

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

La sorveglianza epidemiologica
dello screening dei tumori del collo
dell'utero nella Regione Emilia-Romagna

Seminario di studio

Bologna, 15 marzo 2018

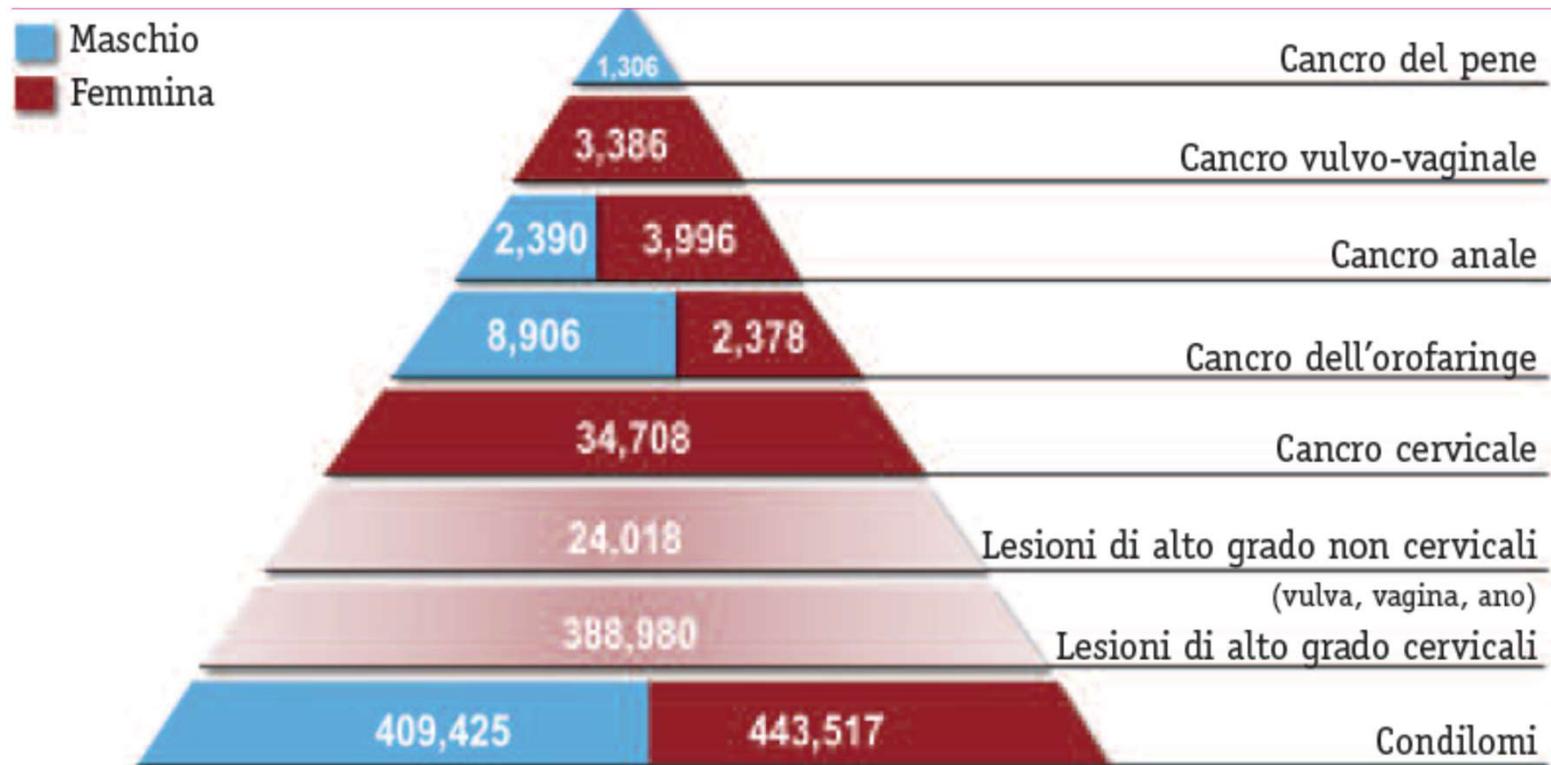
Screening nelle donne vaccinate: stato dell'arte degli archivi vaccinali e dei programmi di screening

