



Nota Técnica SBim 15/03/2023

Atualização das vacinas HPV em uso no Brasil: introdução da nonavalente (HPV9)

Autora: Mônica Levi (CRM: 66612-SP)

Este documento foi revisado em 08/05/2024 devido à adoção do esquema de dose única para a vacinação de rotina de crianças e adolescentes de 9 a 14 anos no PNI. Saiba mais em [Informe SBim: esclarecimento sobre os esquemas em vigor das vacinas HPV](#).

Introdução

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é considerada, atualmente, a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum. Entre as patologias associadas ao HPV que acometem a região genital, as mais frequentes são o condiloma acuminado (verrugas genitais) e o câncer cervical e suas lesões precursoras. Considera-se que a infecção pelo vírus HPV seja causa necessária para a ocorrência de câncer de colo de útero, já que, com os métodos laboratoriais atualmente disponíveis, o HPV tem sido identificado em mais de 99% das mulheres com essa neoplasia.

O aprimoramento de técnicas de biologia molecular ao longo das últimas décadas revelou a presença do vírus HPV em lesões malignas e benignas, do ponto de vista oncológico, em ambos os sexos. O HPV está associado, em percentuais variáveis, ao câncer em outros sítios anatômicos além do colo uterino, tais como: pênis, vulva, vagina, canal anal e orofaringe. Tem sido crescente o registro de cânceres de ânus e de orofaringe em homens e



mulheres — na orofaringe, a prevalência é cinco vezes superior no sexo masculino. Nos Estados Unidos da América, a melhora do programa de rastreamento para o câncer cervical permitiu o diagnóstico e tratamento de lesões de colo uterino em estágios precoces, reduzindo o impacto do câncer cervical nas mulheres americanas. Com isso, desde 2015, o câncer de orofaringe, para o qual não há rastreamento, ultrapassou em números absolutos o câncer de colo de útero. Em relação aos condilomas, outra doença de grande impacto à saúde pública, os registros globais mostram milhões de casos anuais, em homens e mulheres, com discreto predomínio no sexo masculino.

As vacinas HPV foram desenvolvidas com o objetivo primário de proteger as mulheres do câncer cervical. No entanto, na medida em que foram encontradas evidências de que o HPV também causa doenças na população masculina, os homens passaram a ser reconhecidos como vítimas do vírus, em vez de apenas transmissores, como pensado inicialmente. Assim, cerca de um terço dos países que incorporaram a vacina HPV aos seus programas de imunização incluíram os meninos da mesma faixa etária que as meninas no público-alvo da vacinação.



Impacto do câncer cervical

O câncer cervical é uma enfermidade que traz grandes preocupações em políticas de saúde, pela frequência elevada e pela gravidade, além do importante impacto psicossocial. Globalmente, é o quarto câncer mais comum em mulheres e o segundo mais prevalente em mulheres jovens entre 15 e 44 anos de idade.

Estima-se que no mundo todo, houve 604 mil novos casos e 342 mil mortes por essa neoplasia em 2020, com expectativa de aumento progressivo nos próximos anos se não forem adotadas novas medidas de enfrentamento ao problema. No Brasil, de acordo com Instituto Nacional de Câncer (INCA), são registrados anualmente cerca de 16 mil casos novos e 6 mil mortes por câncer de colo de útero. Os números classificam essa neoplasia como grave questão de saúde pública no nosso país, apesar de ser uma doença evitável e tratável, desde que diagnosticada precocemente e manejada de maneira eficiente.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) fez um chamado em 2020 para reunir esforços com o objetivo de **eliminar o câncer de colo de útero** globalmente até 2030. A ação foi um grande marco, pois, pela primeira vez, 194 países — incluindo o Brasil — se comprometeram a adotar as medidas necessárias para alcançar o objetivo. A estratégia está baseada em três pilares: prevenção, rastreamento e gerenciamento do câncer e das lesões precursoras. Nesse contexto, nenhuma intervenção isolada é suficiente para a busca pela eliminação e a vacinação assume importância fundamental.



A redução significativa das taxas de prevalência de infecção e de câncer e lesões pé-neoplásicas têm sido progressivamente demonstrada pelas nações que introduziram a vacinação contra o HPV nos programas de saúde pública. Países como Suécia, Finlândia, Dinamarca, Estados Unidos e Reino Unido publicaram resultados que demonstram significativa redução na detecção de lesões pré-neoplásicas, intervenções cirúrgicas e câncer de colo de útero entre as mulheres vacinadas.

