CORSO DI AGGIORNAMENTO: IL NUOVO SCREENING CERVICALE CON TEST HPV COME TEST PRIMARIO NELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Il vaccino per l'HPV: a che punto siamo

Maria Grazia Pascucci

Servizio Sanità Pubblica

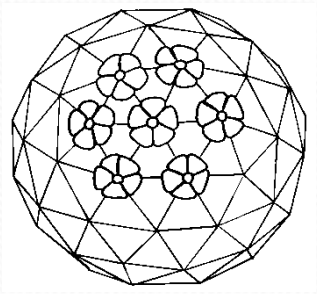
RegioneEmiliaRomagna

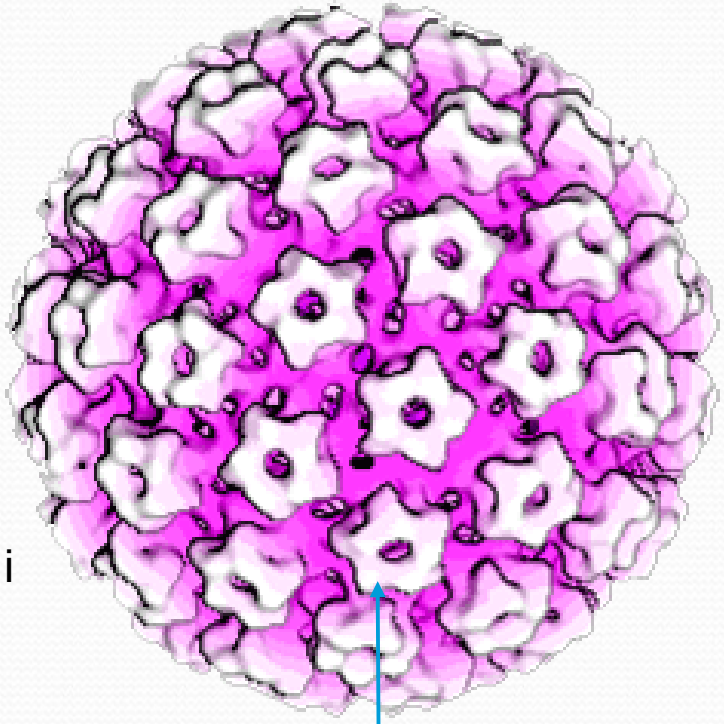
Ricordiamo i dubbi che ci eravamo posti all'inizio della campagna vaccinale nel 2008:

- profilo di sicurezza a lungo termine
- durata dell'efficacia
- necessità di un richiamo
- pressione selettiva
- impatto sulle politiche di screening
- falsa sicurezza verso altre infezioni sessualmente trasmesse
- implicazioni sociali e comunicative rispetto alla prevenzione di una malattia a trasmissione sessuale rivolta alle bambine

Composizione del vaccino anti-HPV 16-18

Schema di
HPV virus-like particles (VLPs)



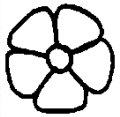


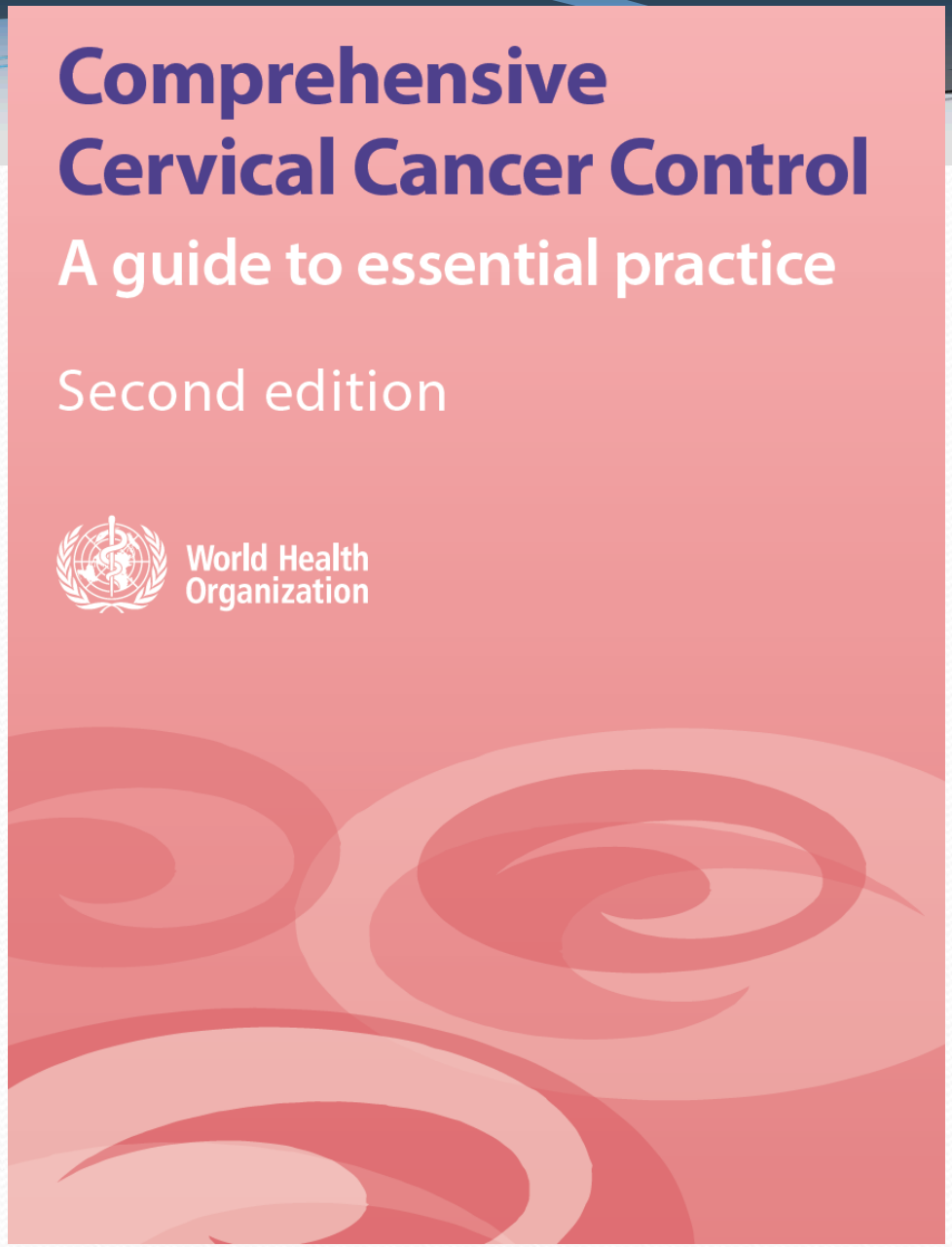
- Assomiglia ad una particella virale

Autoassemblaggio dei pentameri in VLPs

- Non infettante, per assenza di DNA

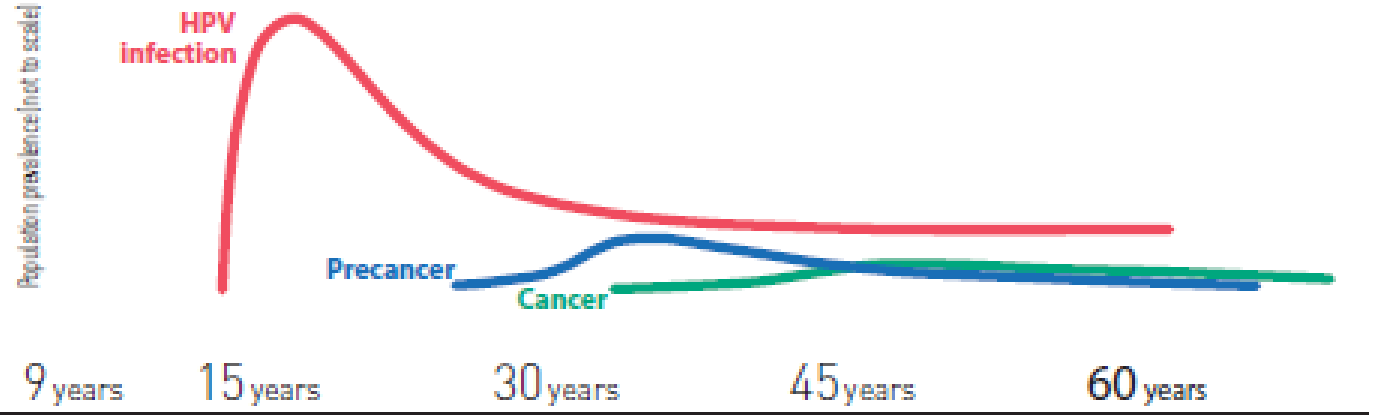
Pentamero: 5L1 + 1L2





© World Health Organization 2014

Figure 2.1: The WHO comprehensive approach to cervical cancer prevention and control: Overview of programmatic interventions over the life course to prevent HPV infection and cervical cancer



PRIMARY PREVENTION

Girls 9–13 years

HPV vaccination

Girls and boys, as appropriate

- Health information and warnings about tobacco use*
- Sexuality education tailored to age & culture
- Condom promotion/provision for those engaged in sexual activity
- Male circumcision

SECONDARY PREVENTION

Women > 30 years of age

Screening and treatment as needed

- "Screen-and-treat" with low-cost technology, e.g. VIA followed by cryotherapy
- HPV testing for high-risk HPV types (i.e. types 16 and 18, and also types 31, 33, 45, and 58).

TERTIARY PREVENTION

All women as needed

Treatment of invasive cancer at any age

- Ablative surgery
- Radiotherapy
- Chemotherapy

Palliative care

* Tobacco use is an additional risk factor for cervical cancer.

Interventions include:

- vaccinations for girls aged 9–13 years (or the age range referred to in national guidelines) before they initiate sexual activity;
- healthy sexuality education for boys and girls, tailored as appropriate to age and culture, with the aim of reducing the risk of HPV transmission (along with other sexually transmitted infections, including HIV) – essential messages should include delay of sexual initiation, and reduction of high-risk sexual behaviours;
- condom promotion or provision for those who are sexually active;
- male circumcision where relevant and appropriate.

- Both vaccines produced very high levels of protection against pre-cancer caused by HPV types 16 and 18 in 93–99% of participating girls and women, which will result in significant reduction of new cases of invasive cancer in the future.
- The HPV vaccines produce an antibody response much higher than the antibody response produced by natural infection.
- The protection reduced both initial and persistent HPV infections, and also protected against moderate and severe pre-cancer (i.e. CIN2+).
- The quadrivalent vaccine was also shown to greatly reduce the rate of genital warts.
- Results also indicate that the quantity of antibodies produced after HPV vaccination is greater in girls below the age of 15 than in girls and women aged 15 years and older.
- Some follow-up studies to determine the exact duration of protection induced by complete vaccination are still ongoing. But it is reassuring that at approximately 10 years post-vaccination, which is the length of follow-up we have to date, there has been no decreased immunity in women who received the vaccine. Based on this finding, there is currently no recommendation for booster doses.

Gaps in knowledge about the protective effect of HPV vaccines:

- Although preliminary findings indicate that, in addition to protection from HPV types 16 and 18, there is some cross-protection to other cancer-causing virus types, the strength and duration of this protection are still uncertain.
- HPV vaccination has not been tested in children under 9 years of age, therefore the vaccines are not currently licensed or recommended for girls under age 9.
- The duration and degree of protection in girls and women with HIV are still under study.

4.2.2 Safety, adverse events and contraindications

The results of studies indicate the following about the safety of HPV vaccines and the potential adverse events:

- Both vaccines have been well tolerated and neither has given reason for any major safety concern. This is after more than 175 million doses have been administered worldwide.
- In studies conducted in the United States, the most common complaints from vaccinated girls were pain and swelling at the injection site.
- Post-marketing data (i.e. after vaccines were licensed and used) from studies worldwide have not identified any health risks other than mild adverse reactions, such as fever, dizziness and nausea.
- Fainting has been reported after HPV vaccine administration; fainting is common in adolescents after many procedures that cause anxiety or very minimal pain. For this reason, it is recommended that girls should be seated and observed during and 15 minutes after HPV vaccine administration.
- Serious adverse events are extremely rare. Anaphylaxis can be causally related to HPV vaccination and precautions should be taken to avoid vaccinating girls with subsequent HPV vaccine doses and with other vaccines that contain similar vaccine components. If anaphylaxis is suspected, the girl should immediately be treated as needed.

Finalmente studi indipendenti!

Vaccine 32 (2014) 5357–5362

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

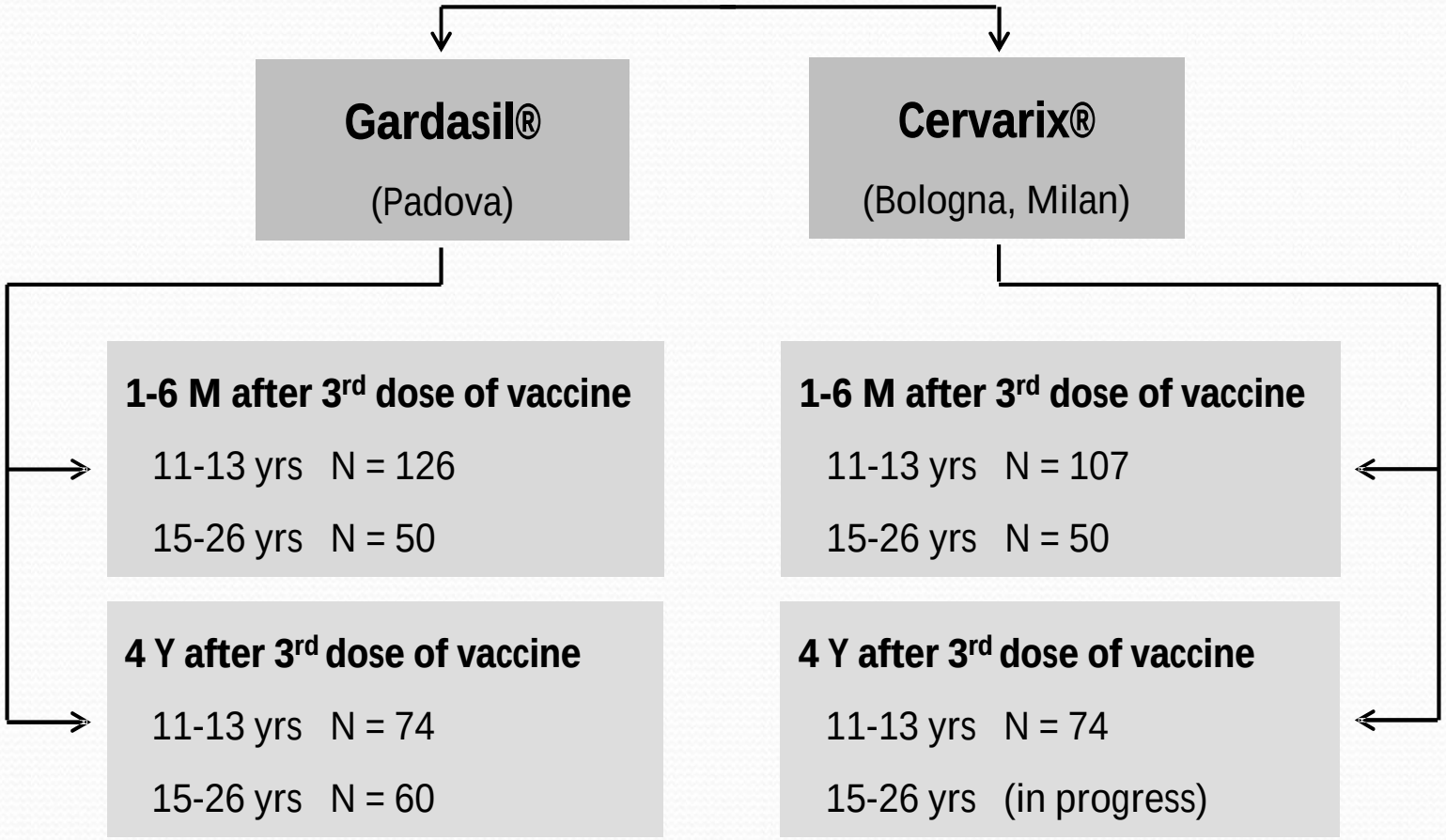
Neutralizing and cross-neutralizing antibody titres induced by bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines in the target population of organized vaccination programmes

Luisa Barzon[a,b,*,1], Laura Squarzon[a,1], Serena Masiero[a], Monia Pacenti[b], Giorgia Marcati[b], Barbara Mantelli[a], Liliana Gabrielli[c], Maria Grazia Pascucci[d], Tiziana Lazzarotto[c,e], Antonella Caputo[a,b], Giorgio Palù[a,b]

[a] Department of Molecular Medicine, University of Padova, Padova, Italy
[b] Clinical Microbiology and Virology Unit, Padova University Hospital, Padova, Italy
[c] Operative Unit of Clinical Microbiology, St Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna, Italy
[d] Servizio Sanità Pubblica, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna, Bologna, Italy
[e] Department of Specialized, Experimental, and Diagnostic Medicine, University of Bologna, Italy

Indipendent studies on the immunogenicity of prophylactic HPV vaccines

Study design

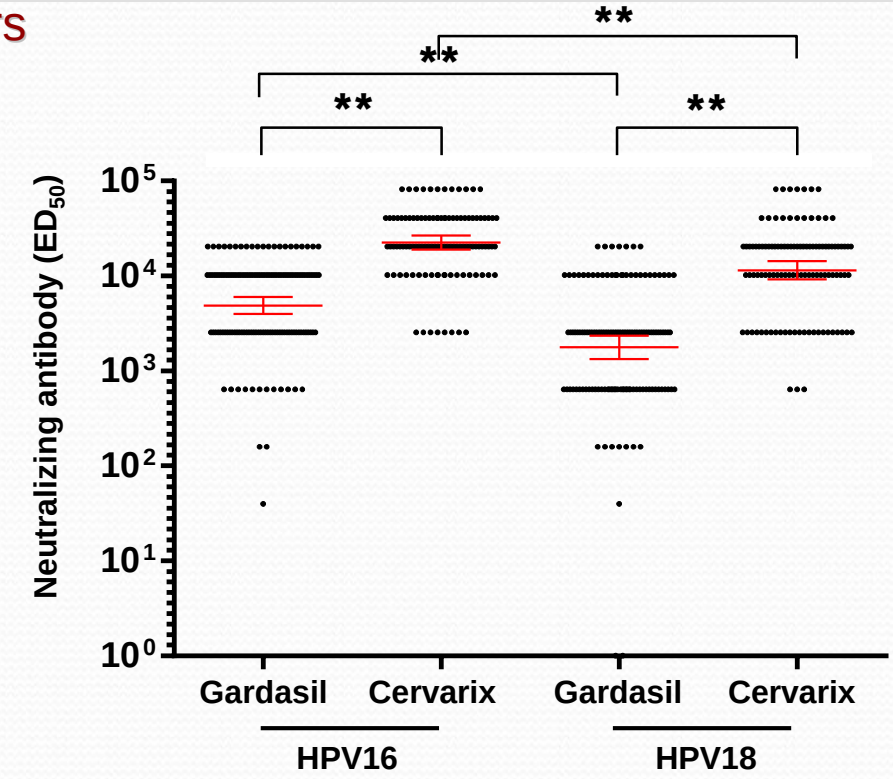


- Study subjects were vaccinated within organized vaccination programs in Veneto, Emilia Romagna, and Lombardy Regions.
- Standard 3-doses vaccination schedule.