Maria Grazia Pascucci

Servizio Prevenzione collettiva e Sanità pubblica



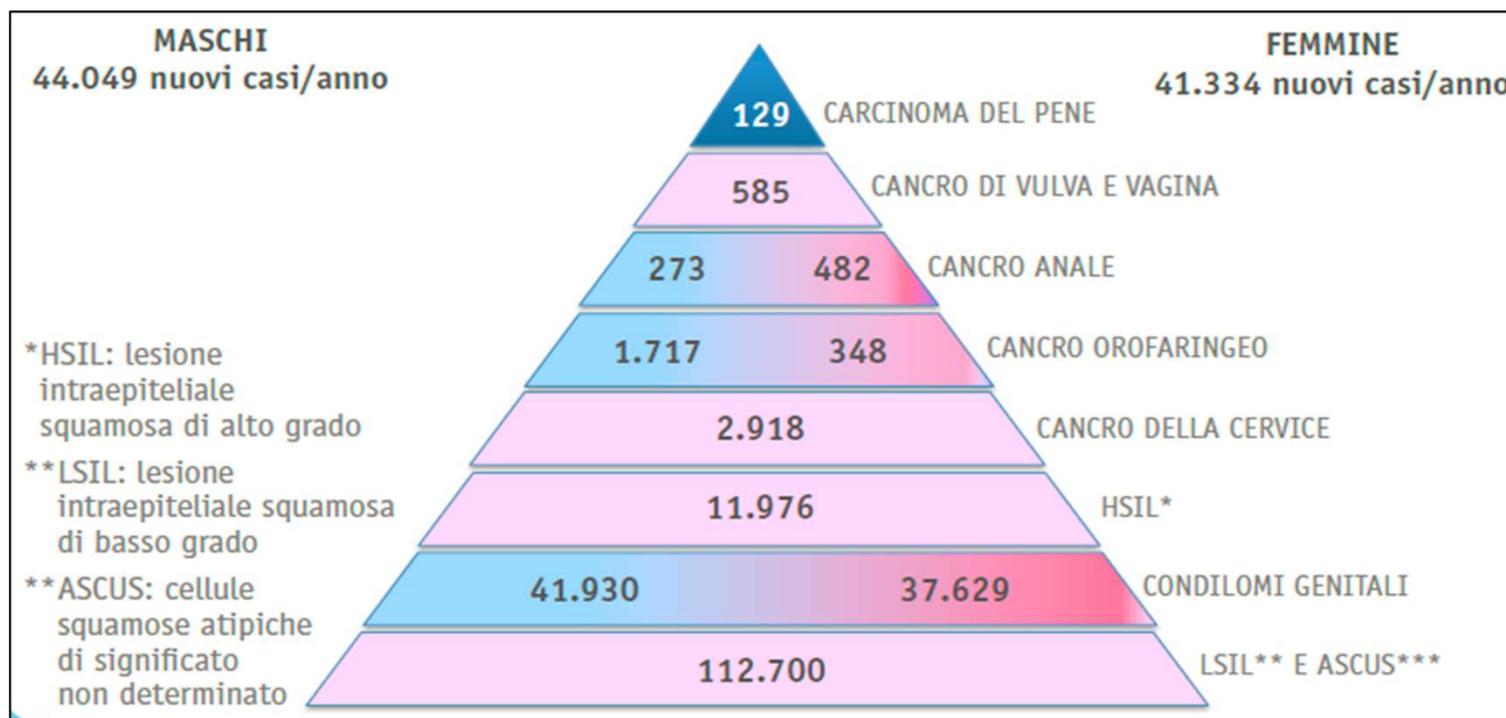
Nuovi casi/anno delle patologie HPV-correlate, in Europa in entrambi i sessi



Dati elaborati da: Hartwig S, et al. *Papillomavirus Res.* 2015 (16)

BURDEN DI PATOLOGIE HPV-CORRELATE IN ITALIA

NUOVI CASI PER ANNO DELLE PATOLOGIE HPV-CORRELATE IN ITALIA



I TUMORI HPV-CORRELATI IN ITALIA

I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2017



Sede tumorale	Frazione di popolazione attribuibile all'HPV (%)	Sesso	Casi totali stimati in Italia nel 2017	Casi attribuibili all'HPV	Sopravvivenza a 5 anni
Cavità orale	<10	Maschi	3.000	270	57%
		Femmine	1.600	144	61%
		Totale	4.600	414	59%
Orofaringe	31	Maschi	1.500	465	37%
		Femmine	400	124	47%
		Totale	1.900	589	39%
Laringe	2,4	Maschi	4.000	96	69%
		Femmine	500	12	70%
		Totale	4.500	108	69%
Ano	88	Maschi	100	88	53%
		Femmine	200	176	57%
		Totale	300	264	56%
Pene	50	Maschi	500	250	74%
Cervice uterina	100	Femmine	2.300	2.300	68%
Vulva	25	Femmine	1.200	300	59%
Vagina	78	Femmine	200	156	39%
Tutti		Maschi	9.100	1.169	
		Femmine	6.400	3.212	
		Totale	15.500	4.381	

TABELLA 30. Stima del numero di casi incidenti in Italia nel 2017 per i quali è documentato un ruolo eziologico delle infezioni persistenti da *Papilloma virus* umano (HPV), sulla base della frazione di popolazione attribuibile all'HPV (PAF). Per le sedi tumorali è presentata anche la sopravvivenza relativa a 5 anni.



Capacità del virus HPV di eludere il sistema immunitario dell'ospite

- Ciclo infettivo molto lungo
- Esclusivamente intraepiteliale
- Desquamazione di cellule epiteliali «ripiene» di virus
- Non produce viremia
- Il virus non è citolitico
- Non provoca infiammazione