No Brasil, já foi observada queda na prevalência dos tipos de HPV contidos na vacina quadrivalente (HPV4) em mulheres jovens vacinadas. No entanto, é importante ressaltar que as coberturas vacinais para o HPV no país estão abaixo do necessário para reduzir de maneira mais eficaz o impacto dos cânceres de colo de útero e de ânus, das verrugas genitais e de outras doenças associadas ao HPV.

Vacinas HPV

Existem três vacinas HPV licenciadas no Brasil:

- Bivalente - HPV2 (16,18): Fabricada pela GSK. Foi licenciada em 2007 e teve a comercialização interrompida no Brasil em 2021;
- Quadrivalente - HPV4 (6, 11, 16 e 18) - Fabricada pela MSD. Está licenciada desde 2006, mesmo ano em que passou a ser oferecida pelos serviços privados de vacinação. Faz parte do calendário da rede pública desde 2014.



- Nonavalente - HPV9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58). Fabricada pela MSD. Foi licenciada em 2017 e disponibilizada na rede privada em março de 2023.

O HPV16 e o 18 são os principais tipos associados ao câncer, razão pela qual estão na composição das três vacinas. A quadrivalente contém também os tipos 6 e 11, causadores de aproximadamente 90% dos casos de verrugas genitais. A vacina nonavalente incluiu 5 tipos oncogênicos adicionais.

A vacina HPV4 foi integrada ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2014, inicialmente para meninas de 11 a 13 anos, e posteriormente foi sendo estendida de forma progressiva para outras faixas etárias. Em 2017, os meninos passaram a ser contemplados e, desde 2022, a vacina consta como rotina do calendário nacional de imunização para crianças e adolescentes de 9 a 14 anos de ambos os sexos. Além da vacinação de rotina, a vacina também está disponível para imunocomprometidos de 9 a 26 anos ou de 9 a 45 anos de idade — a depender da causa da imunossupressão — nas UBS (com receita médica) e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Saiba mais no [Manual dos CRIE](#).

A vacina HPV9 foi licenciada pelo FDA, do Estados Unidos, em 2014 e, pouco tempo depois, por órgãos regulatórios de países, como o Canadá, Austrália e outros do continente europeu. Atualmente, é a única disponível nos países que fizeram a transição da vacina HPV2 ou HPV4 para HPV9.



Estudos de eficácia, imunogenicidade e segurança com a vacina HPV9

O estudo pivotal de fase IIb-III que permitiu o licenciamento da vacina HPV9 foi o único que avaliou, além da imunogenicidade e segurança, a eficácia contra lesões de alto grau em colo de útero, vulva, vagina, adenocarcinoma in situ (AIS) e câncer cervical invasivo (CC) causados pelos HPV 31, 33, 45, 52 e 58. Assumiu-se que as vacinas HPV4 e HPV9 têm eficácia semelhante para prevenção de doenças associadas aos HPV 6, 11, 16 e 18, baseado na não inferioridade imunológica da HPV9 para os quatro tipos em comum.

O estudo envolveu 14.215 mulheres de 16 a 26 anos de idade, divididas em dois grupos randomizados, que receberam as vacinas HPV4 (controle) ou HPV9, ambos em esquema de três doses (0 – 2 – 6 meses). Na população que recebeu a HPV9, a eficácia da vacina para doenças associadas aos HPV 31, 33, 45, 52 e 58 foi de:

- 96,7% (IC95%: 80,9-99,8) para lesões de alto grau;
- 96,3% (IC95%, 79.5-99.8) para neoplasia cervical de alto grau, AIS e câncer cervical;
- 96% (IC95%, 94,4-97,2) para infecção persistente.

Em relação à imunogenicidade, verificou-se que aproximadamente 100% das participantes soroconverteram um mês após a última dose do esquema. Os títulos geométricos médios (TMG) para os quatro tipos em comum não foram inferiores aos obtidos em vacinadas com a HPV4 e o número de casos e de doença associados aos HPV 6, 11, 16 e 18 foi similar nos dois grupos.



A vacina HPV9 foi segura e bem tolerada, apesar de provocar mais reações locais do que a HPV4. Os sintomas mais comuns ($\geq 2\%$) foram dor, edema, prurido e eritema. Mais de 90% dos eventos foram considerados leves a moderados. Atribui-se o aumento das reações locais à maior quantidade de antígenos e adjuvante usados na composição da nonavalente.