Comparison of immunogenicity of prophylactic HPV vaccines:

HPV16 and HPV18 NAb titers induced by HPV vaccines

Girls aged 11-13 yrs



Significantly higher **HPV16 and HPV18 NAb** titers after vaccination with **Cervarix®** than vaccination with Gardasil®

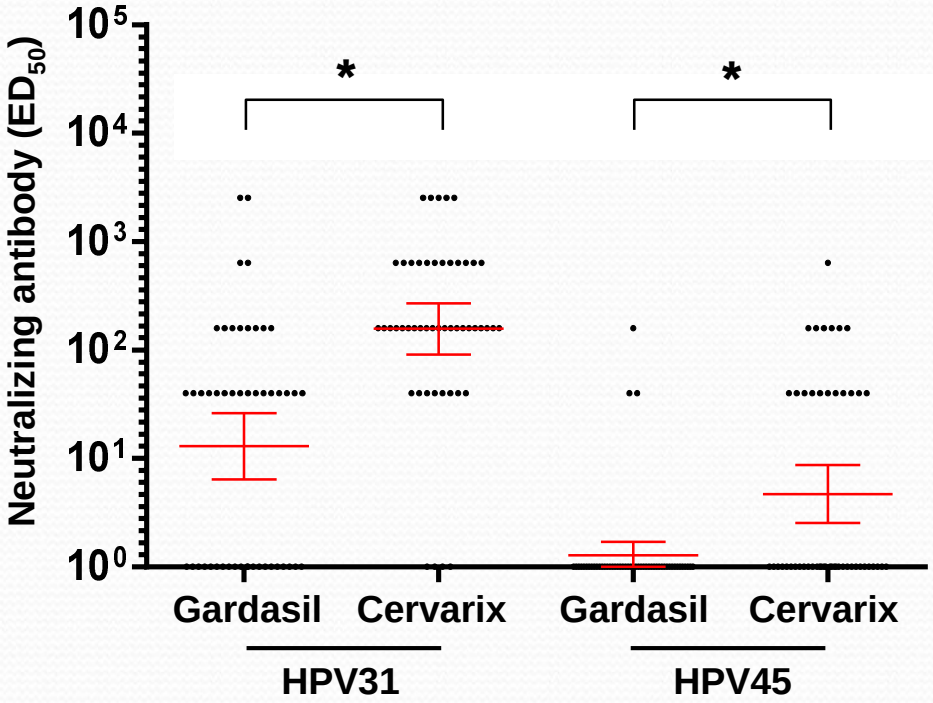
Barzon et al. Vaccine 2014

HPV type		Gardasil® group (n=126)	Cervarix® group (n=107)	P value
HPV16	Positivity rate GMT (95% CI)	126/126 (**100%**) 5,092 (4,230; 6,151)	107/107 (**100%**) 22,136 (18,811; 26,073)	NS <0.0001
HPV18	Positivity rate GMT (95% CI)	124/126 (**98,4%; 96.2-100%**) 1,804 (1,574; 2,110)	107/107 (**100%**) 11,962 (9,536; 14,363)	NS <0.0001

Comparison of immunogenicity of prophylactic HPV vaccines:

HPV31 and HPV45 cross-NAb titers induced by HPV vaccines

Girls aged 11-13 yrs



Significantly higher **seropositivity rate** and **HPV31 and HPV45 NAb** titers after vaccination with **Cervarix®** than vaccination with Gardasil®

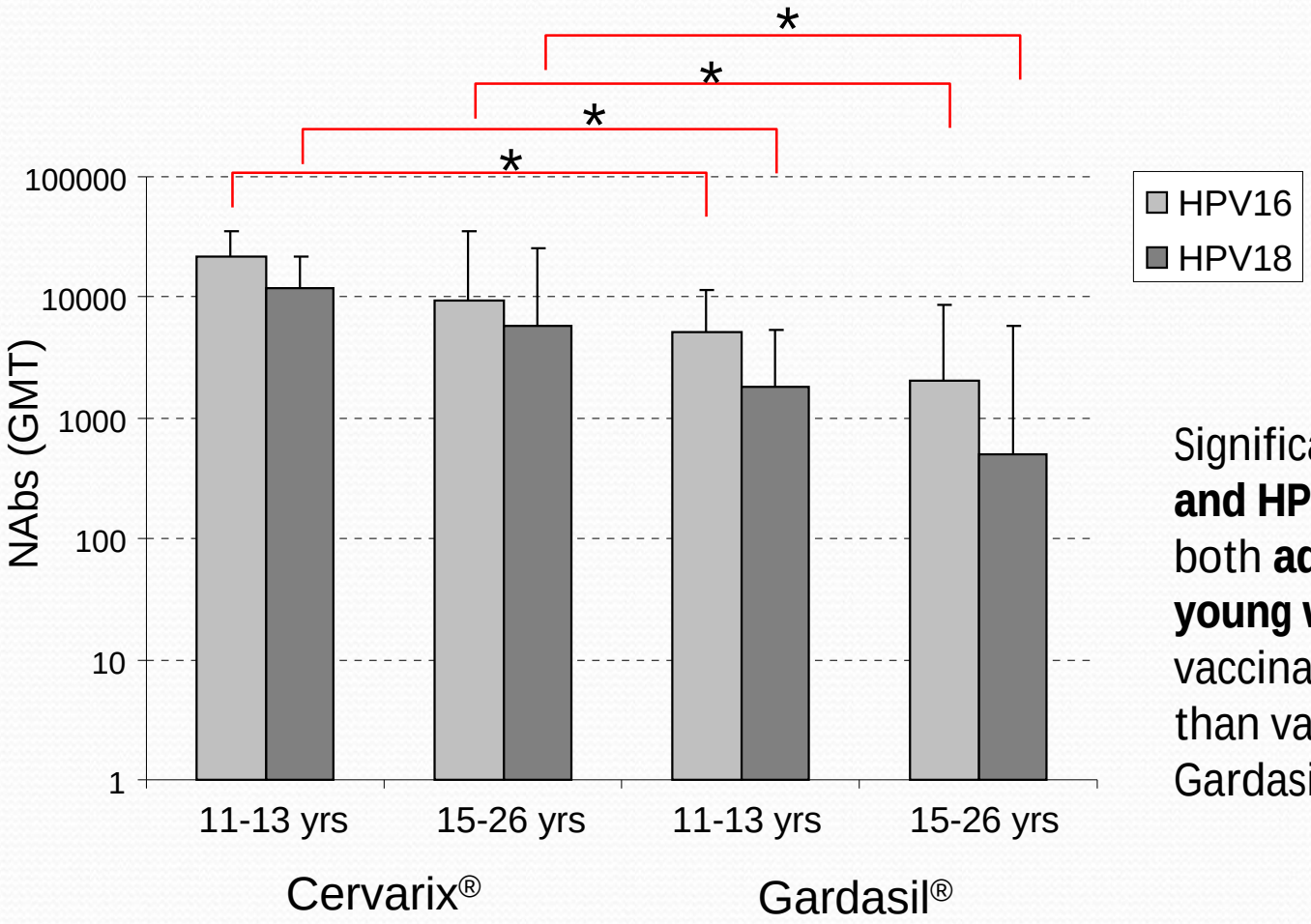
Barzon et al. Vaccine 2014

HPV type	Gardasil® group (n=50)	Cervarix® group (n=50)	P value
HPV31	28/50 (**56%; 42.2, 69.7%**) GMT: 13.0 (6.5; 25.8)	46/50 (**92.7%; 84.5, 99.5%**) GMT: 157.2 (92; 269)	<0.05 <0.0001
HPV45	3/50 (**6%; -0.6, 12.6%**) GMT: 1.3 (0.3; 3.1)	18/50 (**36%; 22.7, 49.3%**) GMT: 4.7 (2.1; 10.2)	<0.0001 <0.01

Immunogenicity of HPV vaccines in different age groups

Comparison of HPV16 and HPV18 NAbs titers in Cervarix® and Gardasil® vaccinees

Females aged 11-13 yrs and 15-26 yrs



Significantly higher **HPV16 and HPV18 NAb titers** in both **adolescents** and **young women** after vaccination with **Cervarix®** than vaccination with Gardasil®

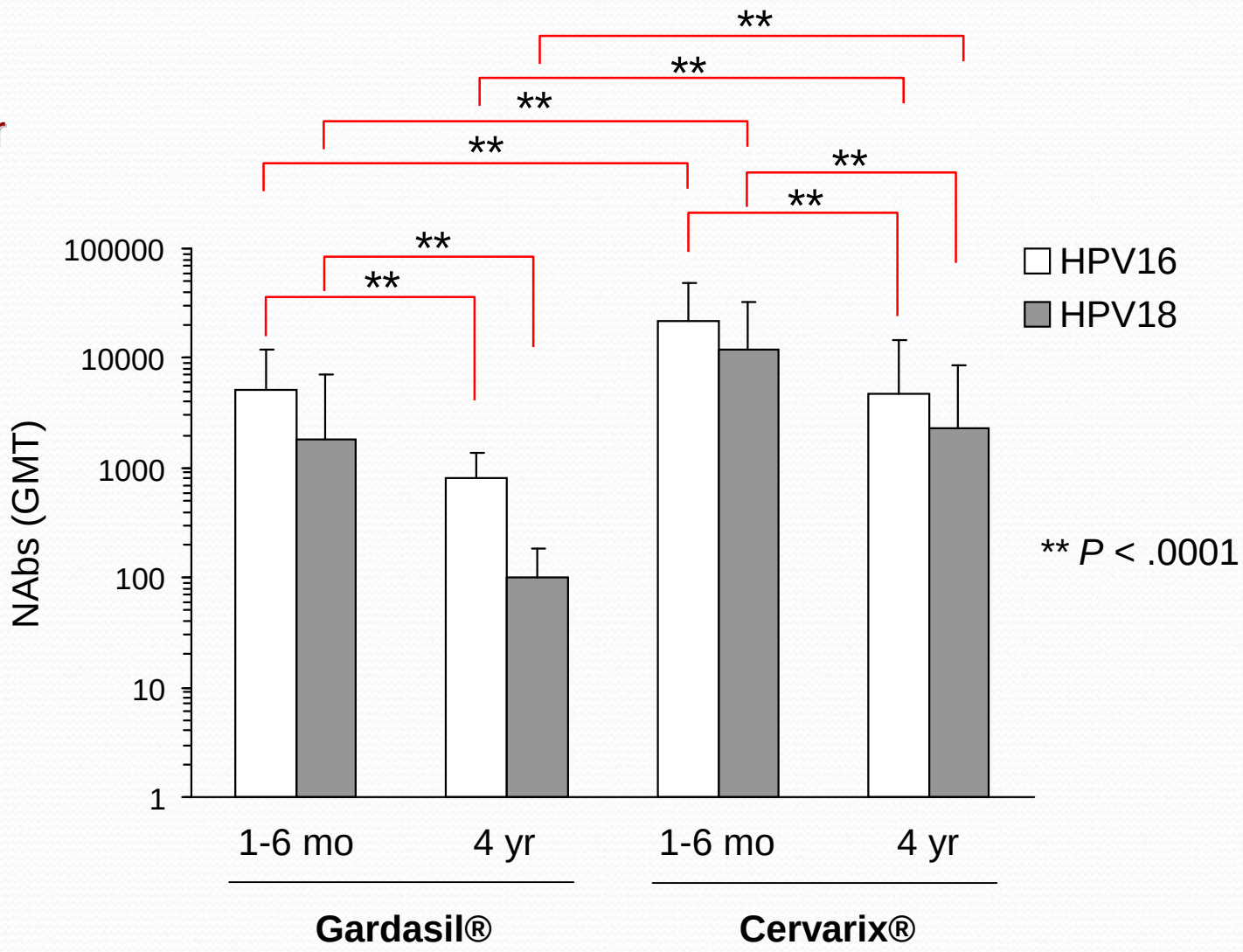
* *P*<.0001 Cervarix vs. Gardasil

Barzon et al.

Long-term immunogenicity of prophylactic HPV vaccines:

Comparison of HPV16 and HPV18 NAb titers at 1-6 mo. and 4 yrs post vaccination

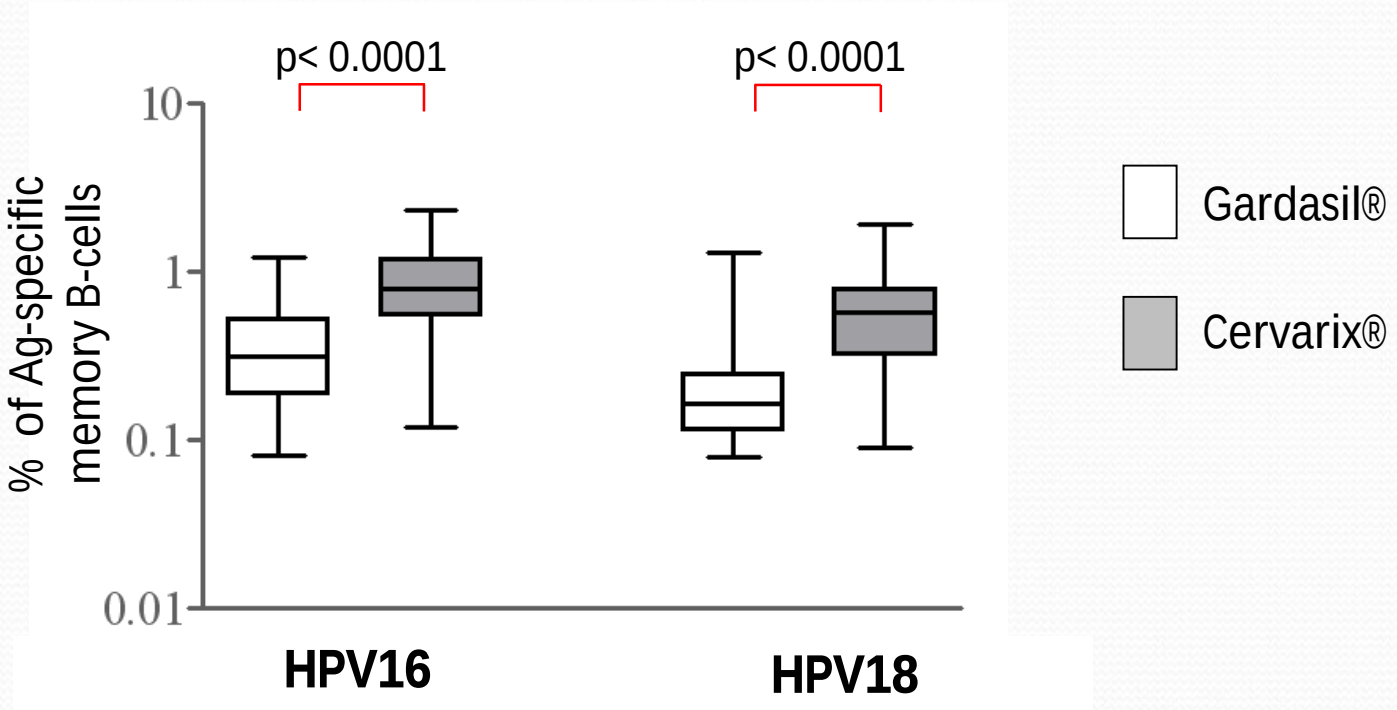
- Girls vaccinated at 11-13 yrs
- Evaluation at 1-6 mo. and 4 yrs after vaccination



Barzon et al.

Comparison of immunogenicity of prophylactic HPV vaccines:
memory B-cell responses (ELISPOT)

Girls aged 11-13 yrs



Significantly higher frequency of HPV16- and HPV18-specific **memory B-cells** after vaccination with **Cervarix®** than vaccination with Gardasil®

Caputo et al.

FULL PAPER

BJC

British Journal of Cancer (2014), 1–7 | doi: 10.1038/bjc.2014.479

Keywords: human papillomavirus; vaccine; cervical intraepithelial neoplasia

Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland

K G J Pollock*[,1,7], K Kavanagh[2,7], A Potts[1], J Love[1], K Cuschieri[3], H Cubie[3], C Robertson[1], M Cruickshank[4], T J Palmer[5], S Nicoll[6] and M Donaghy[1]

Table 1. Breakdown of each birth cohort in terms of number screened and the proportion vaccinated against HPV 16 and 18 ($n = 106\,052$) and the number of cervical abnormalities (CIN 1–3) found in the follow-up period (to 31st May 2013)

	Attendance at cervical screening at age ⩾ 20			% of screened population immunised				Number of cervical abnormalities among those screened		
Cohort year	Screened (*N*)	Total (*N*)	% screened	Unvaccinated (%)	1 Dose (%)	2 Doses (%)	3 Doses (%)	CIN 1	CIN 2	CIN 3
1988	26 021	41 948	62.00	99.95	0.01	0.01	0.03	638	670	559
1989	22 168	40 618	54.60	99.66	0.12	0.07	0.15	449	474	378
1990	23 124	39 377	58.72	82.29	1.41	2.63	13.67	375	320	276
1991	20 510	39 672	51.70	31.03	3.02	6.70	59.24	217	175	151
1992	14 229	39 252	36.30	18.45	2.41	5.06	74.08	74	59	39
Total	**106 052**[a]	200 867	52.70	71.77	1.24	2.57	24.42	1753	1698	1403

Abbreviations: CIN = cervical intraepithelial neoplasia; HPV = human papillomavirus.