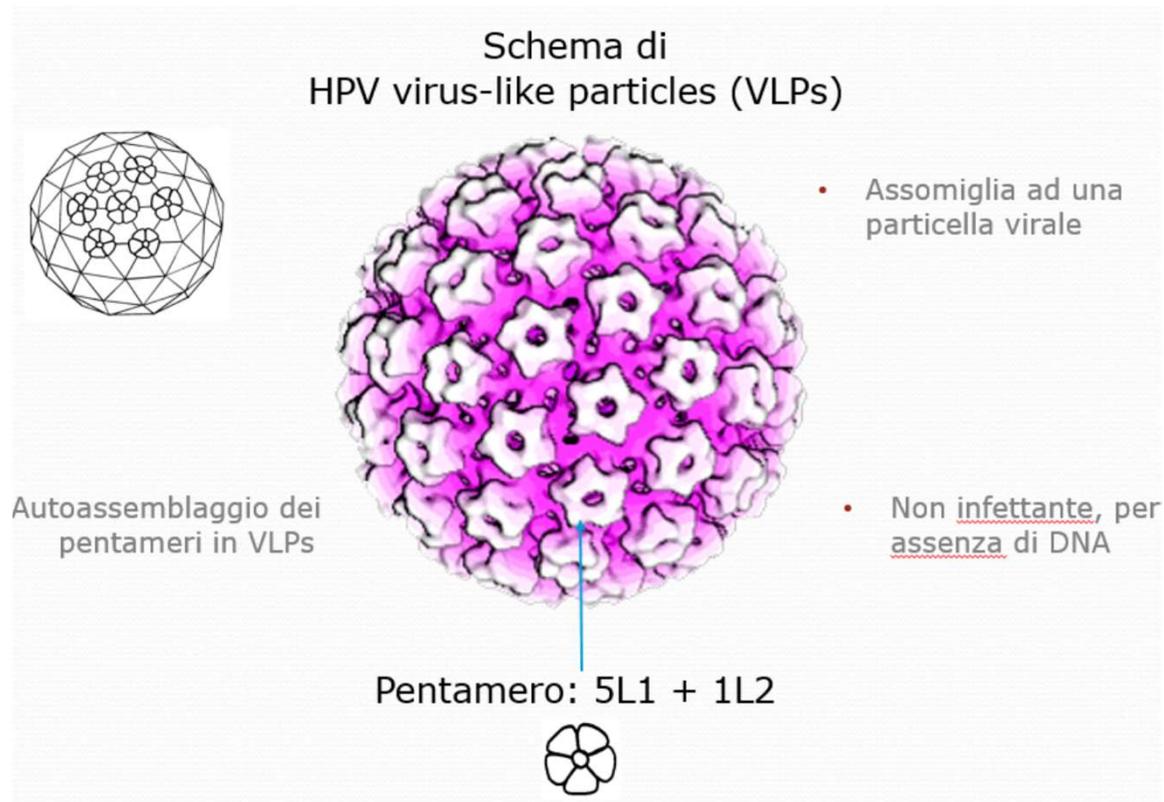
Una reinfezione con lo stesso genotipo è possibile

- L'immunità anticorpale è misurabile in circa il 60% degli individui infettati
- Il titolo degli anticorpi neutralizzanti è basso e variabile da persona a persona
- I tipi oncogeni hanno imparato a evadere il sistema immunitario
- I tipi oncogeni stimolano fattori cellulari che inibiscono la risposta immune locale

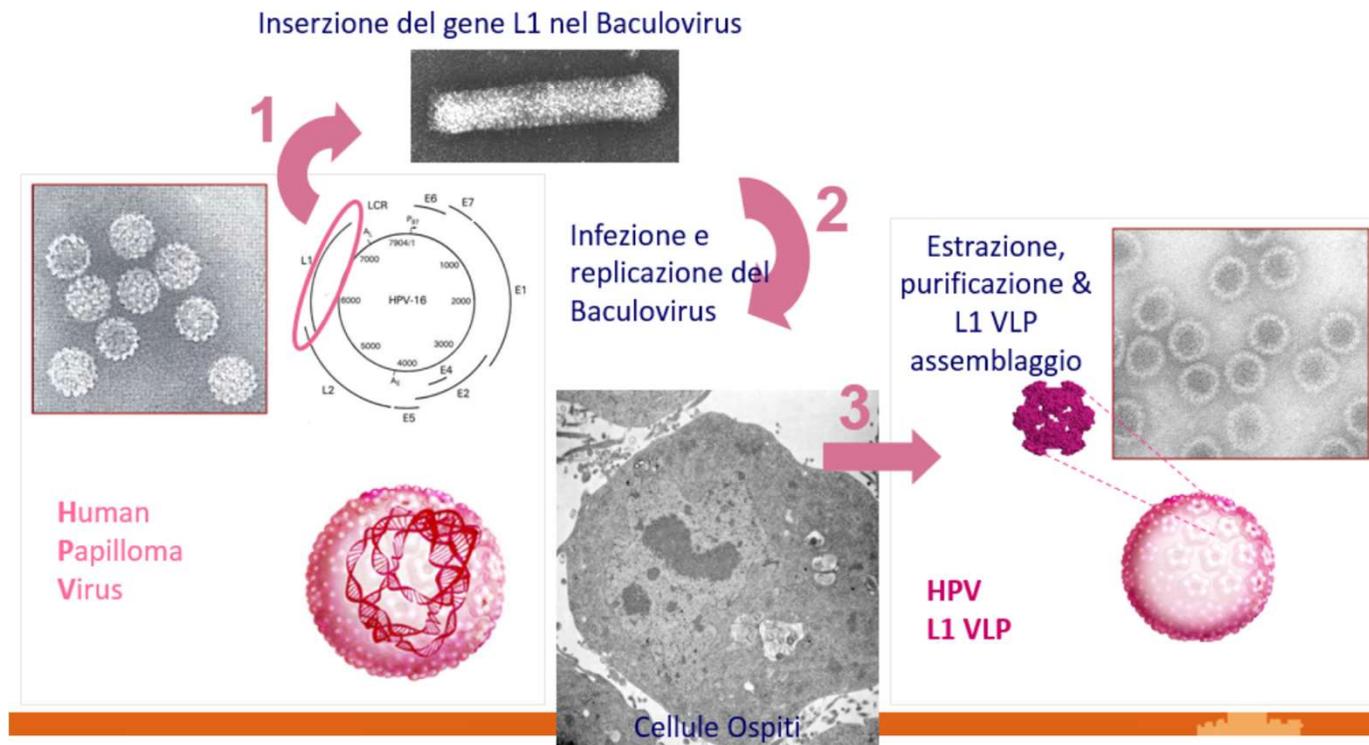
I vaccini contro l'HPV

I vaccini sono costituiti dalle proteine virali capsidiche dell'HPV-L1 e, in misura minore, L2, (Virus-Like Particles, VLPs) ottenute mediante tecniche di ingegneria genetica (DNA ricombinante): in pratica capsidi senza DNA, strutturalmente ed antigenicamente identiche ai virioni naturali, tali da evocare una efficace risposta neutralizzante tipospecifica.