Estudos de acompanhamento de longo prazo já demonstraram a efetividade e imunogenicidade sustentadas da vacina HPV9, em um período de oito anos. Em 2021, Kjaer e colaboradores publicaram os resultados de oito anos de extensão de um estudo pivotal com 2.029 participantes da Dinamarca, Noruega e Suécia. O acompanhamento está programado para ser conduzido por 14 anos: quatro do estudo de base e 10 de seguimento. A partir dos dados do programa nacional de triagem para o câncer cervical nesses países, que fornecem informações sobre registro de lesões pré-neoplásicas e câncer, não houve registro de nenhum caso de câncer e doenças pré-neoplásicas associadas aos HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 nas coortes do estudo, indicando efetividade de 100% da vacina HPV9 (IC95%: 79,4-100).

Vacinação no sexo masculino

Castellsalguè e colaboradores avaliaram a imunogenicidade da HPV9 em **homens de 16 a 26 anos**, comparando os TMG com os observados em mulheres da mesma idade. Baseado na excelente resposta imune observada em homens, com soropositividade acima de 99,7% após terceira dose em todos os participantes e TMG não inferiores aos obtidos em mulheres da

mesma idade, admitiu-se a eficácia da vacina HPV9 também para o sexo masculino.

Em outro estudo, os autores compararam as duas vacinas (HPV4 e HPV9) em **homens de 16 a 26 anos**; verificaram resposta semelhante aos 4 tipos em comum e soroconversão para os HPV 31, 33, 45, 52 e 58 em todos os participantes, determinando-se a eficácia, pela semelhança imunológica (estudo de ponte imunológica).

Vacinação na faixa etária de 9 a 15 anos

Van Damme e col. avaliaram a imunogenicidade e tolerância da vacina HPV9 em **meninas e meninos de 9 a 15 anos** e compararam com a imunogenicidade observada em mulheres de 16 a 26 anos, grupo no qual a eficácia da vacina já foi comprovada. Participaram do estudo 1.935 meninas, 669 meninos e 470 mulheres jovens, randomizados para receber as três doses da HPV9. Um mês após a última dose do esquema, os TMG para os nove tipos de HPV contidos na vacina obtidos pelas meninas e meninos de 9 a 15 anos não foram inferiores aos verificados entre as mulheres de 16 a 26 anos. Além disso, de modo geral, a vacina foi bem tolerada. Os eventos adversos observados foram em grande maioria locais, principalmente inchaço.

O acompanhamento de 8 anos do estudo mostrou imunogenicidade sustentada e eficácia duradoura, visto que não houve nenhum caso de neoplasia intraepitelial de alto grau ou verrugas genitais associados aos nove tipos contidos na vacina HPV9 nos participantes que seguiram o protocolo.



Também não houve registro de evento adverso grave ou morte relacionados à vacinação, o que reafirma a segurança da vacina HPV9.

Esquema de duas doses em menores de 15 anos

Iversen e colaboradores analisaram o esquema de **duas doses da HPV9 em meninas e meninos de 9 a 14 anos** — grupo-alvo dos programas de vacinação — por meio da comparação do TMG em adolescentes mais velhas e mulheres de 16 a 26 anos vacinadas com três doses. Não houve inferioridade imunológica em relação ao grupo controle, o que permitiu a adoção desse esquema e a publicação em bula, como esquema alternativo de duas doses para menores de 15 anos.

Vacinação de pessoas previamente vacinadas

Garland e colaboradores avaliaram a segurança e imunogenicidade de três doses da vacina HPV9 em **meninas e mulheres de 12 a 26 anos anteriormente vacinadas com três doses da HPV4**. Os títulos de anticorpos para os HPV 6, 11, 16 e 18 foram mais elevados naquelas que fizeram os dois esquemas, o que demonstra presença de memória imunológica. Entretanto, para os HPV 31, 33, 45, 52 e 58, os títulos foram menores nas previamente vacinadas com HPV4, mas a ausência de correlato de proteção sorológica não permite conclusões sobre o achado. De todo modo, o estudo foi importante por demonstrar a boa tolerabilidade e imunogenicidade da vacinação com HPV9 nas meninas e mulheres de 12 a 26 anos previamente vacinadas com a HPV4.

Vacinação simultânea

Schilling e colaboradores avaliaram a **vacinação simultânea** em meninos e meninas de 11 a 15 anos que receberam HPV9 e as vacinas meningocócica conjugada quadrivalente (MCV4) e dTpa. Não houve interferência na resposta imune para nenhuma das vacinas, e os TMG não foram inferiores aos obtidos com a vacinação separada. Foi observado um aumento discreto de reações no local de aplicação da HPV9, principalmente inchaço, mas de forma geral a aplicação simultânea foi bem tolerada.