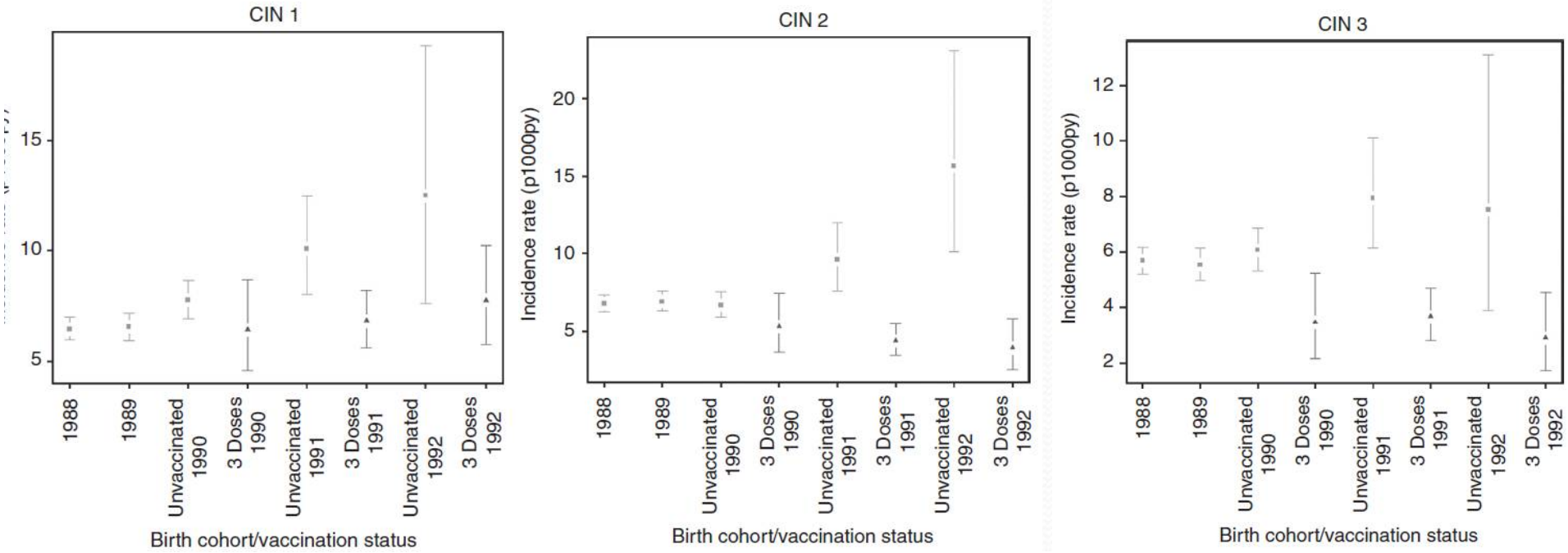
[a]Reduces to 106 042 when remove those with referral dates prior to first recorded screening date. This removed five CIN 1 (all unvaccinated), four CIN 2 (three unvaccinated, one fully vaccinated) and one CIN 3 (unvaccinated) – CIN figures in the table are with these exclusions.

Background: In Scotland, a national HPV immunisation programme began in 2008 for 12- to 13-year olds, with a catch-up campaign from 2008 to 2011 for those under the age of 18. To monitor the impact of HPV immunisation on cervical disease at the population level, a programme of national surveillance was established.

Methods: We analysed colposcopy data from a cohort of women born between 1988 and 1992 who entered the Scottish Cervical Screening Programme (SCSP) and were aged 20–21 in 2008–2012.

Results: By linking datasets from the SCSP and colposcopy services, we observed a significant reduction in diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN 1; RR 0.71, 95% CI 0.58 to 0.87; $P=0.0008$), CIN 2 (RR 0.5, 95% CI 0.4 to 0.63; $P<0.0001$) and CIN 3 (RR 0.45, 95% CI 0.35 to 0.58; $P<0.0001$) for women who received three doses of vaccine compared with unvaccinated women.

Conclusions: To our knowledge, this is one of the first studies to show a reduction of low- and high-grade CIN associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine at the population level. These data are very encouraging for countries that have achieved high HPV vaccine uptake.



Condilomi genitali in giovani Australiani a 5 anni dall'inizio del programma nazionale di vaccinazione anti HPV (Ali et al. Aprile 2013)

Aggiornamento/Follow-up dello studio osservazionale di Donovan B et al e Read et al. dopo 5 anni in Australia

In donne < 21 anni di età:

- **Riduzione di circa il 93% dei casi di condilomi indipendentemente dello stato vaccinale**

- **Riduzione del 100% delle diagnosi in donne che dichiaravano di essere vaccinate – copertura 71%**

In donne fra 21-30 anni:

- **Riduzione del 71% delle diagnosi**

BMJ

BMJ 2013;346:f2032 doi: 10.1136/bmj.f2032 Page 1 of 9

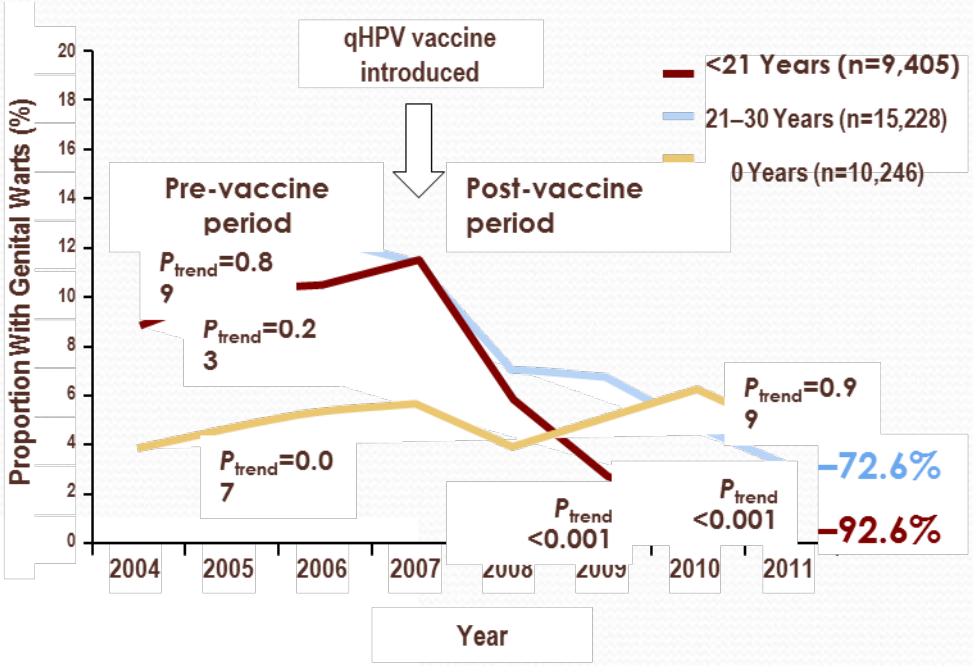
RESEARCH

Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data

OPEN ACCESS

Hammad Ali *lecturer*[1], Basil Donovan *professor*[1 2], Handan Wand *senior lecturer*[1], Tim R H Read *sexual health physician*[3 4], David G Regan *senior lecturer*[1], Andrew E Grulich *professor*[1], Christopher K Fairley *professor*[3 4], Rebecca J Guy *associate professor*[1]

[1]The Kirby Institute, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052, Australia; [2]Sydney Sexual Health Centre, Sydney Hospital, Sydney, NSW 2000, Australia; [3]Melbourne Sexual Health Centre, Carlton, VIC 3053, Australia; [4]School of Population Health, University of Melbourne, Parkville, VIC 3010, Australia

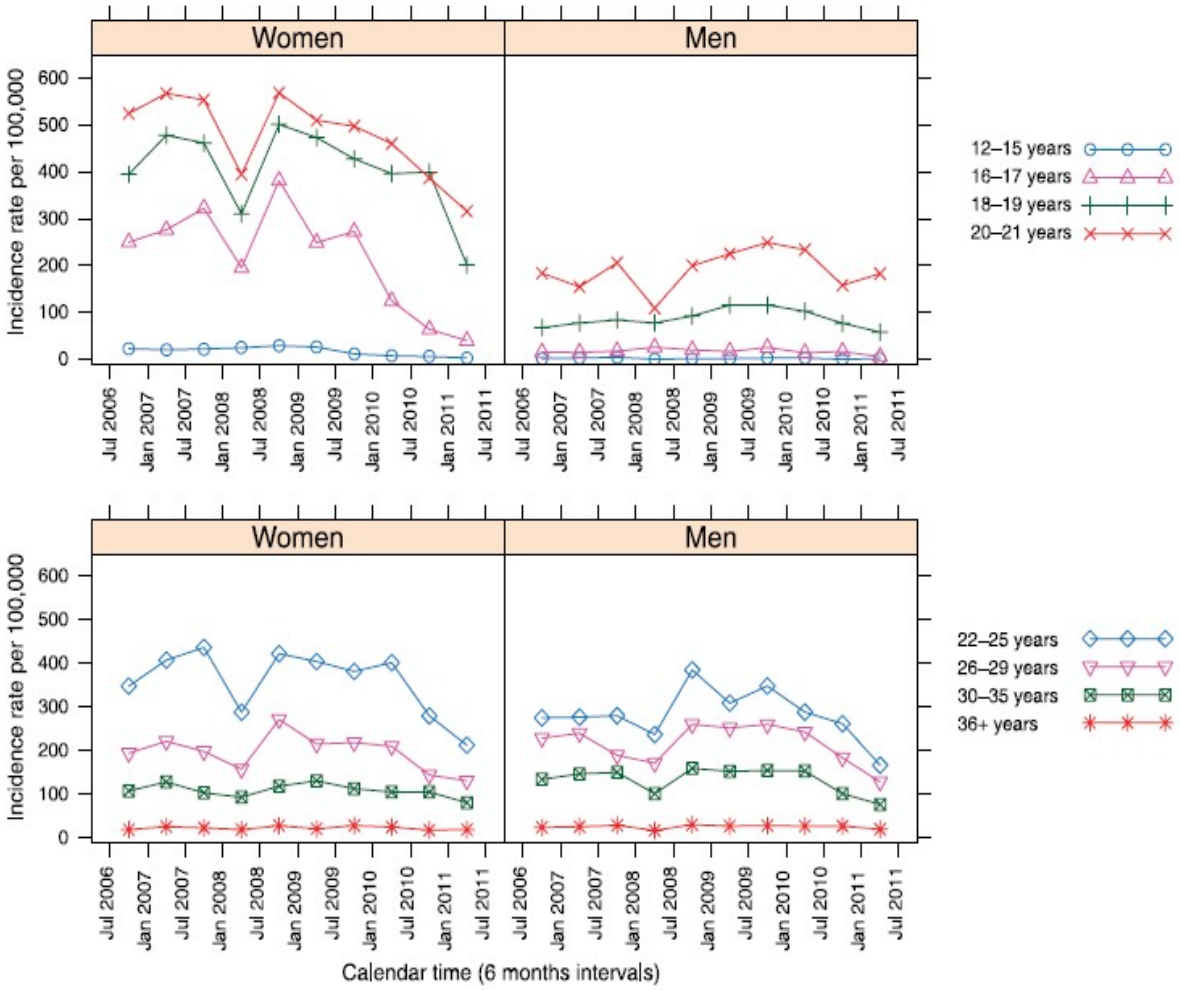


Riduzione dell'incidenza di GW in giovani donne in Danimarca (Primi dati Europei)

- **Dati ottenuti dal registro nazionale di pazienti di Danimarca.**
- **Prima dell'inizio della vaccinazione: incremento dei casi di condilomi annuo pari al 2%.**

Risultati:

- Nella popolazione di donne tra 16-17 anni, dopo l'inizio del programma vaccinale nel 2009 e con una copertura dell'85% (1° dose), **i casi di condilomi sono quasi scomparsi**
- **Nei maschi non si è vista nessuna riduzione**



Baandrup et al. Significant Decrease in the Incidence of Genital Warts in Young Danish Women After Implementation of a National Human Papillomavirus Vaccination Program. Sex Transm Dis 2012. In press

La schedula a due dosi

- Ad oggi, nel Mondo e in Europa l'introduzione della vaccinazione anti-HPV non ha raggiunto i risultati di diffusione attesi.

- In Italia le coperture vaccinali delle ragazze 12enni sono lontane dall'obiettivo >95% definito dal PNPV 2012-2014

- Una schedula vaccinale **più semplice (più facile da implementare) e accessibile** rappresenta un significativo miglioramento per le donne e per il Sistema Sanitario

- **4.1 Indicazioni terapeutiche**
- **Cervarix** è un vaccino da somministrare dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva e della vagina) e del cancro della cervice uterina causati da determinati Papilloma Virus umani (HPV) oncogeni.

Età al momento della prima iniezione	Immunizzazione e schedula
Dai 9 ai 14 anni inclusi*	Due dosi da 0,5 ml. La seconda dose somministrata tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose.
Dai 15 anni e oltre	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna a 0, 1, 6 mesi**

* Se la seconda dose di vaccino è somministrata prima del quinto mese dopo la prima dose, una terza dose deve sempre essere somministrata.
** Se è necessaria flessibilità nel programma di vaccinazione, la seconda dose può essere somministrata tra 1 mese e 2,5 mesi dopo la prima dose e la terza dose tra i 5 ei 12 mesi dopo la prima dose.

- **4.1 Indicazioni terapeutiche**
- **Gardasil** è un vaccino indicato per l'impiego a partire dai 9 anni di età per la prevenzione di:

  - lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), lesioni anali precancerose, cancri del collo dell'utero e cancri anali causati da vari tipi oncogenici di Papillomavirus Umano (HPV)

  - lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da tipi specifici di HPV

Individui dai 9 ai 13 anni di età inclusi

Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 2 dosi (0,5 ml a 0, 6 mesi).

Se la seconda dose di vaccino viene somministrata prima di 6 mesi dopo la prima dose, una terza dose deve essere sempre somministrata.

Alternativamente Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi).

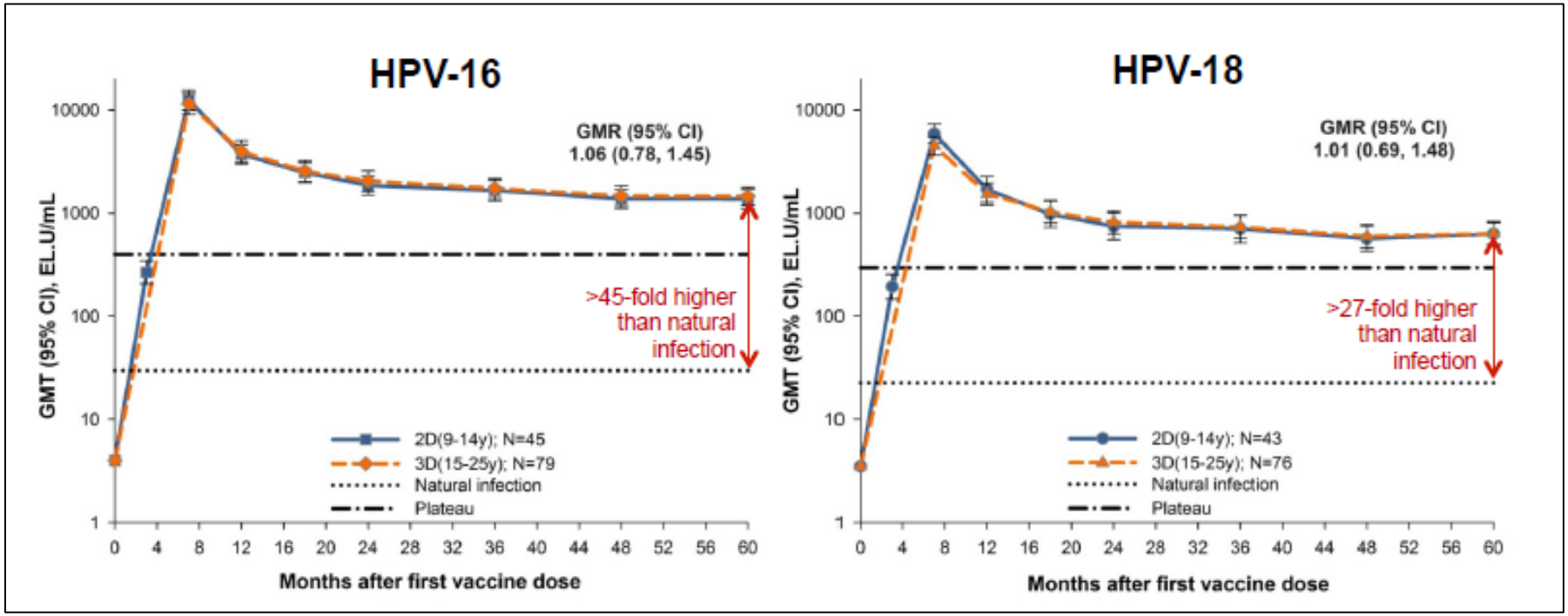
La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

SUSTAINED IMMUNOGENICITY OF THE HPV-16/18 AS04-ADJUVANTED VACCINE ADMINISTERED AS A 2-DOSE SCHEDULE IN ADOLESCENT GIRLS: 5-YEAR CLINICAL DATA AND MODELLING PREDICTIONS

Barbara Romanowski[1], Tino F. Schwarz[2], Linda Ferguson[3], Klaus Peters[4], Marc Dionne[5], Ulrich Behre[6], Karin Schulze[7], Peter Hillemanns[8], Pemmaraju Suryakiran[9], Florence Thomas[10], Frank Struyf[10]

VACCINO BIVALENTE – Studio HPV-048

Cinetica della risposta anticorpale vs HPV-16 e HPV-18 (ELISA) nei due gruppi 2-dosi (9-14 anni) e 3-dosi (15-25 anni)*



*Coorte ATP per l'immunogenicità: soggetti sieronegativi al basale

ESPID 2014: Abstract 177

RESEARCH PAPER
Human Vaccines & Immunotherapeutics 10:5, 1155–1165; May 2014; © 2014 Landes Bioscience