Composizione del vaccino anti-HPV 16-18

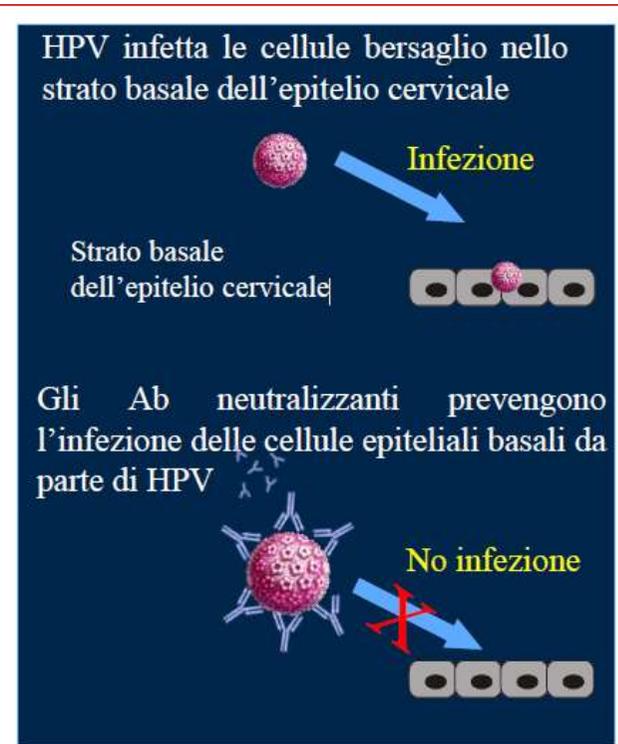


Produzione - Antigeni



Il ruolo degli anticorpi neutralizzanti

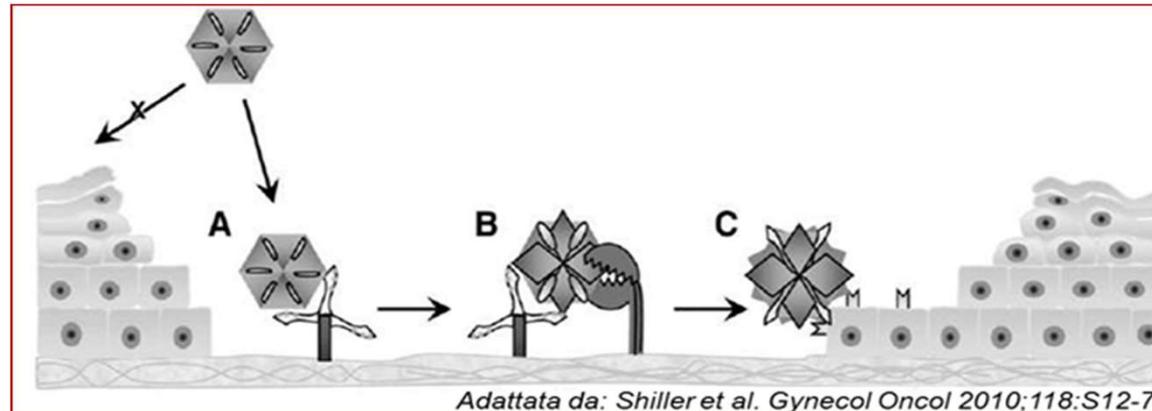
Il principale meccanismo di protezione della vaccinazione nei confronti dell'infezione è rappresentato dagli Ab neutralizzanti (WHO 2007)



Stanley M et al. Vaccine 2006; 24 Suppl 3: S106–S113;
WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals 2007

Fonte: Gabutti. Convegno: Infezione da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria. ISS, 2012

Il tallone di Achille del virus HPV



- L' HPV si lega a recettori presenti sulla membrana basale esposta a causa di microlesioni e va incontro a modificazioni conformazionali, che determinano una esposizione prolungata di target specifici per gli anticorpi neutralizzanti.
- Questa esposizione prolungata costituisce il “tallone di Achille” per gli HPV e contribuisce all'eccezionale efficacia dei vaccini profilattici basati su VLP L1

Fonte: Gabutti. Convegno: Infezione da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria. ISS, 2012

Popolazioni studiate nei trial clinici

Popolazione «**ideale**» (secondo il protocollo):

- Donne HPV DNA negative per i tipi contenuti nel vaccino al momento dell'arruolamento
- Donne che hanno ricevuto tre dosi di vaccino senza violazione del protocollo

Popolazione «**reale**» (più simile alla popolazione reale):

- Donne arruolate indipendentemente dallo stato HPV (potevano aver avuto una pregressa esposizione ad HPV)
- Donne che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino

Immunologia: Punti chiave

- Gli anticorpi neutralizzanti sono cruciali per la protezione post-vaccinale da HPV
- Il titolo anticorpale dopo vaccinazione è più elevato del titolo anticorpale dopo infezione naturale
- E' stata dimostrata un'elevata correlazione tra il livello anticorpale sierico e mucosale