Em paralelo, uma meta-análise que avaliou a administração concomitante das vacinas HPV chegou à mesma conclusão. Os autores pontuaram que, apesar do pequeno aumento nas reações locais, a administração simultânea de vacinas tem o potencial de aumentar a adesão e prevenir de forma mais eficaz as doenças, uma vez que diminuiu o número de visitas aos serviços de vacinação.

Os órgãos regulatórios dos países que incorporaram HPV9 nos programas de imunização não fazem qualquer objeção à administração simultânea com outras vacinas.

Efetividade

Além dos estudos resumidos acima — que permitiram o licenciamento da HPV9 para ambos os sexos na faixa etária de 9 a 45 anos e o estabelecimento de diretrizes de uso —, os resultados de vida real têm mostrado importante redução nas taxas de infecção, doenças pré-neoplásicas, cirurgias cervicais e, mais recentemente, de câncer cervical invasivo associados aos HPV



contidos nas vacinas. A segurança vem sendo constantemente reafirmada pelos órgãos regulatórios de todo o mundo, que constantemente revisam e avaliam os registros de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) em pessoas vacinadas com as diferentes vacinas HPV.

Os países que optaram por incorporar a vacina HPV9 em seus programas de imunização passaram por um período de transição em que um percentual relevante da população-alvo estava com esquema de doses iniciado com as vacinas HPV2 ou HPV4.

A vasta experiência com ambas as vacinas, que demonstraram efetividade e segurança inquestionáveis ao longo de mais de 14 anos de uso, foram consideradas também para o embasamento das discussões e diretrizes a serem adotadas durante a transição. Discutiu-se como prosseguir esquemas começados com outras vacinas (HPV2 ou HPV4), a ampliação ou não da proteção para pessoas que já haviam completado seu esquema de vacinação para HPV, bem como quais seriam os esquemas de doses ideais e os grupos contemplados nos programas, de acordo com a realidade de cada local. As decisões não foram unânimes, portanto, não existe um consenso global sobre essas questões.

Descrição da vacina HPV9

A HPV9 inclui os quatro tipos de HPV presentes na vacina HPV4 (6, 11, 16 e 18) e cinco tipos adicionais (31, 33, 45, 52 e 58), o que amplia a proteção contra

infecção, cânceres e lesões pré-neoplásicas relacionadas ao vírus. O ganho, demonstram estudos clínicos, varia de acordo com o sítio anatômico:

- Câncer de colo do útero: 70% para 90%
- Câncer de vulva: 70-75% para 85-90%
- Câncer de vagina: 65% para 80-85%
- Câncer de ânus: 85-90% para 90-95%
- Câncer de pênis: 75-80% para 85%
- Câncer de orofaringe: 85% para >90%

Para as doenças associadas aos tipos não oncogênicos (6 e 11), o benefício é o mesmo para as duas vacinas.

Indicações em bula

Meninas e mulheres de 9 a 45 anos

- Prevenção de cânceres do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus causados pelos tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;
- Prevenção de infecções persistentes e lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;
- Prevenção de verrugas genitais (condilomas) causados pelos HPVs 6 e 11.

Meninos e homens de 9 a 45 anos

- Prevenção de câncer de ânus causado pelos tipos de HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;



- Prevenção de infecções persistentes e lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58;
- Prevenção de verrugas genitais (condilomas) causadas pelos tipos de HPV 6 e 11.

Esquema de doses

- Meninas e meninos de 9 a 14 anos: duas doses, com seis meses de intervalo (0-6 meses);
- A partir de 15 anos: três doses (0 – 2– 6 meses)
- Imunodeprimidos de 9 a 45 anos, independentemente da idade: três doses (0–2–6 meses).

Recomendações SBIm

A SBIm recomenda, sempre que possível, o uso preferencial da vacina HPV9 e a revacinação daqueles(as) anteriormente vacinados(as) com HPV2 ou HPV4, com o intuito de ampliar a proteção para os tipos adicionais. Os esquemas de doses são os seguintes:

Não vacinados(as) anteriormente contra o HPV

- Crianças e adolescentes de 9 a 19 anos: duas doses, com seis meses de intervalo (0-6 meses);
- A partir de 20 anos: três doses (0–2–6 meses);
- Imunodeprimidos de 9 a 45 anos, independentemente da idade: três doses (0–2–6 meses).