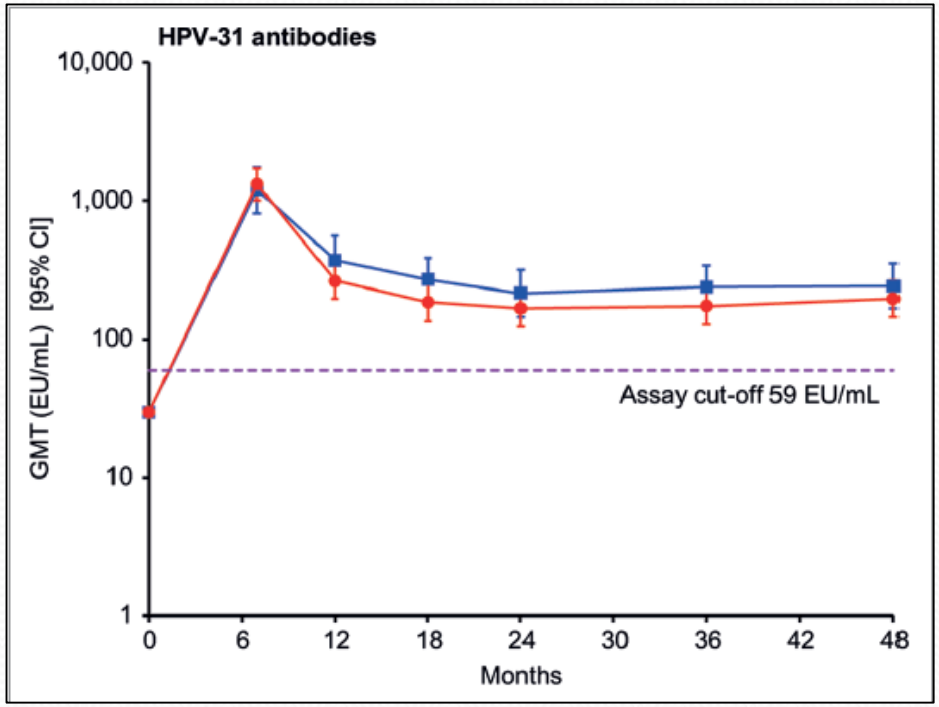
Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination

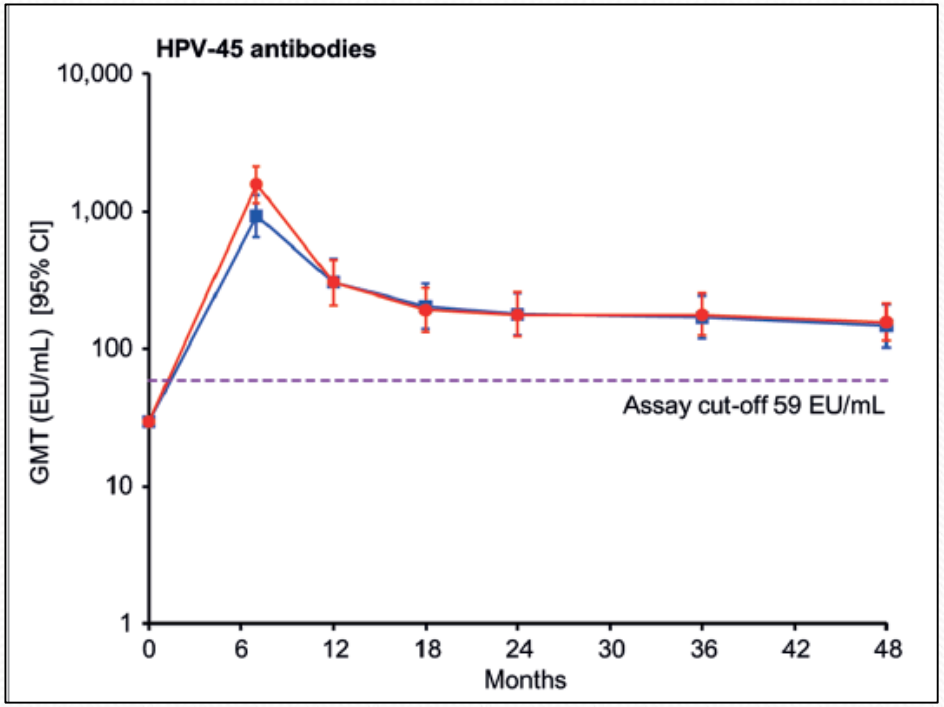
Results from a randomized study

Barbara Romanowski[1,†,*], Tino F Schwarz[2,†], Linda M Ferguson[3], Murdo Ferguson[3], Klaus Peters[4], Marc Dionne[5], Karin Schulze[6], Brian Ramjattan[7], Peter Hillemanns[8], Ulrich Behre[9], Pemmaraju Suryakiran[10], Florence Thomas[11], and Frank Struyf[11]

VACCINO BIVALENTE

Cinetiche degli anticorpi vs HPV-31 e HPV-45 (ELISA) simili nei due gruppi 2-dosi (9-14 anni) e 3-dosi (15-25 anni)*





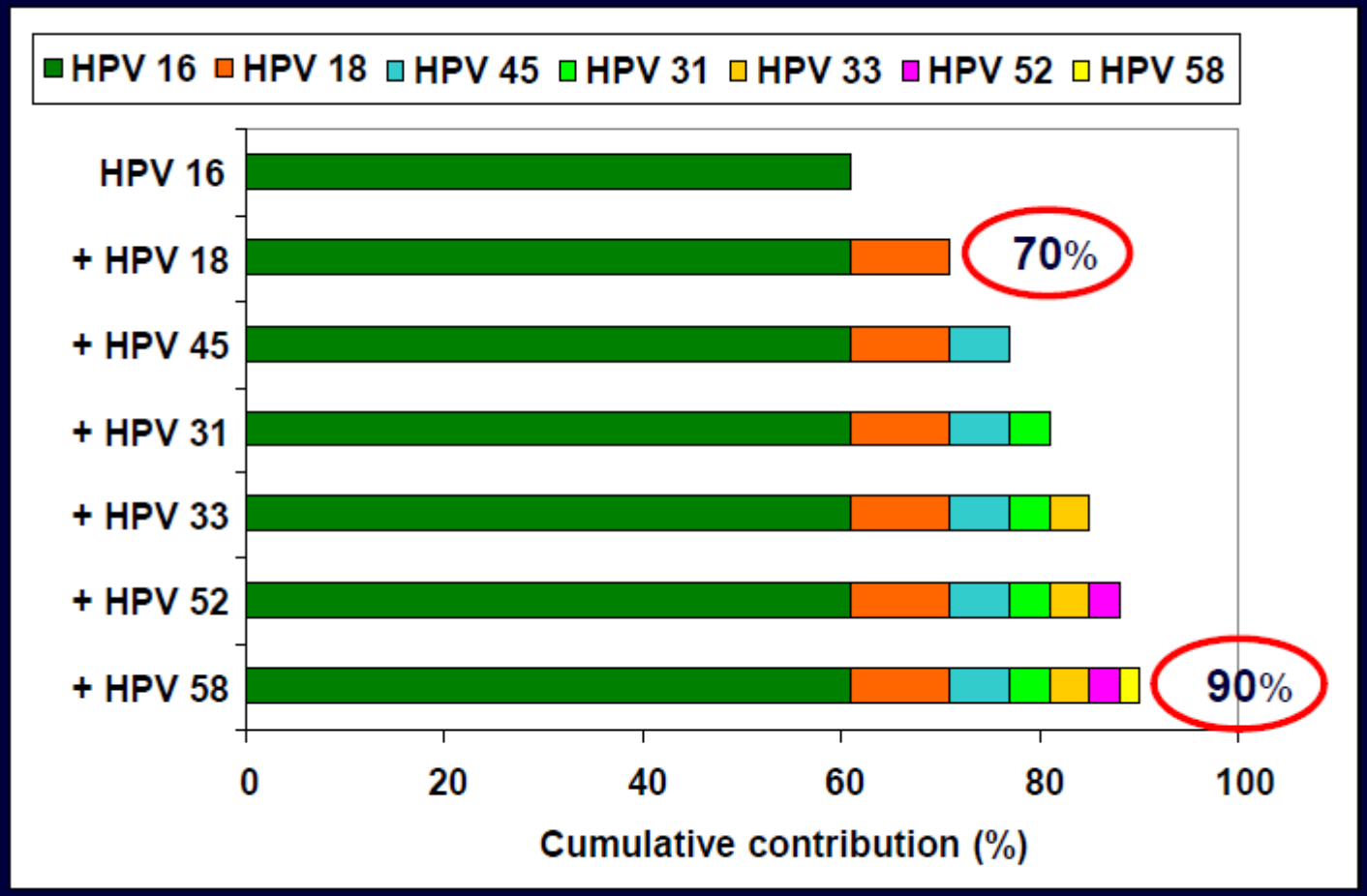
*Coorte ATP per l'immunogenicità: soggetti sieronegativi al basale

Romanowski B et al. Human Vaccines and Immunotherapeutics 2014; 10 (5): 1-11

Indicazioni terapeutiche

- Ambedue i vaccini sono indicati dai 9 anni di età per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose della cervice uterina, della vulva e della vagina e del cancro della cervice uterina causati da determinati HPV oncogeni.
- Il vaccino quadrivalente è indicato anche per la prevenzione delle lesioni precancerose e del cancro dell'ano e delle lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da tipi specifici di HPV
- I vaccini sono indicati solo per uso profilattico: non hanno alcun effetto sulle infezioni attive o patologie cliniche in atto da HPV

Gardasil 9 valente
(approvazione FDA dicembre 2014)



Based on de Sanjose et al. Lancet Oncol. 11:1048-56 (2010)

Gardasil 9 valente

GRADE for HPV9 in females

Seroconversion in females aged 16–26 years HPV9 compared with HPV4[a,b]

	Outcome	HPV9 n	HPV9 %	HPV4 n	HPV4 %	Estimated % Difference (95% CI)
4 original types	Anti-HPV 6	3993	**99.8**	3975	**99.8**	0.0 (-0.3, 0.2)
	Anti-HPV 11	3995	**100**	3982	**99.9**	0.1 (-0.1, 0.2)
	Anti-HPV 16	4032	**100**	4062	**100**	0.0 (-0.1, 0.2)
	Anti-HPV 18	4539	**99.8**	4541	**99.7**	0.1 (-0.1, 0.4)
5 additional types	Anti-HPV 31	4466	**99.8**	4377	**50.1**	49.7 (48.2, 51.2)
	Anti-HPV 33	4702	**99.7**	4691	**12.7**	87.0 (86.0, 88.0)
	Anti-HPV 45	4792	**99.6**	4750	**9.2**	90.4 (89.6, 91.2)
	Anti-HPV 52	4455	**99.8**	4335	**2.6**	97.2 (96.7, 97.7)
	Anti-HPV 58	4486	**99.8**	4446	**20.4**	79.4 (78.2, 80.6)

[a]Data from Protocol 001 (RCT), as measured by competitive Luminex immunoassay (cLIA) at month 7
[b]Protocols 002 (Obs), 003 (Obs) demonstrated supportive evidence (data not shown)

Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Recommendations and Reports
August 29, 2014 / 63(RR05);1-30

TABLE 2. Average annual number and percentage of cancer cases attributable to human papillomavirus and to HPV 16 and HPV 18, by anatomic site and sex — United States, 2006–2010.

	Average no. of cancers per year in sites where HPV is often found (HPV-associated cancers)*			Cancers attributable to any HPV				Cancers attributable to HPV 16/18			
					Average no.†				Average no.†		
Anatomic site	Male	Female	Both sexes	%	Male	Female	Both sexes	%	Male	Female	Both sexes
Cervix	0	11,422	11,422	91§	0	10,400	10,400	67	0	7,700	7,700
Anus	1,549	2,821	4,370	91	1,400	2,600	4,000	79	1,200	2,200	3,400
Oropharynx	9,974	2,443	12,417	72	7,200	1,800	9,000	62	6,200	1,500	7,700
Penis	1,048	0	1,048	63	700	0	700	48	500	0	500
Vagina	0	735	735	75	0	600	600	57	0	400	400
Vulva	0	3,168	3,168	69	0	2,200	2,200	49	0	1,600	1,600
Total	12,571	20,589	33,160		9,300	17,600	26,900		7,900	13,400	21,300

Abbreviation: HPV = human papillomavirus.

* **Sources:** Data come from population-based cancer registries that participate in the National Program of Cancer Registries and/or the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, and meet criteria for high data quality. Cancer Registry Data are from all states meeting USCS publication criteria (http://www.cdc.gov/cancer/npcr/uscs/technical_notes/criteria.htm) for all years 2006–2010 and cover approximately 94.8% of the US population. In order to determine those cancers most likely to be HPV-associated, the following additional criteria were applied to the NPCR/SEER data: all cancers were microscopically confirmed; cervical cancers were limited by histology to carcinomas only (ICD-O-3 histology codes 8010–8671, 8940–8941); all other cancer sites were limited by histology to squamous cell carcinomas only (ICD-O-3 histology codes 8050–8084,8120-8131); oropharyngeal cancers were defined as having the following ICD-O-3 site codes: 19, 24, 28, 90–91, 98–99, 102, 108–109, 140, 142, and 148.

† The estimated number of HPV-attributable or HPV 16/18-attributable cancers was calculated by multiplying the HPV-associated cancer counts by the percentage of each cancer attributable to HPV or HPV16/18. Estimates rounded to the nearest 100.

§ Although HPV is accepted to be a necessary factor in the causal pathway to invasive cervical cancer, HPV is not always detected in tumor specimens from women who receive a diagnosis of invasive cervical cancer due to a variety of reasons, including misclassification of tissue specimens as cervix, quality of tissue specimens, assay sensitivity, and a small proportion of HPV-negative, cervical cancers.

March 06, 2015

CDC updates vaccine recommendations, approves 9-valent HPV vaccine

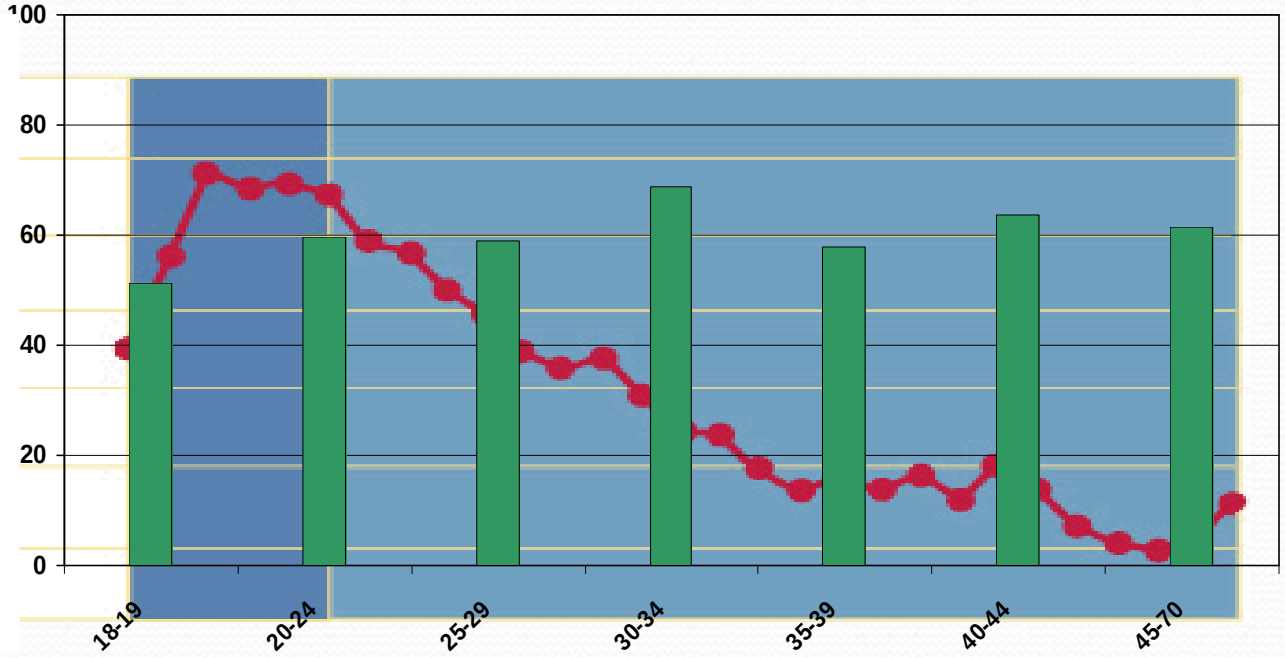
- In December, the 9-valent HPV strain vaccine (Gardasil-9) was licensed for use in females aged 9 to 26 and males aged 9 to 15. Based on a review of clinical trials, the committee determined the new vaccine was more cost effective and had 97% efficacy compared with the current 4-valent HPV vaccine. With the addition of five strains, the new vaccine protects against 14% more HPV cancers for women and 5% more for men.
- However, the committee stresses that they did not express a preference for one vaccine over the other. They have also not yet addressed the issue of revaccination for those who have already been vaccinated with the 4-valent HPV vaccine. They plan to address this issue in their upcoming June meeting.