Risposta immunitaria dopo il primo ciclo

- Per ambedue i vaccini, il 97,4-99,8% dei soggetti ha mostrato una sieroconversione per i tipi contenuti nel vaccino un mese dopo la terza dose (oltre il 99% delle donne sotto i 26 anni)
- Le medie geometriche dei titoli delle IgG indotte dal vaccino erano ben oltre i titoli anticorpali rilevabili a seguito di infezione naturale
- **Le GMT delle ragazze sotto i 14/15 anni sono risultate circa 2 volte superiori rispetto alle GMT delle ragazze oltre i 14/15 anni**

Persistenza della risposta immunitaria

- Le medie geometriche anticorpali subiscono un calo due anni dopo la vaccinazione
- I titoli anticorpali permangono comunque molto più elevati rispetto all'infezione naturale per molti anni
- Sono disponibili studi che indicano la persistenza di anticorpi 10 anni dopo la vaccinazione
- Al momento non è prevista alcuna dose di richiamo

Vaccini preventivi contro l'HPV

Gardasil® (Merck)

- Quadrivalente (tipi 16/18/6/11)
- Via i.m. in 2 o 3 dosi a seconda dell'età
- Alluminio idrossifosfato solfato amorfo
- Autorizzazione EMEA: Settembre 2006

Cervarix® (GlaxoSmithKline)

- Bivalente (tipi 16/18)
- Via i.m. 2 o 3 dosi a seconda dell'età
- AS04 (Al(OH)₃ + MPL)
- Autorizzazione EMEA: Settembre 2007

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 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

Efficacia dei vaccini contro l'HPV

In generale, per ambedue i vaccini i dati di efficacia hanno mostrato:

- un'efficacia verso CIN 2+ correlati a HPV 16 e 18 elevata (90-100%) nelle popolazioni «ideali» (che hanno rispettato il protocollo e **naïve all'infezione da HPV**)
- un'efficacia verso CIN 2+ da HPV 16 e 18 minore (50-60%) nelle popolazioni «reali»



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Si tratta di un vaccino, sottolinea l'EMA, il cui impiego è destinato a prevenire molti casi di cancro del collo dell'utero, responsabile di oltre 20.000 morti in Europa ogni anno, e vari altri tipi di tumore causati dall'HPV. A tal proposito, una recente [revisione sistematica](#) pubblicata su "Clinical Infectious Diseases Advance Access" ha esaminato 58 studi in 9 paesi dal 2007 al febbraio 2016 e ha rilevato un calo vicino al 90% dei casi di infezione da HPV, verruche anogenitali e lesioni cervicali nei paesi con il più alto tasso di vaccinazione.

Suzanne M. Garland et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 4, 15 August 2016, Pages 519–527

Cervical Cytological and Histological Abnormalities

Within **the first 5 years of Australia's 4vHPV vaccination** program in Victoria, **overall declines of 34% and 47% in low- and high-grade cervical cytological abnormalities**, respectively, were evident in vaccinated cohorts of females 12–26 years of age at the start of the program, in comparison to unvaccinated females, with the largest declines in the 20- to 23-year-old age group (47% and 48%, respectively). Similar declines in low-grade abnormalities (20%–40%) among vaccinated (2–3 doses) compared with unvaccinated females aged 11–27 years in 2007 were also observed in **Queensland, Australia**. Two studies of primarily low-grade cytological abnormalities in **Canada** reported **declines of approximately 20%–45% in vaccinated vs unvaccinated females aged 14–17 years**. Nationwide studies in **Denmark** reported **13%–33% estimated annual percentage declines in the incidence of cytological atypia or worse among 12- to 20-year-olds** (impact) and 25%–60% declines in atypia or worse (effectiveness). **In each study, the greatest declines were among the younger age groups vaccinated with 2–3 doses**. Only 1 study reported low-grade histological outcomes (CIN1), noting a 17% decrease among vaccinated vs unvaccinated Australian females 12–17 years of age in 2007.

Non-Vaccine-Type HPV Prevalence after Vaccine Introduction: No Evidence for Type Replacement but Evidence for Cross-Protection.

Saccucci M¹, Franco EL², Ding L^{1,3}, Bernstein DJ^{1,3}, Brown D⁴, Kahn JA^{1,3}.

Author information

Abstract

BACKGROUND: We examined non-vaccine-type HPV prevalence in a community before and over the first eight years after vaccine introduction, to assess for 1) type replacement with any non-vaccine type HPV and 2) cross-protection with non-vaccine types genetically related to vaccine-type HPV.

METHODS: Sexually experienced 13-26-year-old women were recruited for three cross-sectional studies from 2006-2014 (N=1180). Outcome variables were: 1) prevalence of ≥ 1 of 32 anogenital non-vaccine-type HPVs and 2) prevalence of ≥ 1 HPV type genetically related to HPV16 and HPV18. We determined changes in proportions of non-vaccine-type HPV prevalence across the study waves, using logistic regression with propensity score inverse probability weighting.

RESULTS: Vaccine initiation rates increased from 0% to 71.3%. Logistic regression demonstrated that from 2006-2014 there was no increase in non-vaccine-type HPV among vaccinated women (AOR 1.02, 95% CI 0.73-1.42), but an increase among unvaccinated women (AOR 1.88, 95% CI 1.16-3.04). Conversely, there was a decrease in types genetically related to HPV16 among vaccinated (AOR 0.57, 95% CI 0.38-0.88) but not unvaccinated women (AOR 1.33, 95% CI 0.81-2.17).

