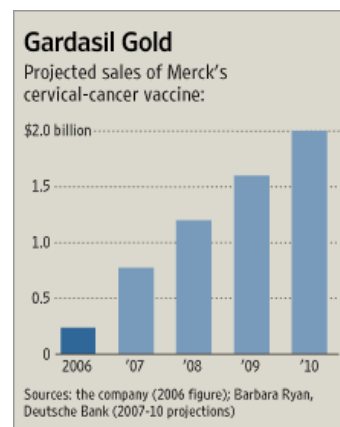
Vaccination campaign funded by drug firm
Sarah Boseley, health editor
Monday March 26, 2007



Wall Street Journal (USA)

VIRAL MARKETING

Questions on Efficacy Cloud a Cancer Vaccine
Merck Predicts Big Fall in Cervical Lesions, But Data Are Complex
By JOHN CARREYROU *April 16, 2007*



il video della Merck



Il Parlamento europeo sta per approvare una legge, su richiesta delle industrie del farmaco, per rendere possibile l'informazione diretta al pubblico

le reazioni in USA e in Australia

in USA

- reazione gruppi religiosi contro l'obbligatorietà
- Texas e Virginia costretti a modificare indicazioni

in Australia

- gruppi eterogenei protestano per ipotetiche reazioni avverse
- sosposta strategia vaccinale nelle scuole

perché tanta urgenza?

- la malattia non ha caratteristiche che motivino urgenza
- disponiamo di un altro strumento di prevenzione valido (lo screening)
- abbiamo vuoti conoscitivi

Il valore “intangibile” della vaccinazione

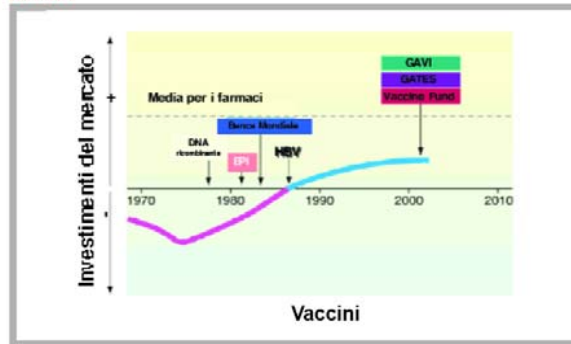
A cura di Rino Rappuoli della Chiron SpA di Siena, su testo pubblicato su *Science* (2002;297:937-8), in collaborazione con Henry I. Miller, Hoover Institution, Stanford University, Stanford, e Stanley Falkow, Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, USA

L'introduzione dei vaccini all'inizio del ventesimo secolo e l'introduzione, un paio di decenni più tardi, degli antibiotici e delle moderne pratiche igieniche hanno contribuito al declino di quasi tutte le malattie infettive che erano state responsabili della maggior parte della morbilità e della mortalità nella storia dell'uomo. È per questo che la vaccinazione è considerata l'intervento medico più efficace ed economico (tabella 1). Sebbene non ci sia stato momento migliore dell'attuale per lo sviluppo e la implementazione dei vaccini, l'amara verità è che il futuro della vaccinazione come strategia preventiva è incerto, e non c'è nessun entusiasmo per lo sviluppo dei vaccini tra coloro che hanno la capacità di svilupparli e produrli. Due esempi sono sufficienti per illustrare la drammaticità del problema. Il primo è che negli ultimi due anni i bambini degli Stati Uniti non hanno potuto ricevere la vaccinazione regolare per mancanza di vaccini sul mercato, il secondo è che, in seguito al panico scaturito dagli attacchi terroristici con l'antrace e la minaccia del vaiolo, il mondo si è trovato indifeso e impreparato, senza scorte dei vaccini che avrebbero risolto a priori il problema. Questi esempi indicano che è necessario un cambiamento radicale del modello economico con cui affrontiamo i vaccini e la medicina preventiva.

Il trend positivo verso i vaccini (figura 1) è iniziato nel 1981 quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'United Nations Children's Fund (UNICEF) hanno lanciato l'Expanded Program of Immunization (EPI), che fu concepito per rendere disponibili a più dell'80% dei bambini del mondo i vaccini di base (difterite, pertosse, tetano, poliomielite e morbillo).

Nel 1983 la Banca Mondiale (World Bank) sviluppò il concetto che la mancanza della salute è l'ostacolo maggiore

FIGURA 1



allo sviluppo economico dei Paesi poveri (2) e suggerì che la vaccinazione è il primo passo per migliorare l'economia. Questa percezione del valore sociale della vaccinazione ha reso i vaccini un bersaglio ideale per istituzioni dedicate alla beneficenza e per i donatori privati e pubblici, rendendo questo momento simile a quello del 1940, quando la March of Dimes si è mobilitata contro la polio. L'entusiasmo ha raggiunto il suo apice nel gennaio 2000, con la fondazione della Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), che ha consolidato tutte le iniziative pubbliche e private nel campo della vaccinazione, e si è data la missione di espandere l'accesso ai vaccini presenti e di accelerare lo sviluppo dei vaccini necessari soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. Per raggiungere questo scopo, GAVI ha stabilito il Vaccine Fund, un'entità indipendente che raccoglie risorse finanziarie. La raccolta dei fondi è iniziata con la donazione di \$ 750 milioni da parte della Fondazione Bill e Melinda Gates che è

FIGURA 2



stata seguita da altre donazioni. Oggi il Vaccine Fund possiede più di \$ 1.1 miliardi (figura 1). Nonostante che a tutti sia chiaro il valore sociale dei vaccini, (figura 2), il valore economico associato ad essi è irrilevante in confronto a quello dei farmaci. A livello mondiale, il mercato dei vaccini è di circa 6.5 miliardi di dollari, una cifra che rappresenta soltanto il 2% del-

Per corrispondenza:
Rino Rappuoli
e-mail: rino_rappuoli@chiron.it

Quaderni acp
2003; 1:38-40

da *Science*
2002; 297:937-8

su R&P
2002; 18:263-9
editoriale “collettivo”

www.acp.it
Vaccinazioni

Rapporti tra Stati e
Industria

aggiornamento avanzato

Paesi poveri (80% dei casi)

opinioni diverse

- favorevoli introduzione della vaccinazione
- contrari alla vaccinazione e favorevoli allo screening “semplificato”

(Am J Public Health 2006; 96: 480; NEJM 2006; 354:1110; NEJM 2007; 357:1154)

problemi collegati alla vaccinazione:

- non si conosce situazione epidemiologica (quali HPV)?
- difficile valutare impatto e le priorità
- 3 dosi
- costi

e allo screening

- formazione
- minore capacità diagnostica dello screening “semplificato”

e noi cosa possiamo fare?

- richiedere valutazioni adeguate di impatto di salute e organizzativo
- informare correttamente (anche sui vuoti conoscitivi)
- conservare documentazione della vaccinazione e consegnarla anche ai genitori
- sorvegliare attentamente le reazioni avverse
- richiedere i dati regionali e nazionali sulla sicurezza post-marketing