Il razionale: riflessioni sulla vaccinazione nel maschio

- Il maschio ha una prevalenza di infezione più alta rispetto alle femmine che non diminuisce con l'età, tuttavia il maschio presenta una clearance del virus più veloce
- Per i maschi non esiste un programma di screening organizzato che permette la diagnosi precoce, come avviene invece per la prevenzione del cancro del collo dell'utero
- La diagnosi dei tumori nei maschi avviene di solito ad un stadio avanzato di carcinoma difficile di trattare

Prevalenza dell'infezione da HPV nella popolazione maschile e femminile nel corso della vita

- Nella donna la prevalenza del virus è alta nei primi anni dopo l'inizio dell'attività sessuale, per poi scendere (linea rossa),
- Nell'uomo rimane elevata nel corso di tutta la vita (istogrammi verdi)



Fonte: adattato da Giuliano A, et al. CEBP 2008

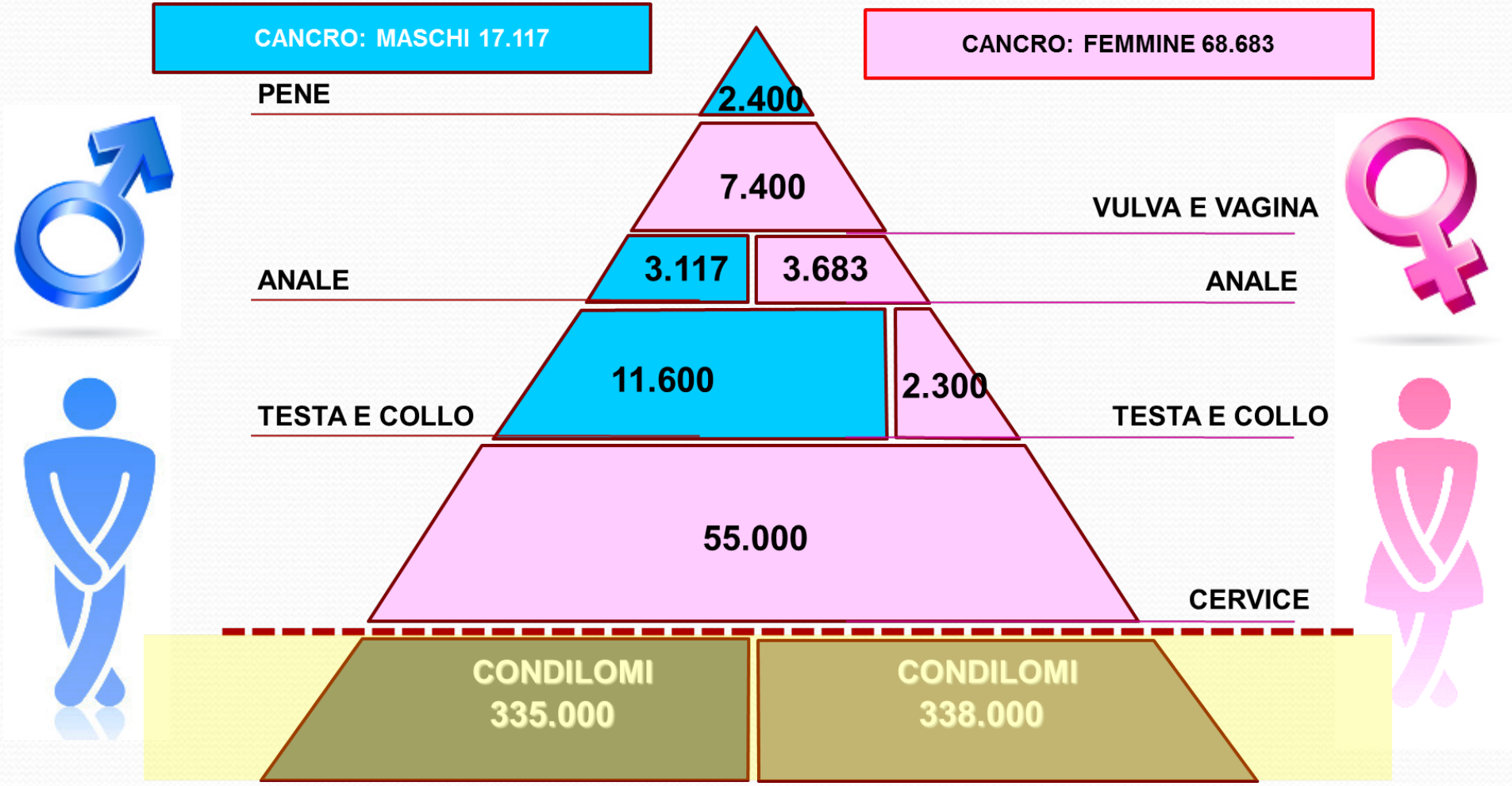
De Vuyst H et al. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632-2639

Cancro Ano-genitale

- La percentuale di tumori anali associati ad HPV 16 o 18 è quasi pari alla percentuale associata al Cancro Cervicale[1]
- L' incidenza del cancro anale è in aumento del 2% annuo nei maschi e nelle femmine nella popolazione totale[2]
- L'incidenza più alta si verifica nella popolazione MSM e in pazienti HIV positivi[3]
- L'incidenza del cancro anale è 60 volte maggiore nei soggetti maschi infettati da virus HIV[5]
- L'incidenza del cancro del pene è sette volte maggiore nei soggetti infettati da virus HIV[4]

[1]Hoots BE, et al. Int J Cancer 20009;124:2375-83, [2]Scholefield JH, et al Br J Surg 2005;92:1133- 36, Johnson et al, Cancer 2004;101:281 – 8, [3] Palefsky J, Curr Opin HIV AIDS 2009;4:52-6, [4]Frisch M et al J Natl Cancer Instit 200;92:1500 – 10; [5]Dolev et al AIDS 2008; 22:1213 – 19; [6]De Panfilis et al Sex Trans Dis 2002; 29:121-25

Nuovi casi di carcinomi e condilomi HPV-correlati in Europa



Annual no. of new cancer cases [crude incidence rates from IARC database (1998-2002) and population estimate Eurostat 2008]; estimate Globocan 2008 for cervical cancer; published HPV prevalence rates were applied (for Europe, when available). Genital warts estimates based on incidence rates in UK, HPA 2007. Forman et al 2012 Vaccine based on de Martel et al Lancet Oncol 2012 (cancers) and Hartwig et al. BMC Cancer 2012

Efficacia, immunogenicità e sicurezza nei maschi

- Valutati principalmente nei trial clinici per il vaccino quadrivalente, uno studio di immunogenicità anche per il bivalente
- Buon profilo di sicurezza e immunogenicità
- Livelli anticorpali più alti nei maschi che nelle femmine
- I dati di efficacia per le lesioni genitali precancerose sono promettenti ma devono essere consolidati per programmi di popolazione

Fonte: ECDC guidance 2012

Vaccinazione Universale nei diversi Paesi

U.S.A. (ACIP Oct.2011, MMWR_12/ 2011)	AUSTRALIA (PBAC_09/2011)	CANADA (NACI_CCDR_01/2012)	AUSTRIA (2014)	GERMANIA SASSONIA (SIKO 01.2013)
Maschi – routine 11/12 anni **diritto: 13-21anni**	**Maschi- Routine 12-13anni** **2 anni diritto: 14-15anni**	**Maschi 9-26 anni** **Routine 9-13 anni**	**Maschi 9-12 anni** **(2-D)**	**Maschi dai "12-17anni"**
Rimborsato dal 2011 (tutte le regioni)	Vaccinazione nelle scuole, inizio 02/2013	Inizio nel 2013 in Alberta	Inizio dal 02/2014 (9-12a) Nelle scuole da Sett 2014 (9a)	Dal 1° Gen 2013
Considerata costo efficace nelle riduzione di tutte le patologie HPV prevenibili	**Aumentare la copertura vaccina e ridurre circolazione virus, costo-efficace**	**Costo-efficace**	**Fermare la trasmissione del virus**	**Ridurre la trasmissione del virus**

Da Febbraio 2015, anche la **Svizzera** raccomanda la vaccinazione universale - Maschi e Femmine a 12 anni di età

7 regioni italiane hanno introdotto la vaccinazione per il maschio

1) Puglia - Nuovo calendario regionale con vaccinazione universale maschi 12enni in gratuità e chiamata attiva.
DGR n. 958 del 20 Maggio 2014.

REGIONE DEL VENETO

2) Veneto - Pronto nuovo calendario regionale con vaccinazione universale maschi 12enni in gratuità e chiamata attiva.
DGR n. 1564 del 26 Agosto 2014.

3) Friuli-Venezia-Giulia – Nuovo calendario vaccinale anti-HPV, vaccinazione universale dei maschi dal 2015. DGR n. 2535 del 18 dicembre 2014

4) Sardegna – Sassari- Offerta vaccinale universale dall'ASL di Sassari

REGIONE MOLISE

5) Molise - Chiamata attiva 12enni femmine. Parere positivo Commissione vaccini per vaccinazione universale. Delibera alla firma dell'assessore.

REGIONE LIGURIA

6) Liguria – Dicembre 2014 Vaccinazione universale maschi 12enni
DGR1701 22122014

7) Sicilia – Gennaio 2015 Vaccinazione universale

Sicurezza dei vaccini contro l'HPV

- Ambedue i vaccini hanno dimostrato un profilo di sicurezza favorevole (dati dei trial clinici e dati di sorveglianza post-martketing)
- Una revisione sistematica e metanalisi di trial clinici (randomizzati, controllati) sui vaccini contro l'HPV non ha mostrato una differenza del rischio di eventi avversi gravi e eventi avversi gravi correlabili all'iniezione tra vaccinati e controlli (Lu et al, 2011)

Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione HPV – Italia, 2009-12

- Obiettivo: sorveglianza attiva della popolazione di ragazze di 9-26 anni che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HPV nel periodo 2009-2011
- Studio coordinato dal CNESPS (ISS)
- Adesione di 35 ASL di 10 Regioni italiane
- Rilevazione degli eventi attraverso un diario vaccinale dove riportare tutti gli eventi o sintomi insorti nei 14 giorni successivi ogni dose
- Dati su 12.990 ragazze (3.420 Gardasil, 9.570 Cervarix) per un totale di 33.331 dosi di vaccino

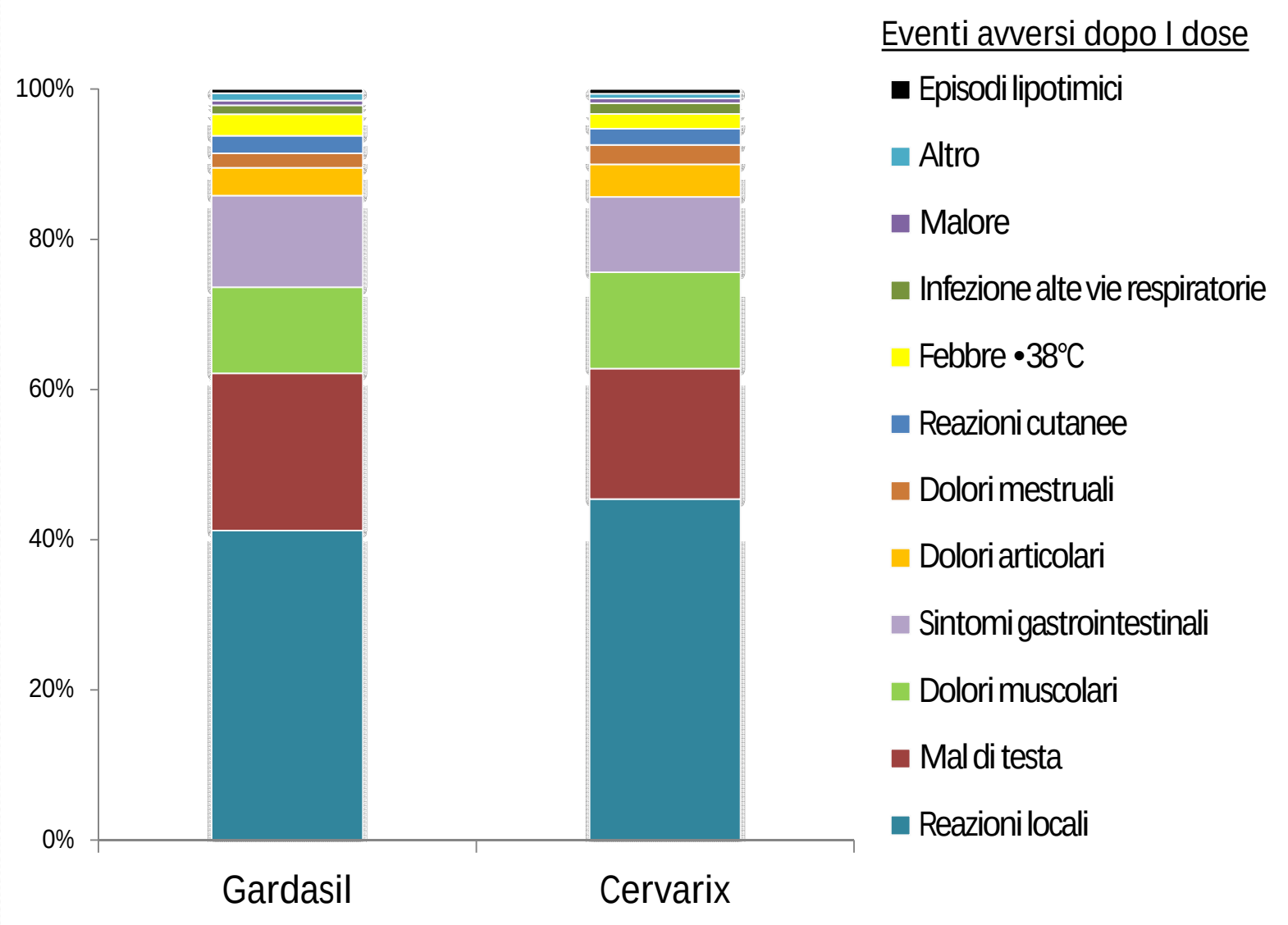
Fonte: CNESPS, ISS. Progetto Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione HPV – Italia, 2009-12. Relazione scientifica , Aprile 2013 (dati non pubblicati)

Risultati - Sorveglianza attiva degli eventi avversi Italia, 2009-12

- 18 ragazze hanno interrotto lo studio per reazione avversa (0,14%, di cui 2 ospedalizzate)
- 8.706 (70%) hanno riportato la comparsa di almeno un evento
- L'alta proporzione di eventi riportati è legata al disegno dello studio
- Differenze per tipologia di vaccino utilizzato: 49% dopo Gardasil e 77% dopo Cervarix
- La maggior parte degli eventi è risultata di lieve o moderata rilevanza clinica e in linea con quanto già descritto per i due vaccini

Fonte: CNESPS, ISS. Progetto Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione HPV – Italia, 2009-12. Relazione scientifica , Aprile 2013 (dati non pubblicati)

Risultati - Sorveglianza attiva degli eventi avversi Italia, 2009-12



PUBLIC RELEASE: 6-JAN-2015

HPV vaccination not associated with increased risk of multiple sclerosis

THE JAMA NETWORK JOURNALS

JAMA Article "Quadrivalent HPV Vaccination and Risk of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases of the Central Nervous System"
January 6, 2015

Nello studio svedese / danese, è stato dimostrato che la vaccinazione con Gardasil non è associata ad un aumento del rischio di sclerosi multipla o di altre malattie demielinizzanti. Pertanto, questi risultati non sostengono le preoccupazioni riguardo ad una relazione causale tra la vaccinazione qHPV e le malattie demielinizzanti

Nello studio sono state incluse quasi 4 milioni di donne (3 983 824 femmine), tra le quali 789 082 hanno ricevuto un totale di 1 927 581 dosi di vaccino qHPV

Questo studio è il più grande e più completo studio fino ad oggi realizzato su questo argomento e fornisce evidenze scientifiche attuali; ed inoltre suggerisce che "i medici ed i pazienti non devono temere le malattie demielinizzanti, come conseguenza della vaccinazione HPV"

VALUTAZIONE POST-MARKETING DELLA SICUREZZA DEI VACCINI ANTI HPV. LABADIE J – INTERNATIONAL JOURNAL OF RISK & SAFETY IN MED. (2011)

Obiettivo

- L'obiettivo primario dello studio è di riassumere l'andamento della sicurezza dei vaccini contro il papilloma virus umano dall'uscita in mercato.

Metodi

- Dati di sicurezza (AEFI) raccolti da tre centri internazionali: il VigiBase (programma internazionale di monitoraggio sulla sicurezza dei farmaci del WHO), il VAERS (Vaccine adverse reporting system, USA) per il Gardasil® e i dati RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Netherlands) per il Cervarix®.

Risultati

- Dopo l'introduzione del programma vaccinale, tutti gli AEFI riportati da entrambi VAERS per Gardasil e RIVM per Cervarix, mostrano un profilo sul VigiBase, paragonabile ai risultati presenti nel post marketing safety (PMS).
- La sincope vasovagale è tra i più frequenti AEFI riportati sul PMS, viene anche evidenziato sia nel VAERS come nel RIVM. Riportato soprattutto in posti di vaccinazione in massa.

International Journal of Risk & Safety in Medicine 23 (2011) 103–112 103
DOI 10.3233/JRS-2011-0529
IOS Press

Postlicensure safety evaluation of human papilloma virus vaccines

Jerry Labadie*
Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden

Abstract. *Objective*: A summary of postlicensure safety information of HPV vaccines from three sources: VigiBase, the global database of WHO's Programme for International Drug Monitoring, the VAERS report on Gardasil® and the RIVM report on Cervarix®.

Conclusioni

- Il profilo di sicurezza di entrambi i vaccini è in linea con i dati del (RCP) di entrambi i vaccini.
- Limitazioni: Gli eventi Avversi (AEFI) ottenuti dal PMS devono essere interpretati con cautela perché non tutti gli eventi sono segnalati e la causalità non è sempre valutata. Molti eventi possono seguire la vaccinazione solo per coincidenza.

Conclusioni

- I vaccini contro l'HPV hanno mostrato una ottima **immunogenicità**: tassi di sieroconversione molto elevati e persistenza degli anticorpi fino a 10 anni dalla somministrazione. Al momento non è richiesta una dose di richiamo.
- I vaccini hanno mostrato un'**efficacia** molto elevata nelle popolazioni naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino. Questa evidenza ha motivato la raccomandazione di vaccinare le adolescenti prima dell'avvio dell'attività sessuale.
- Ambedue i vaccini hanno mostrato un buon profilo di **sicurezza**. E' comunque importante continuare a monitorare gli eventi avversi nel tempo.