CONCLUSIONS: We did not find evidence of type replacement, but did find evidence of cross-protection against types genetically related to HPV16. These findings have implications for cost effectiveness analyses which may impact vaccine-related policies, and provide information to assess the differential risk for cervical cancer in unvaccinated and vaccinated women, which may influence clinical screening recommendations. The findings also have implications for public health programs, such as health messaging for adolescents, parents and clinicians about HPV vaccination.

[Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol](#). 2018 Feb;47:42-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.010. Epub 2017 Sep 6.

Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage.

[Brotherton JML](#)¹, [Bloem PN](#)².

⊕ Author information

Abstract

Persistent oncogenic human papillomavirus (HPV) is the cause of cervical cancer, as well as cancers of the anus, penis, vulva, vagina and oropharynx. There is good evidence that prophylactic HPV vaccines are immunogenic and effective against targeted-type HPV infections and type-specific genital lesions, including high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN), when administered prior to HPV infection. There is good evidence that HPV vaccines are safe in population usage, with the most frequent adverse event being injection-site reactions. There is evidence to support some cross-protection against non-targeted types occurring following the administration of HPV vaccines. There is limited evidence suggesting that HPV vaccines may be beneficial in preventing future disease in women treated for high-grade CIN. This chapter focuses on the accumulated evidence regarding the global use of the three licensed HPV vaccines including safety, immunogenicity, duration of protection, effectiveness, coverage to date and barriers to higher coverage.

KEYWORDS: Cervical cancer; Coverage; Human papillomavirus; Immunisation; Vaccination

Classifica a livello mondiale dei 7 tipi di HPV più frequenti responsabili dei tumori HPV correlati

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	16	16	16	16	16	16
2	18	18	40	18	18	33
3	33	33	6-11	6-11	33	35
4	45	6-11	31	22	31	18
5	31	45	33	74	6-11	26
6	58	52	18	31	45	45
7	52	51	58	45		52

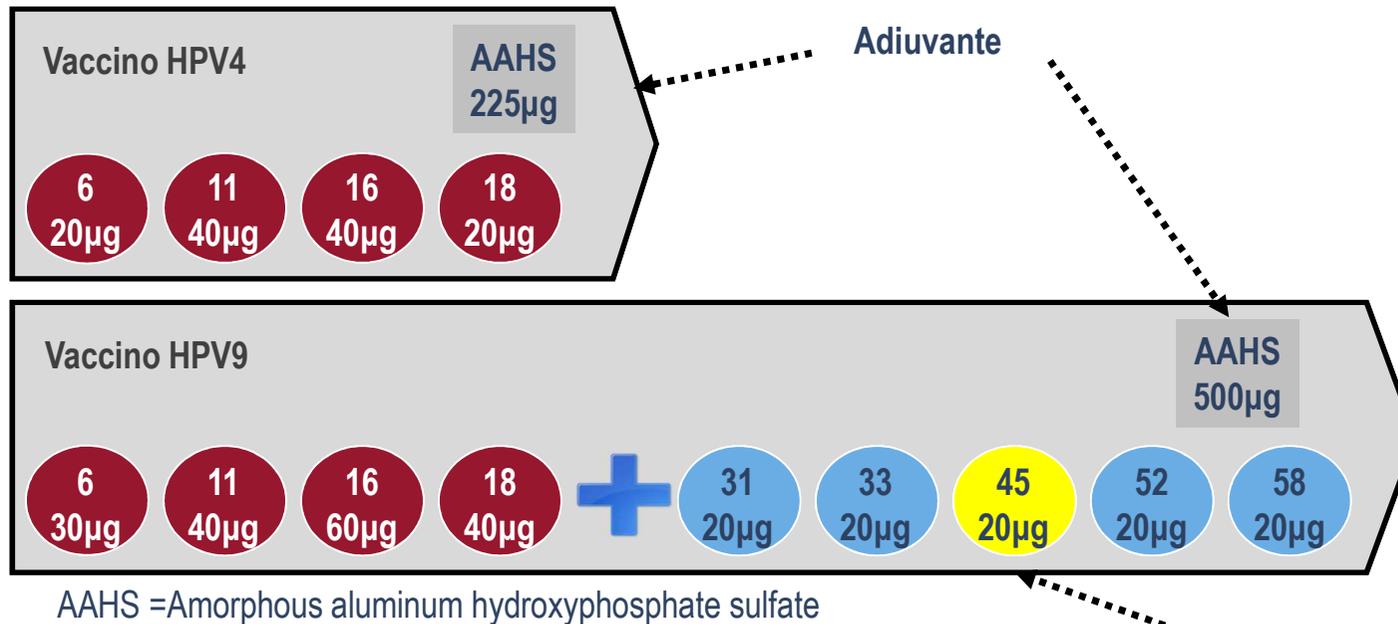
16/18 (2/4-HPV)

6/11 (4-HPV)

31/33/45/52/58 (9-HPV)

Caratteristiche del vaccino anti-HPV 9-valente

Il vaccino anti-HPV 9-valente è un vaccino (Ricombinante, adsorbito) che nasce dall'esperienza del vaccino anti-HPV quadrivalente: contiene la proteina L1 dei 4 tipi oncogeni del vaccino quadrivalente anti-HPV (30 µg tipo 6, 40 µg tipo 11, 60 µg tipo 16, 40 µg tipo 18), e dei 5 tipi oncogeni aggiuntivi (31, 33, 45, 52, 58, ognuno nella quantità di 20 µg), che rappresentano la grande innovazione del prodotto.