Pessoas com esquema iniciado ou completo

- Crianças e adolescentes de 9 a 19 anos:
 - Vacinados com uma dose de HPV4: duas doses de HPV9 (0-6 meses), respeitando intervalo de dois meses em relação à primeira dose de HPV4;
 - Completamente vacinados com HPV2 ou HPV4: duas doses de HPV9 (0-6 meses), **respeitando intervalo mínimo de um ano após a última dose de HPV2 ou HPV4;**
 - Adolescentes previamente expostos podem ser vacinados.
- Adultos (a partir de 20 anos):
 - Vacinados com uma ou duas doses de HPV2 ou HPV4: três doses de HPV9 (0-2-6 meses), respeitando o intervalo de dois meses em relação à primeira dose de HPV4 ou de três meses em relação à segunda dose de HPV4;
 - Completamente vacinados com HPV2 ou HPV4: três doses de HPV9 (0-2-6 meses), **respeitando intervalo mínimo de um ano após a última dose de HPV2 ou HPV4;**
 - A recomendação do uso *off label* (fora da faixa etária de licenciamento) pode ser considerada pelo médico. A decisão de vacinar ou não deve ser compartilhada com o paciente; ○ Adolescentes e adultos previamente expostos ao vírus podem ser vacinados.

Resumo das recomendações da SBIm para o uso da vacina HPV9, a depender da faixa etária e histórico de vacinação contra o HPV*

Idade	Passado vacinal	Conduta
9 a 19 anos	Sem história de HPV4	Duas doses de HPV9, com seis meses de intervalo (0-6 meses)
	Uma dose de HPV4	Dois meses após a dose de HPV4, iniciar esquema de duas doses de HPV9, com seis meses de intervalo (0-6 meses).
	Duas ou três doses de HPV4	Doze meses após a última dose de HPV4, iniciar esquema de duas doses de HPV9, com seis meses de intervalo (0-6 meses).
20 a 45 anos	Sem história de HPV4	Três doses de HPV9 (0-2-6 meses).
	Uma dose de HPV4	Dois meses após a dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses).
	Duas doses de HPV4	Três meses após a segunda dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses).
	Três doses de HPV4	Doze meses após a terceira dose de HPV4, iniciar esquema de três doses de HPV9 (0-2-6 meses).

Imunocomprometidos

Esquema de três doses (0-2-6 meses). Caso o paciente tenha histórico de vacinação prévia contra o HPV, seguir condutas válidas para adultos a partir de 20 anos.

A disponibilidade de uma vacina HPV mais abrangente, incluindo um maior número de tipos oncogênicos, é uma excelente notícia do ponto de vista individual. Em termos de saúde pública, entretanto, é fundamental o esforço conjunto do Ministério da Saúde, das sociedades médicas e da sociedade civil organizada para aumentar as coberturas vacinais da vacina HPV4, disponibilizada no Brasil para pessoas de 9 a 14 anos de idade e indivíduos de outras faixas etárias com algumas comorbidades. A vacinação é um dos três pilares da estratégia proposta para a eliminação do câncer de colo de útero e a SBIm atuará de maneira incansável, para que as futuras gerações vivam livre dessa neoplasia que ceifa a vida de uma mulher a cada dois minutos!

Referências

- 1) Wendland EM, Kops NL, Bessel M et al. Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent in young Brazilian women. *Vaccine* 39 (2021): 1840-45.
- 2) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Acesso em 10/03/2023.
- 3) <https://www.uicc.org/what-we-do/thematic-areas-work/cervical-cancerelimination>. Acesso em 10/03/2023;

- 4) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Human Papillomavirus. Pink Book. 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>.
- 5) Bruni L et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- 6) Krakauer EL et al. JCO Glob Oncol. 2021;7:862–872
- 7) Raymond M et al. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2022. Abstract 2
- 8) Joura EA, Giuliano, AR, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *New Engl J Med*. 2015 Feb;**372**(8):711-23.
- 9) Huh WK, Joura, EA, 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 Nov;**390**:2143-59.
- 10) Kjaer SK et al. Long-term effectiveness of the ninevalent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:943–949
- 11) Olsson SE et al. Long-term immunogenicity, effectiveness and safety of ninevalent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of

- age: Interim analysis after 8 years of follow-up..Papillomavirus Res. 2020;10:100203
- 12) Garland, SM, Cheung, TH, 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 Nov;**33** (48):6855-64.
 - 13) Van Damme P, et al. Use of nonavalent HPV Vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. 2016. *Vaccine*; 34 (6) :757-761
 - 14) Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. MMWR December 2022 (97): 6450672.
 - 15) Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, et al. Coadministration of a 9-valente Human Papillomavirus Vaccine with Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* 2015;136(3):e536-572.
 - 16) Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, et al. an open-label randomized study of a 9-valent humanpapillomavirus vaccine given concomitantly with diphtteria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J.*2015;34 (6): 627-634.
 - 17) Li Y, Zhu P, Wu M et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus vaccine coadministered with other vaccines in individuals aged 9-25 years. A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;382):119-134.