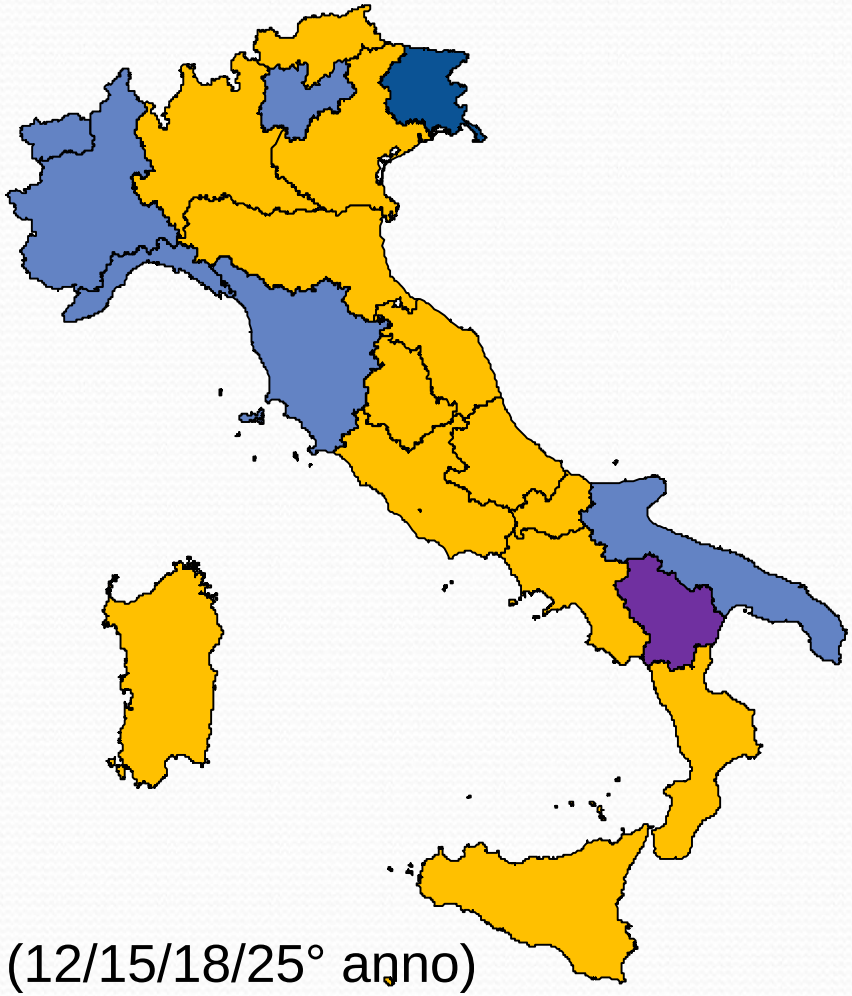
Strategie vaccinali per HPV in Europa

- Nella maggior parte dei paesi il **target primario è rappresentato da una o più coorti di bambine tra 10 e 14 anni**
- In alcune nazioni sono stati implementati programmi di recupero in altre fasce di età

Recommended immunisations for human papillomavirus infection

	Years											
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	26
Austria		HPV (1)			HPV (2)							
Belgium		HPV (3)										
Bulgaria				HPV (4)								
Croatia												
Cyprus												
Czech Republic					HPV (5)					HPV (6)		
Denmark				HPV (7)							HPV (8)	
Estonia												
Finland			HPV2		HPV2 (9)							
France			HPV (10)				HPV (11)					
Germany	HPV (12)						HPV (13)					
Greece			HPV (14)								HPV	
Hungary				HPV2 (15)								
Iceland				HPV2 (16)								
Ireland			HPV (17)									
Italy			HPV (13)									
Latvia				HPV (18)								
Liechtenstein			HPV (19)				HPV (20)					
Lithuania												
Luxembourg				HPV (18)			HPV					
Malta				HPV (21)								
Netherlands				HPV (22)								
Norway				HPV (16)								
Poland												
Portugal					HPV (13)							
Romania			HPV (23)									
Slovakia				HPV (24)								
Slovenia			HPV (25)									
Spain						HPV (26)						
Sweden		HPV (13)										
United Kingdom				HPV (27)								

Strategie vaccinali regionali



- Dodicenni
- Due coorti
- Quattro coorti (12/15/18/25° anno)

http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPV_31122012.pdf - Marzo 2013

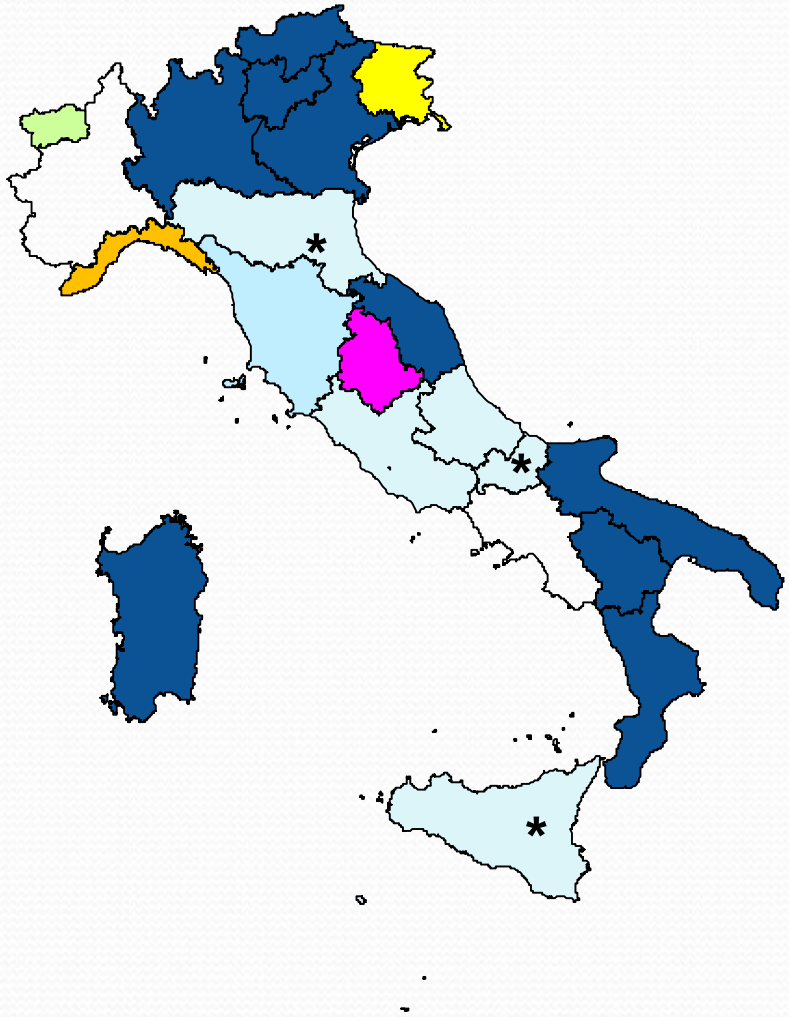
Il diritto alla gratuità è mantenuto nel tempo?

- Diritto alla gratuità mantenuto (20)
- Diritto alla gratuità non mantenuto (1)

Regioni	Durata dell'offerta
Basilicata	per 2-3 anni
Lombardia	fino a 15 anni
Valle d'Aosta, Toscana, Trento, Molise	fino a 16 anni
Piemonte	fino a 17 anni
Campania, FVG, Lazio, Sardegna, Emilia-Romagna	fino a 18 anni
Marche, Veneto, Puglia, Sicilia	fino a 25 anni
Liguria	illimitato

http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPV_31122012.pdf - Marzo 2013

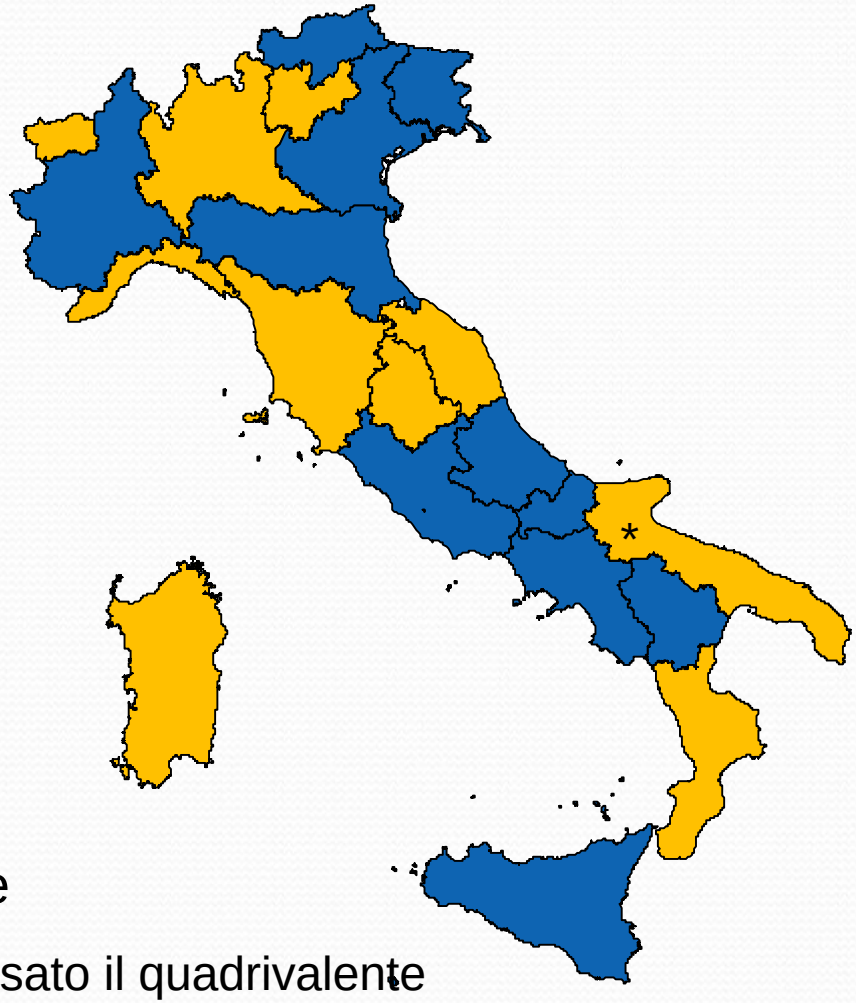
Coorti con pagamento agevolato - range di offerta



- classi intermedie fino a 25-26°
- 13-17°
- 17-25°
- 16-17°
- dal 13°
- dal 17°
- dal 19°
- nessuna coorte
- * maschi fino a 26 anni

http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPV_31122012.pdf - Marzo 2013

Tipo di vaccino offerto al target primario



Bivalente

Quadrivalente

* In 1/6 ASL viene usato il quadrivalente

http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPV_31122012.pdf - Marzo 2013

Obiettivi: copertura vaccinale per 3 dosi di HPV nelle dodicenni

Intesa del 2007:

95% per la coorte del **2001**

PNPV

2012-2014:

≥ 70% per la coorte del **2001**

PNPV

2012-2014:

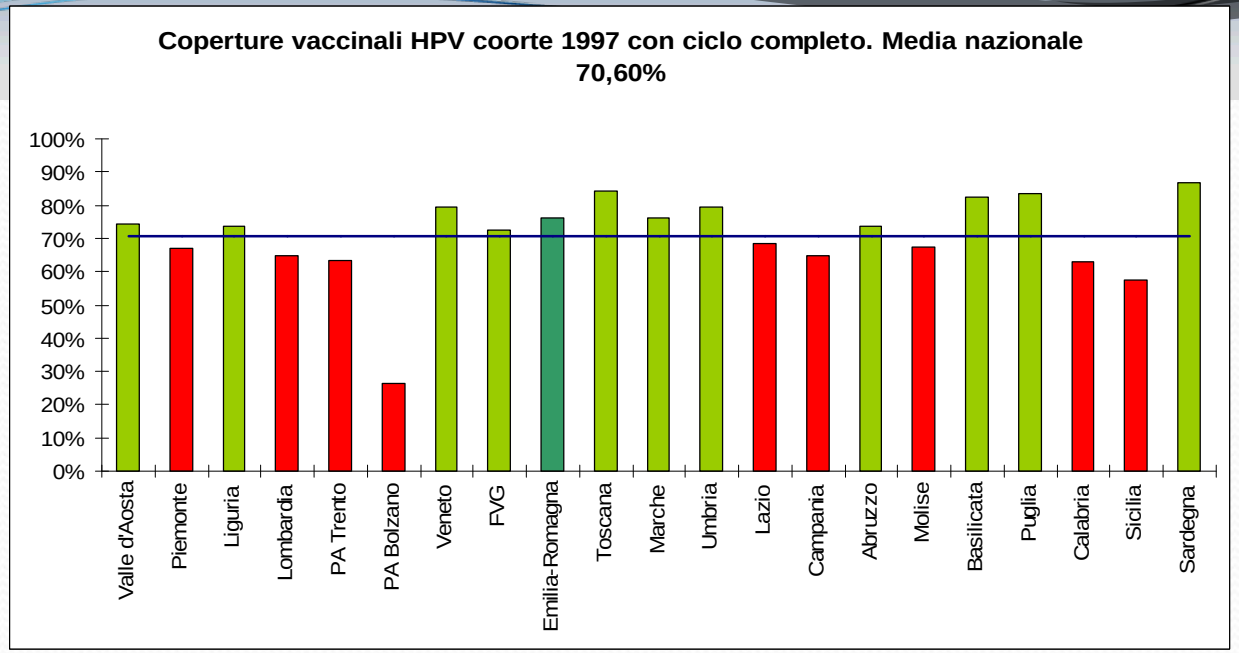
≥ 80% per la coorte del **2002**

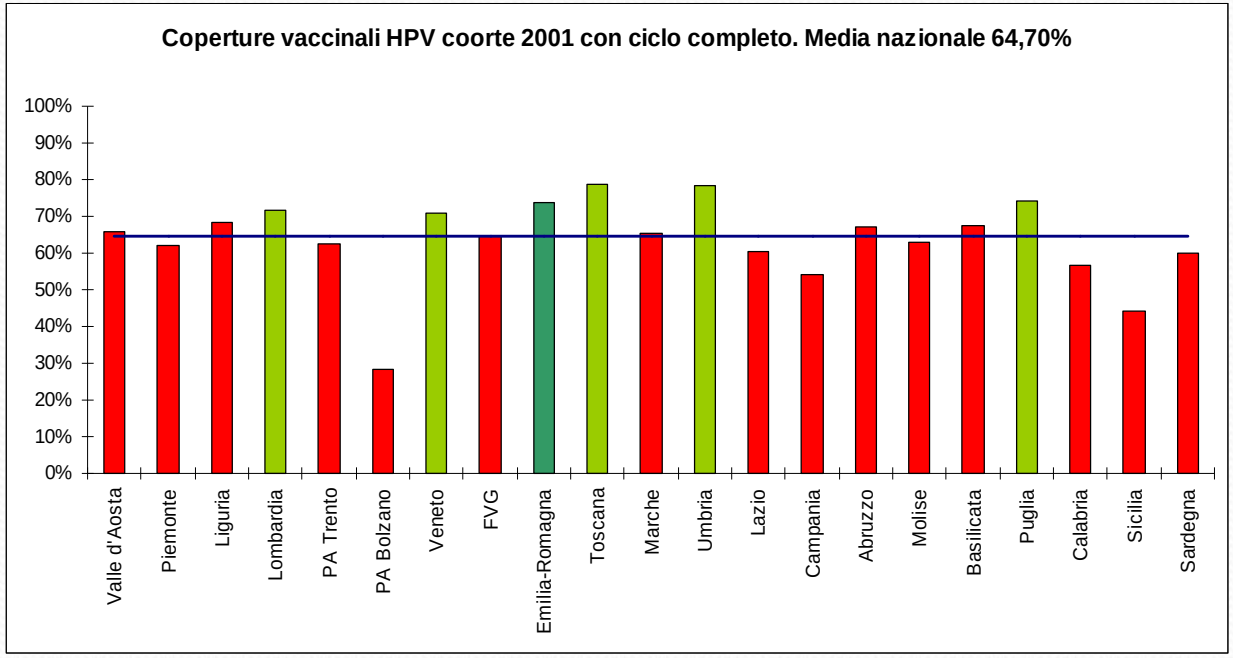
PNPV

2012-2014:

≥ 95% per la coorte del **2003**

Coperture vaccinali HPV al 30 giugno 2014 - confronto corti 1997 e 2001,distinte per Regioni



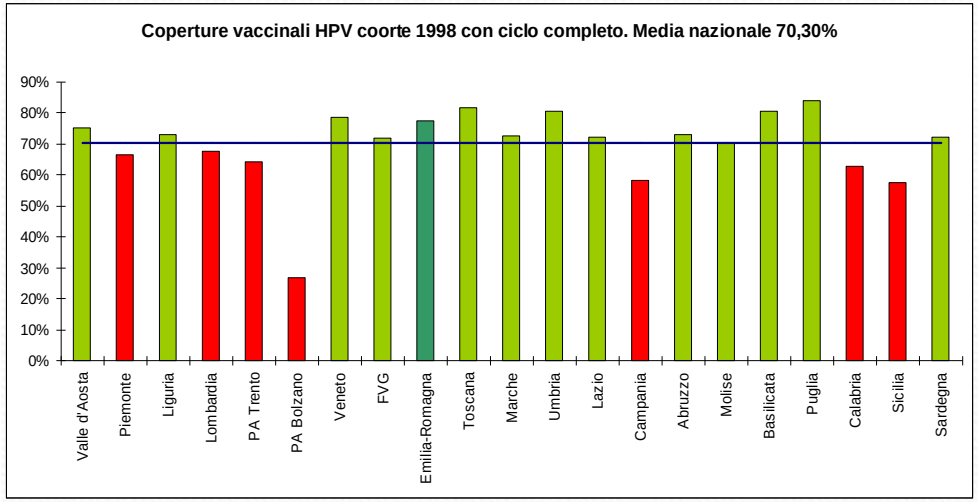


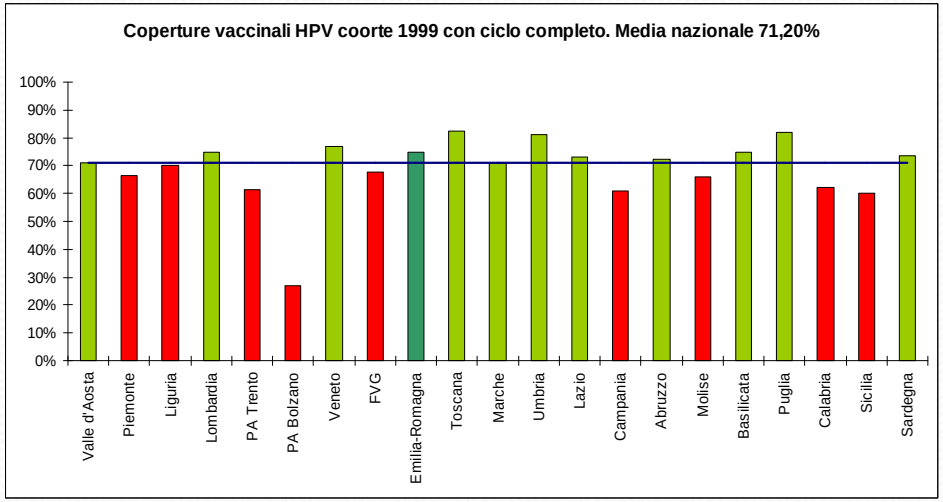
CV ≥ 70%

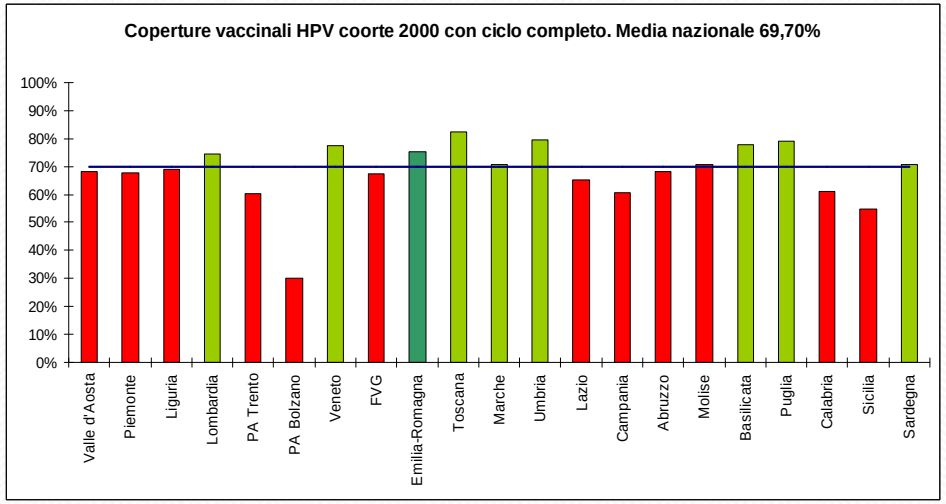
CV < 70%

Fonte: Epicentro

Coperture vaccinali HPV al 30 giugno 2014 – corti 1998, 1999 e 2000, distinte per Regioni