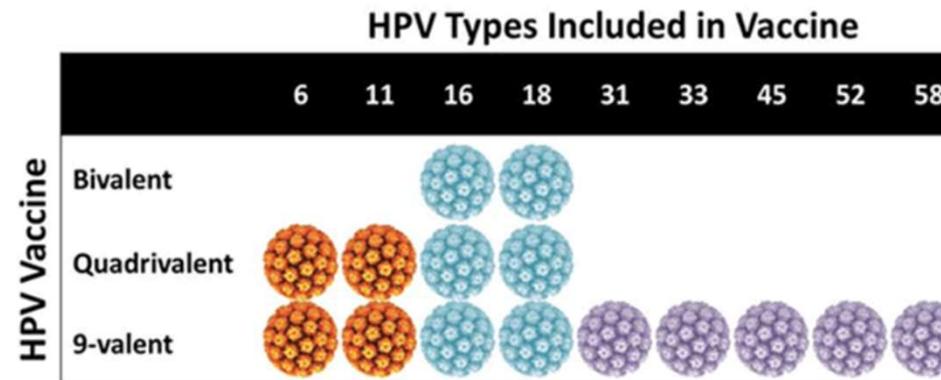


AAHS =Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate

[^]Data Approvazione EMA: 23/07/2015. DETERMINA n. 251/2017 del 16 febbraio 2017 -
Classificazione del medicinale per uso umano Gardasil 9.

Il terzo tipo più frequente negli adenocarcinomi dopo il 16 e 18

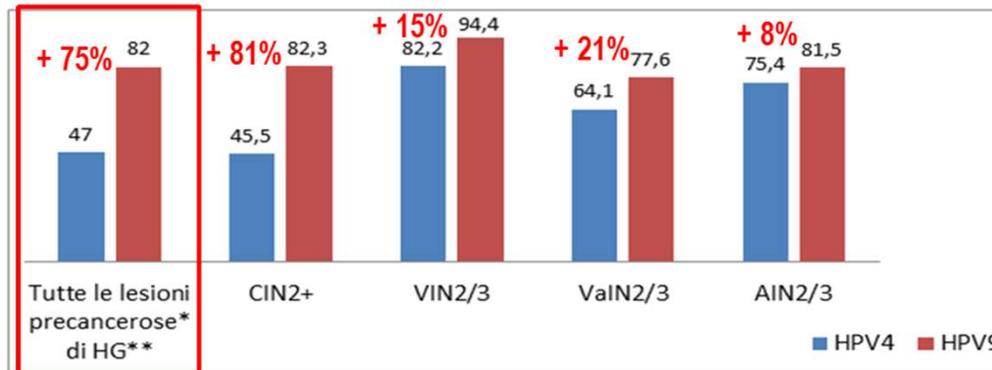
Caratteristiche del vaccino anti-HPV 9-valente



Il nuovo vaccino 9-valente protegge verso un maggior numero di sierotipi di papilloma virus umano rispetto a qualsiasi altro vaccino anti-HPV attualmente disponibile: **sette dei nove tipi di HPV inclusi nel vaccino (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) sono ad alto rischio oncogeno e causano nel mondo circa il 90%** dei tumori del collo dell'utero, il 90% dei casi di cancro anale HPV correlati e circa l'80% delle lesioni cervicali di alto grado (lesioni cervicali precancerose definite CIN 2, CIN 3 e AIS). **I due tipi di HPV a basso rischio oncogeno 6 e 11, oltre a essere causa del 90% dei condilomi genitali, sono al terzo posto di frequenza tra i tipi di HPV che causano cancro della vagina o del pene, quarti nel cancro della vulva e quinti nel cancro dell'ano.**

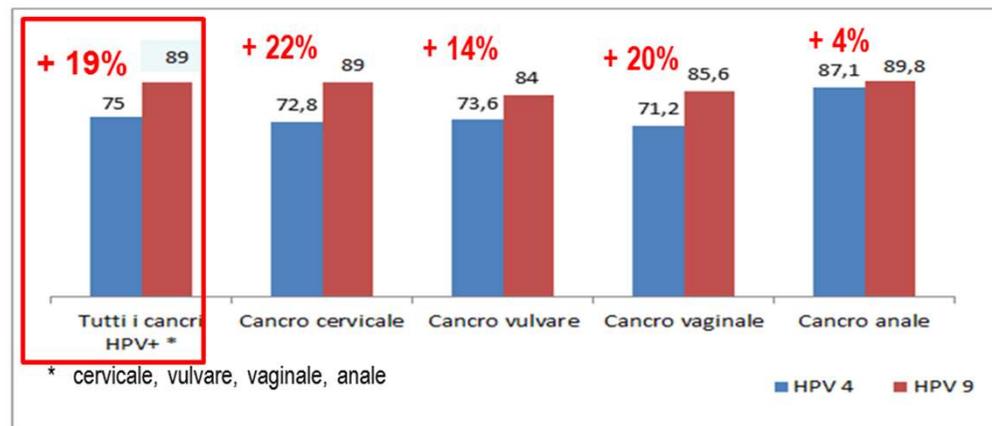
PREVALENZA E CONTRIBUTO AGGIUNTIVO DEI 9 TIPI HPV RISPETTO AI 4 TIPI PRESENTI NEL VACCINO QUADRIVALENTE VERSO LE LESIONI PRECANCEROSE E I CANCRI HPV CORRELATI

Contributo relativo dei 9 e dei 4 tipi di HPV presenti nei vaccini HPV9 e HPV4 nelle lesioni precancerose (tra quelle HPV+)