CV ≥ 70%

CV < 70%

Fonte: Epicentro

Strategie vaccinali in Regione Emilia-Romagna

- DGR 236/2008:
  - Offerta attiva e gratuita per le ragazze dodicenni (estensione gratuità alle nate nel 1996 su richiesta) con mantenimento diritto alla gratuità fino ai 18 anni
  - Possibilità di eseguire la vaccinazione su richiesta in co-payment presso ambulatori vaccinali per le ragazze fino ai 18 anni
- DGR 1928/2010:
  - Estensione possibilità di eseguire la vaccinazione in co-payment presso ambulatori vaccinali del SSR alle ragazze fino ai 25 anni
- DGR 1702/2012
  - Estensione possibilità di eseguire la vaccinazione in co-payment presso ambulatori vaccinali del SSR alle donne fino ai 45 anni e ai ragazzi fino ai 26 anni
  - Offerta gratuita alle persone a rischio aumentato in quanto HIV positive, su richiesta delle stesse, o di chi esercita la tutela in caso di minore, con i limiti di età previsti dalla scheda tecnica, cioè da 9 a 26 anni nei maschi e da 9 a 45 nelle femmine

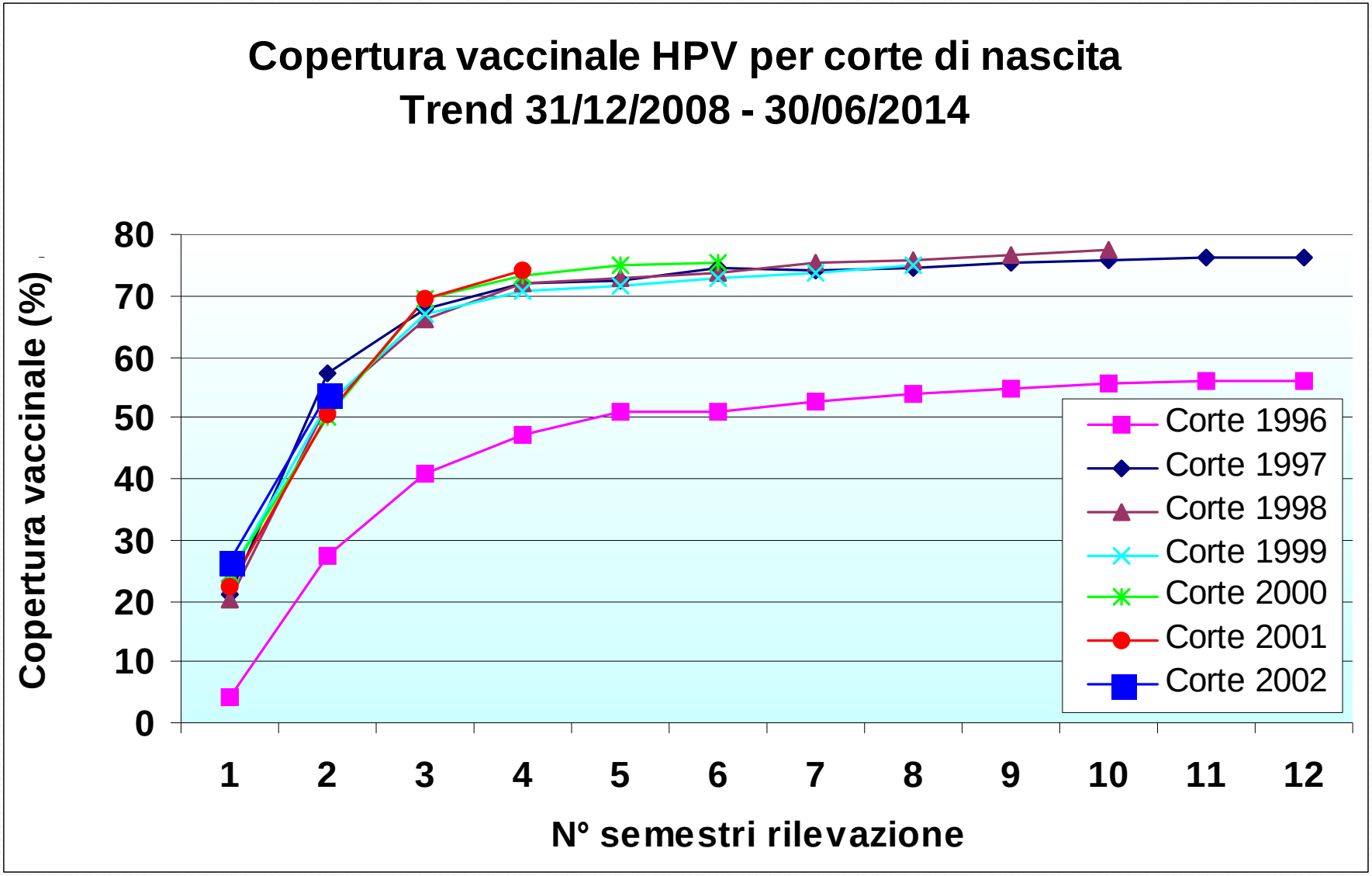
Coperture vaccinali HPV nelle corti di nascita 1996-2002
Dati al 30 giugno 2014

Rilevazioni semestrali
dal 31 dicembre 2008 al 30 giugno 2014, dati percentuali
Regione Emilia-Romagna.

Coorte di nascita	Al 31/12/2008	Al 30/06/2009	Al 31/12/2009	Al 30/06/2010	Al 31/12/2010	Al 30/06/2011	Al 31/12/2011	Al 30/06/2012	Al 31/12/2012	Al 30/06/2013	Al 31/12/2013	Al 30/06/2014
2002											26,6	**53,8**
2001									22,2	50,7	69,3	**73,9**
2000							24,3	50,0	69,4	73,4	74,8	**75,5**
1999					24,4	52,4	66,9	70,7	71,6	72,9	73,6	**74,9**
1998			20,4	52,4	66,3	71,9	72,7	73,6	75,4	76,0	76,6	**77,5**
1997	21,0	57,4	67,6	71,8	72,4	73,8	73,9	74,7	75,2	75,6	76,2	**76,2**
1996	4,3	27,4	40,7	47,3	51,0	50,8	52,7	53,9	54,9	55,5	56,2	**56,0**

RegioneEmilia-Romagna

Andamento temporale delle coperture contro l'HPV nelle corti dal 1996 al 2002



Effetto dell'invito attivo sulla diseguaglianza per nazionalità

	1996				1997			
	Adesione alla vaccinazione				Adesione alla vaccinazione			
	Sì		No		Sì		No	
Nazionalità	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Italiana	976	**50,0**	977	50,0	1.534	**77,7**	441	22,3
Straniera	70	**22,8**	237	77,2	264	**79,5**	68	20,5

Congresso Epidemiologia – Napoli Novembre 2014

Flavia Baldacchini[1], Maria Grazia Pascucci[2], Luigi Moscara[3], Cinzia Perilli[4], Laura Bonvicini[1], Enza Di Felice[1], Paolo Giorgi Rossi[1], Alba Carola Finarelli[2]

Regione Emilia-Romagna

Range di copertura vaccinale (%) HPV tra AUsl e Distretti al 30 giugno 2014

Vaccinazioni	Media Regionale	Range tra le AUsl	Range tra Distretti	N° AUsl con tasso di copertura		
				>= 80%	<80% e >= 70%	<70%
HPV (2002)	53,8	38,6 - 77,3	0,0 - 80,7	0	2	6
HPV (2001)	73,9	66,1 - 79,4	60,8 - 89,9	1	5	2
HPV (2000)	75,5	64,6 - 83,1	60,9 - 88,5	4	3	1
HPV (1999)	74,9	64,3 - 85,5	59,6 - 90,2	4	3	1
HPV (1998)	77,5	72,5 - 88,2	61,3 - 90,9	5	3	0
HPV (1997)	76,2	66,9 - 92,7	59,9 - 90,5	2	5	1
HPV (1996)	56,0	40,5 - 77,6	35,6 - 86,1	0	1	7

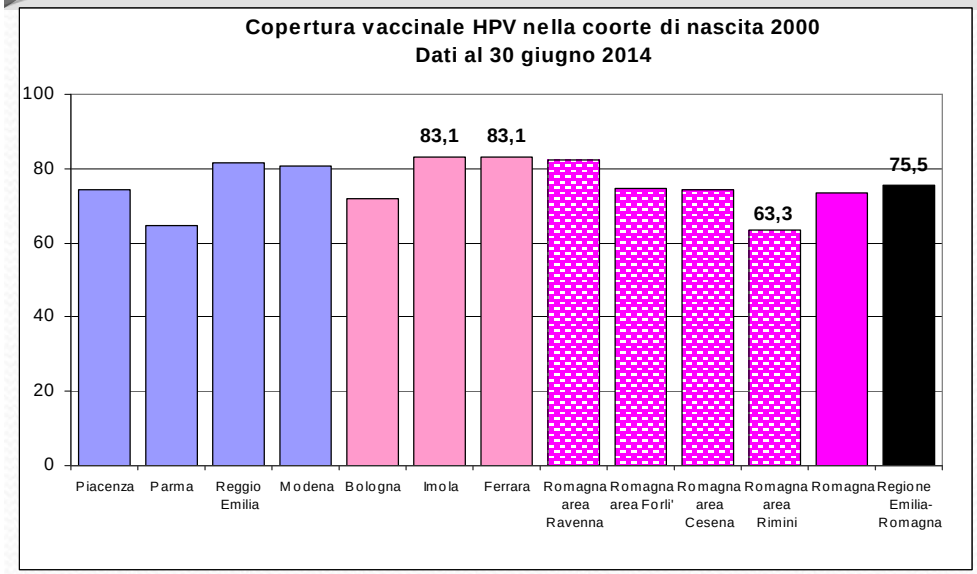
Coperture vaccinali HPV nelle coorti di nascita 1990-1995

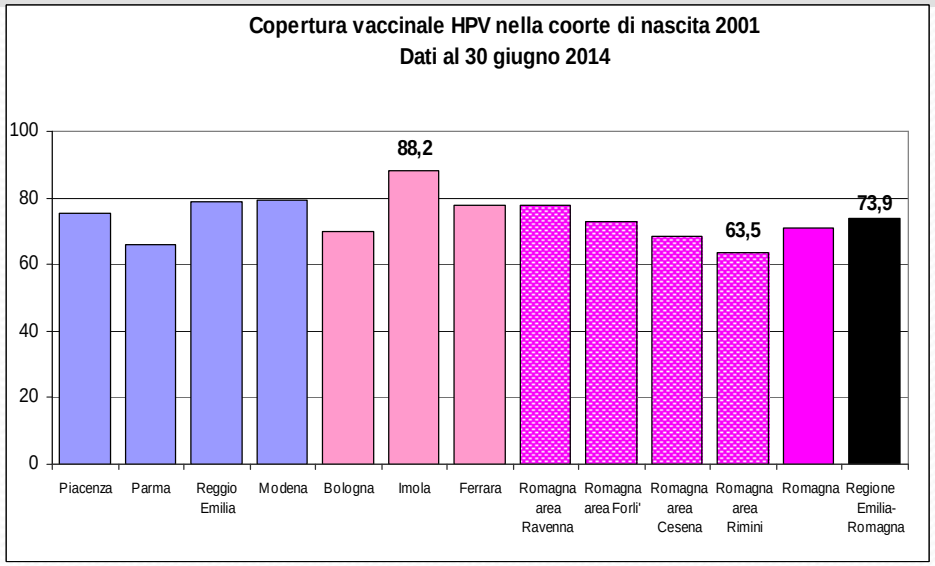
Dati al 30 giugno 2014

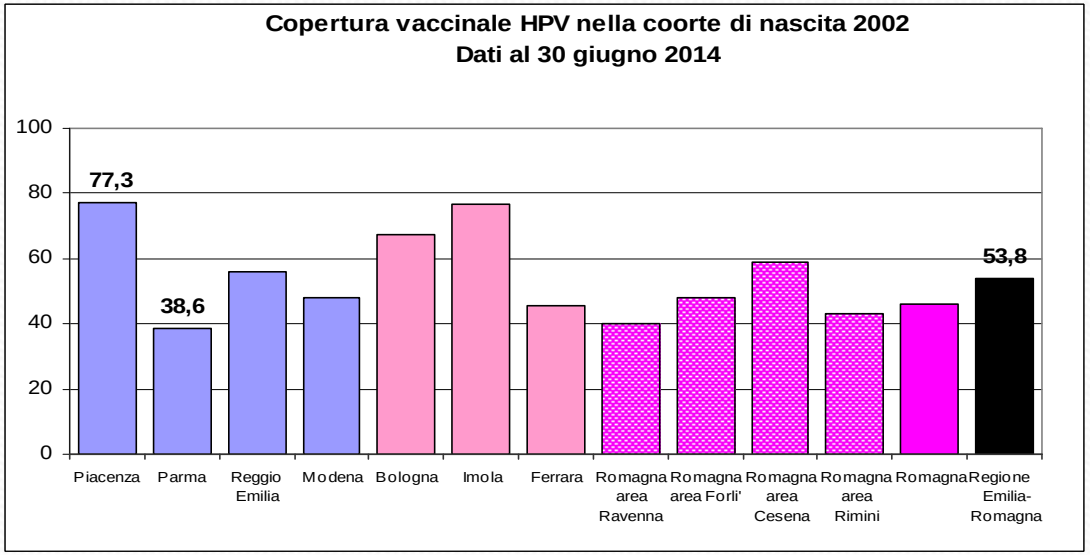
Coorte di nascita	% vaccinati con almeno 1 dose	% vaccinati con ciclo completo (copertura vaccinale)
1995	18,4	17,7
1994	14,8	14,2
1993	12,4	11,7
1992	8,6	8,0
1991	5,5	5,1
1990	3,0	2,7
Tot 1990 - 1995	10,3	9,7

Coperture vaccinali HPV distinte per AUsl

Dati al 30 giugno 2014







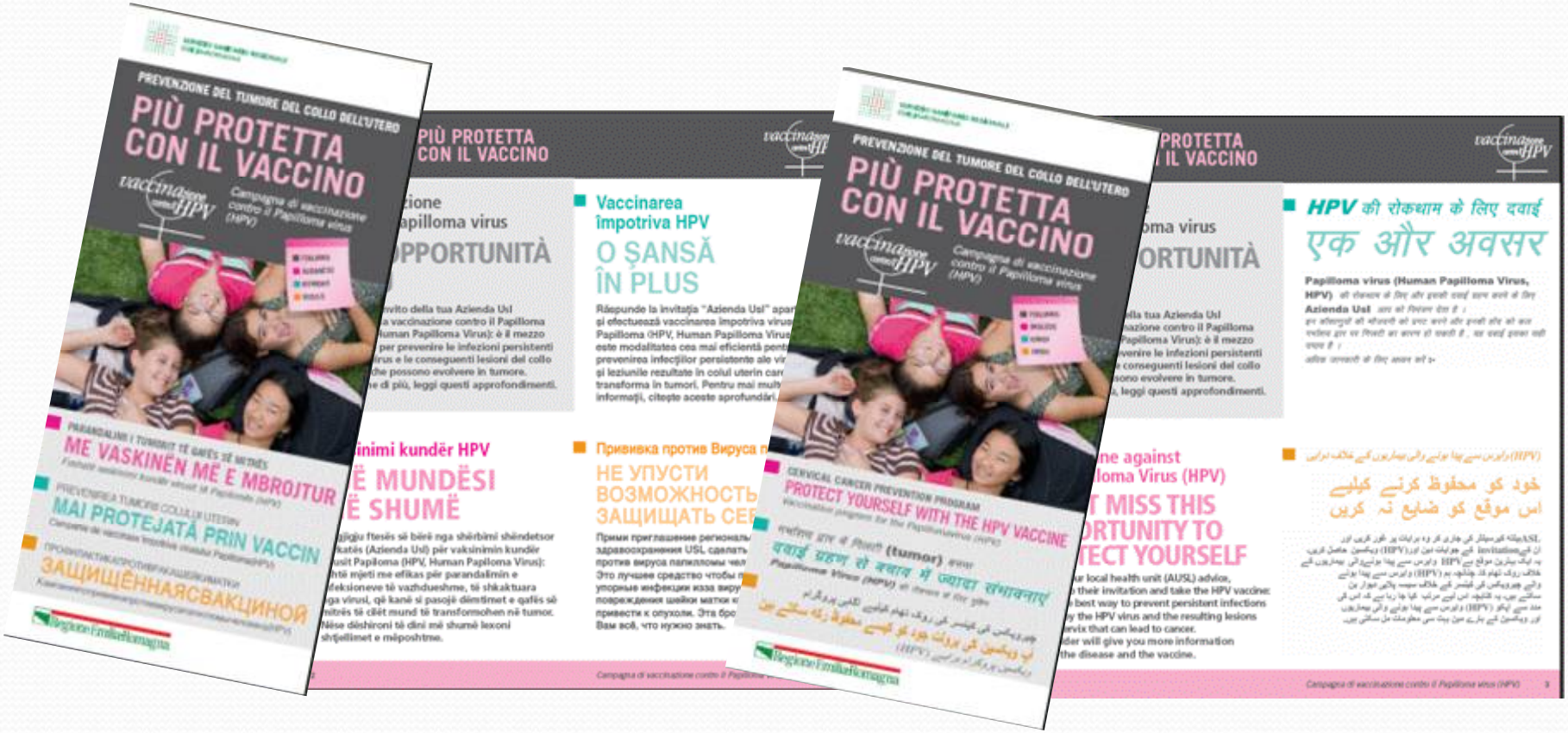
Area Nord | Area Centro | Area Romagna | Media regionale

RegioneEmilia-Romagna

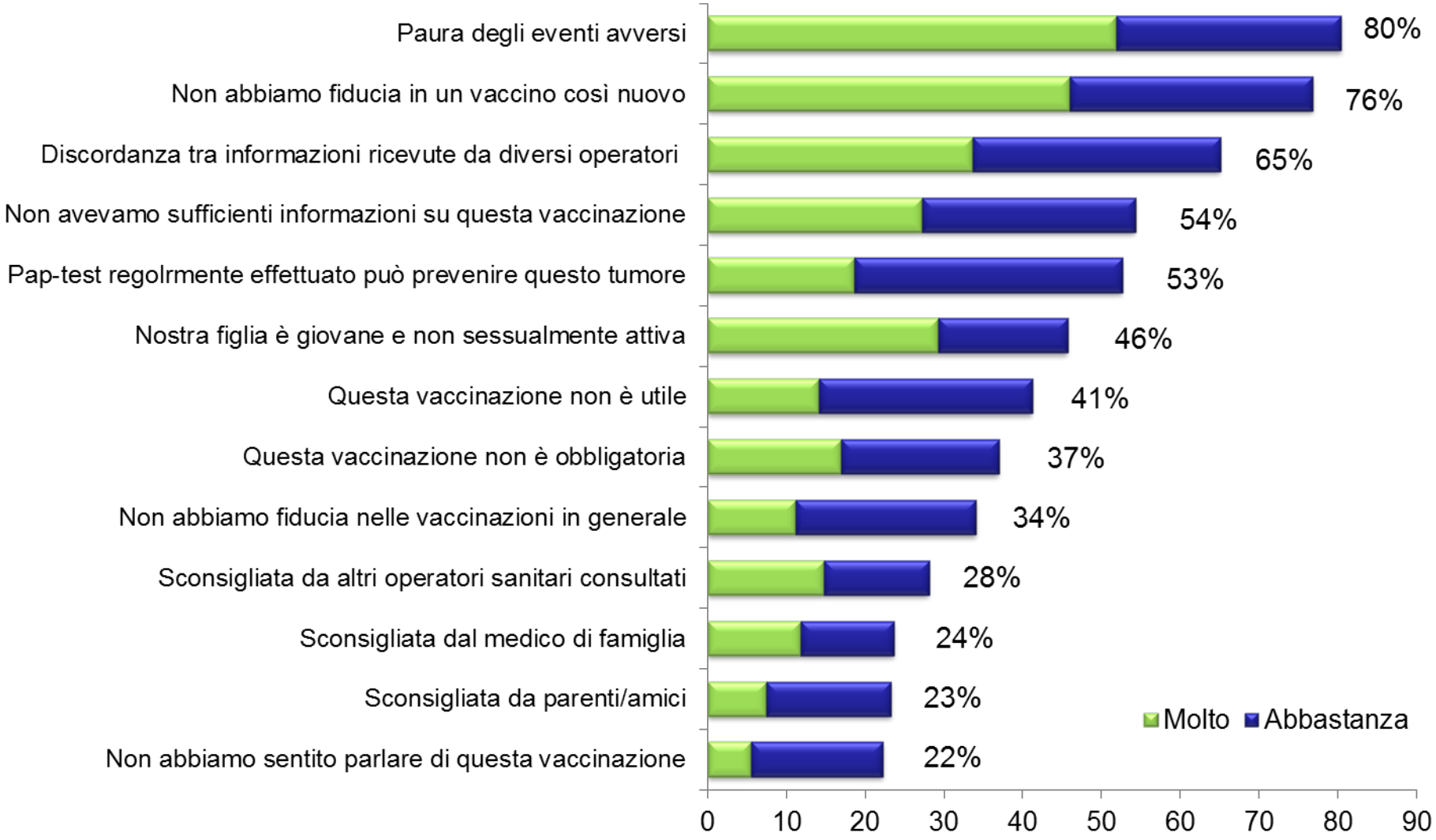
http://www.saluter.it/

I depliant sulla vaccinazione HPV

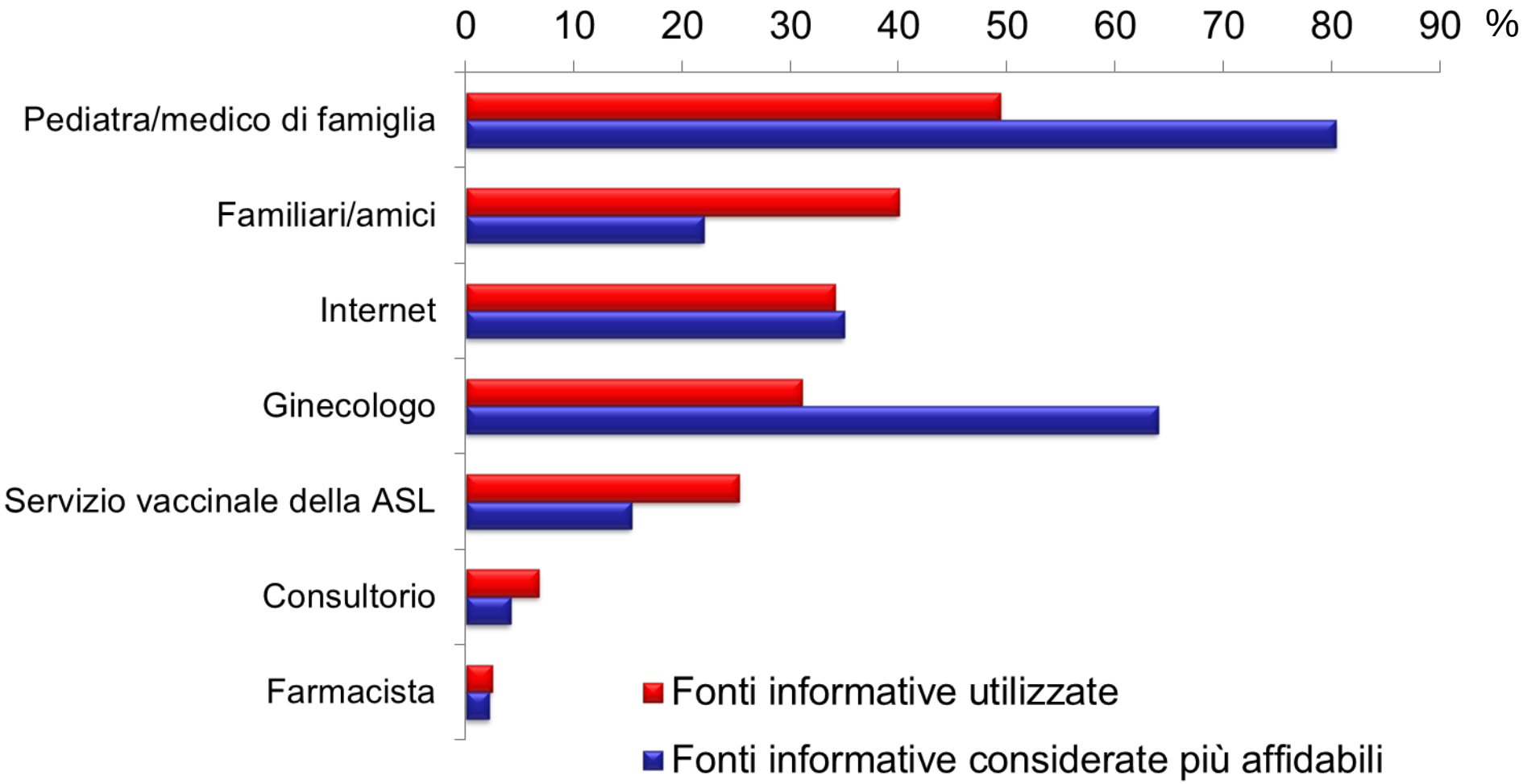
in 12 lingue (italiano, inglese, francese, spagnolo, portoghese, arabo, cinese, albanese, rumeno, russo, indi, urdu)



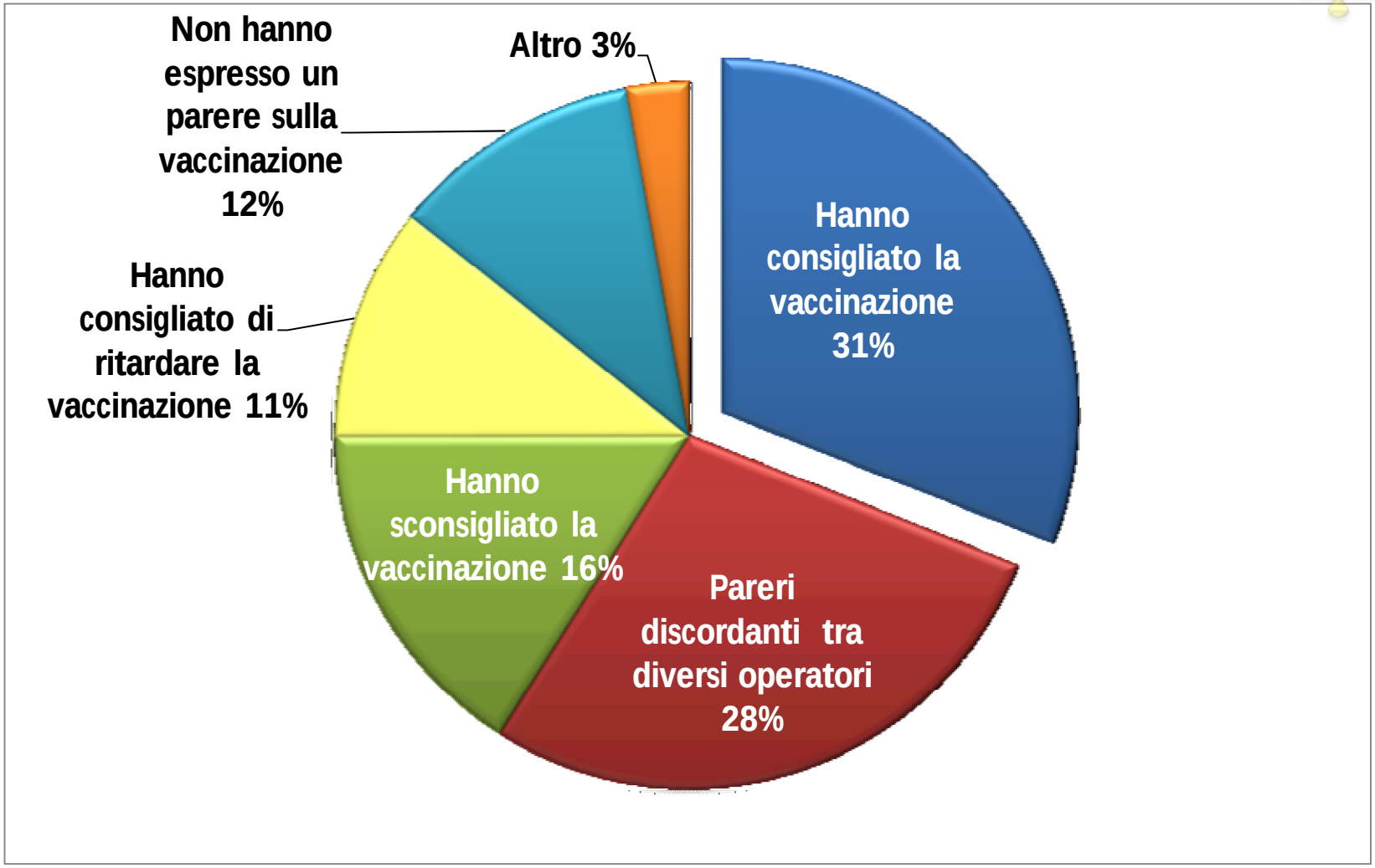
Quali fattori hanno influenzato la decisione di non-vaccinazione?



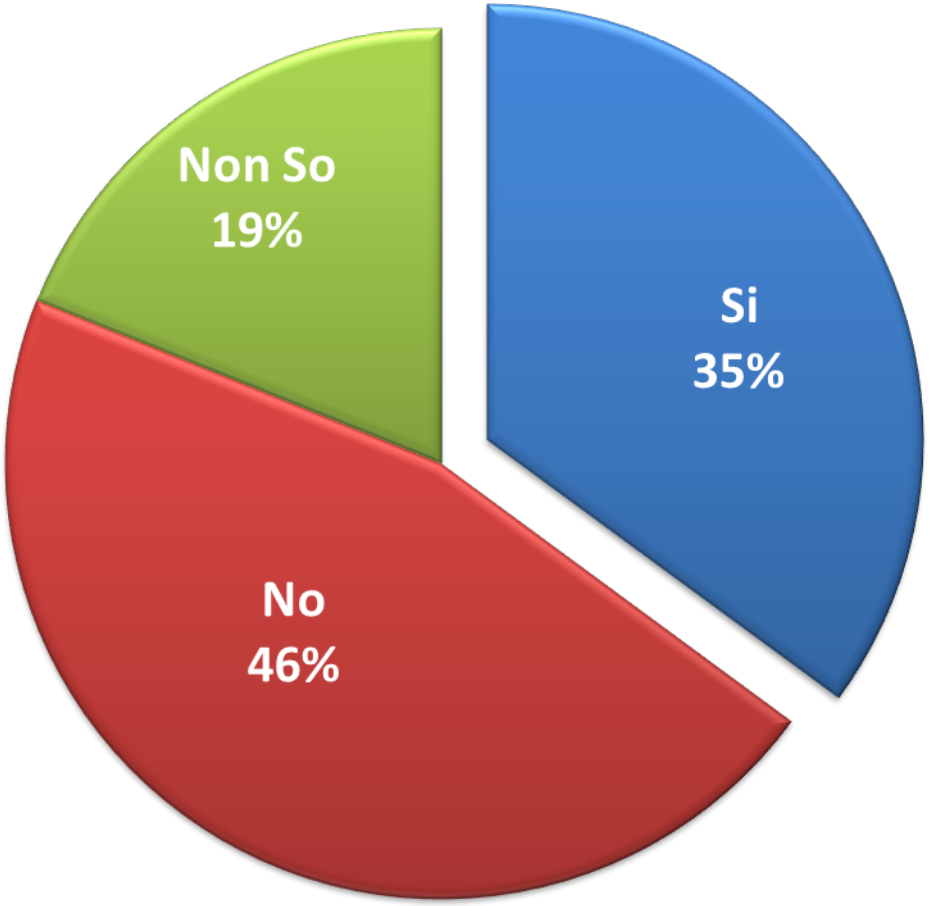
Fonti informative su HPV utilizzate e fonti informative considerate più affidabili



Quale consiglio sulla vaccinazione HPV avete ricevuto da un sanitario consultato?



Vi ritenete sufficientemente informati su HPV e vaccinazione anti-HPV?



Avete intenzione di far vaccinare vostra figlia in futuro?

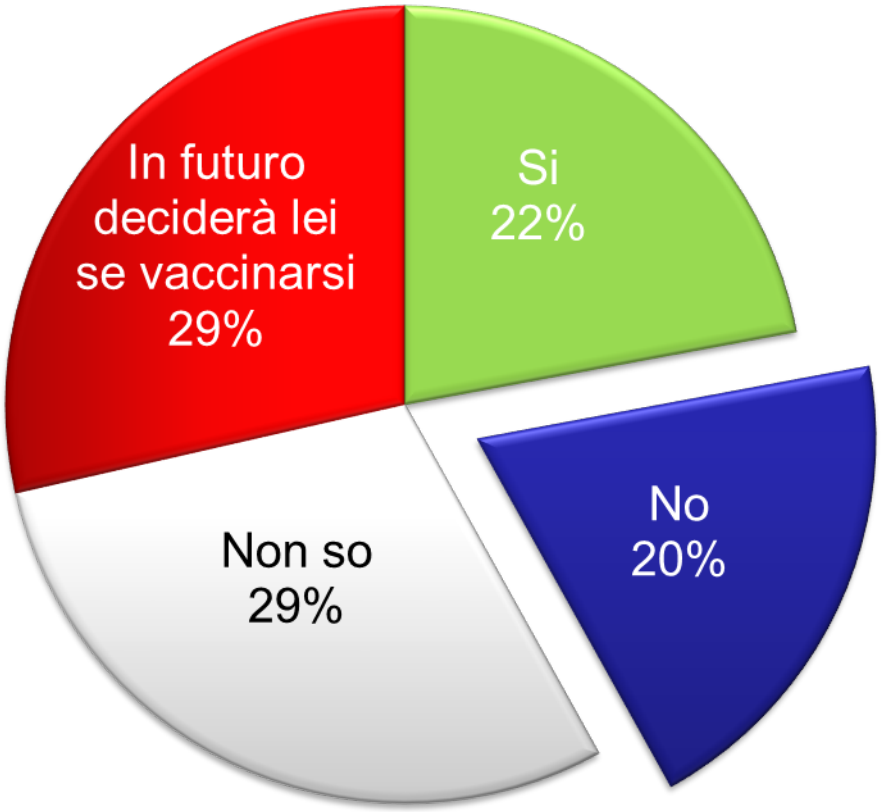


Table 3.2: Misconceptions and facts about the HPV vaccine

Misconceptions found in communities	Facts (based on evidence from large studies)
The vaccine might be dangerous.	The safety of the HPV vaccine has been carefully evaluated since 2002, and is similar to that of other vaccines in wide use internationally (for more details, see Chapter 4).
The vaccine affects fertility and if given to young girls might make them infertile.	The HPV vaccine does not cause infertility or sterility.
My daughter does not need this vaccination now because she is so young and not yet sexually active.	It is important to protect girls before they are sexually active.
This vaccine will promote earlier sexual activity.	The evidence suggests that being vaccinated against HPV has no impact on the age people become sexually active.

Grazie per l’attenzione!