* cervicale, vulvare, vaginale, anale ** HG: Alto Grado

Prevalenza e contributo relativo dei tipi HPV 16/18//31/33/45/52/58 (HPV 9) vs HPV 16/18 (HPV 4) per sito anatomico di cancro (HPV+)



* cervicale, vulvare, vaginale, anale

Caratteristiche di Gardasil 9

Posologia: Individui dai 9 ai 14 anni di età (inclusi) al momento della prima somministrazione Programma a 2 dosi : 2a dose tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose

– Programma a 3 dosi (0, 2, 6 mesi)

– **Individui di età pari o superiore a 15 anni al momento della prima somministrazione** Programma a 3 dosi (0, 2, 6 mesi)

Uso con altri vaccini

– può essere somministrato in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato contenente la difterite (d) ed il tetano (T) insieme con la pertosse [componente acellulare] (ap) e/o la poliomielite [inattivata] (IPV) (vaccini dTap, dT-IPV, dTap-IPV) con nessuna interferenza significativa con la risposta anticorpale di entrambi i vaccini

Caratteristiche di Gardasil 9

L'INDICAZIONE DEL VACCINO ANTI-HPV 9-VALENTE È BASATA SU:

1. **l'IMMUNOGENICITÀ NON INFERIORE TRA IL VACCINO ANTI-HPV 9-VALENTE E VACCINO ANTI-HPV QUADRIVALENTE PER I TIPI DI HPV 6, 11, 16 E 18** nelle **ragazze e nelle donne** di età compresa tra i **9 E 26 ANNI**; di conseguenza, si può dedurre che **L'EFFICACIA CLINICA** del vaccino anti-HPV 9-valente **CONTRO L'INFEZIONE PERSISTENTE E LE MALATTIE CORRELATE** ai tipi di HPV 6, 11, 16 o 18 sia paragonabile a quella del vaccino quadrivalente;
2. la dimostrazione di **EFFICACIA CONTRO L'INFEZIONE PERSISTENTE E LE MALATTIE** legate ai **TIPI DI HPV 31, 33, 45, 52 E 58** in **RAGAZZE E DONNE** di età compresa tra **16 E 26 ANNI**,
3. la dimostrazione dell'**IMMUNOGENICITÀ NON INFERIORE CONTRO I 9 TIPI** di HPV presenti nel vaccino anti-HPV 9-valente, **IN RAGAZZI E RAGAZZE** di età compresa tra i **9 E 15 ANNI** e **UOMINI** di età compresa tra i **16 E I 26 ANNI** rispetto a ragazze e donne di età compresa tra i **16 e 26 anni**.

Rivaccinazione e Interscambiabilità dei vaccini

Rivaccinazione: i soggetti precedentemente vaccinati con un regime a 3 dosi di vaccino HPV quadrivalente o bivalente, possono ricevere 3 dosi di del Papillomavirus Umano 9-valente

Interscambiabilità dei vaccini:

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma che, nella pratica clinica, nel caso non fosse possibile completare il ciclo con lo stesso vaccino, si possa somministrare uno dei vaccini disponibili.
- Anche l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) nel 2016, ha affermato che il vaccino 9-valente può essere utilizzato per continuare o completare un ciclo iniziato con un vaccino differente (bivalente o quadrivalente).

Table 1
 Scenarios and proposed approaches, for girls 9–14 years of age.

Scenario	Month 0	Month 2	Month 6	Month 12	Month 18	Expected protection*
Sequential doses administration						
A	2vHPV		2vHPV			2 types
	2vHPV		2vHPV	9vHPV	9vHPV	2 types and likely protection for the 7 extra types
	4vHPV		4vHPV			4 types
	4vHPV		4vHPV	9vHPV	9vHPV	4 types and likely protection for the 5 extra types
B	2vHPV	2vHPV				Incomplete
	2vHPV	2vHPV	9vHPV			2 types
	2vHPV	2vHPV	9vHPV	9vHPV		2 types and likely protection for the 7 extra types
	4vHPV	4vHPV				Incomplete
	4vHPV	4vHPV	9vHPV			4 types
	4vHPV	4vHPV	9vHPV	9vHPV		4 types and likely protection for the 5 extra types

“...to achieve some extra protection against the 7 or 5 additional types (depending whether her initial doses were the bi- or the quadrivalent, respectively), **she would need at least a second dose of 9vHPV vaccine 6 to 12 months later**, as there is no data supporting that only 1 dose of 9vHPV will offer full protection.”

 : already received
  : additional

*: expected according to currently available data and expert judgment, the role of cross-protection provided by the bi- and quadrivalent was ignored.



Table 1
 Scenarios and proposed approaches, for girls 9–14 years of age.

Scenario	Month 0	Month 2	Month 6	Month 12	Month 18	Expected protection*
Sequential doses administration						
C	2vHPV					Incomplete
	2vHPV		9vHPV			2 types
	2vHPV		9vHPV	9vHPV		2 types and likely protection for the 7 extra types
	4vHPV					Incomplete
	4vHPV		9vHPV			4 types
	4vHPV		9vHPV	9vHPV		4 types and likely protection for the 5 extra types
Revaccination						
D	2vHPV	2vHPV	2vHPV			2 types
	2vHPV	2vHPV	2vHPV	9vHPV	9vHPV	2 types and likely protection for the 7 extra types
	4vHPV	4vHPV	4vHPV			4 types
	4vHPV	4vHPV	4vHPV	9vHPV	9vHPV	4 types and likely protection for the 5 extra types

“...to achieve some extra protection against the 7 or 5 additional types (depending whether her initial doses were the bi- or the quadrivalent, respectively), **she would need at least a second dose of 9vHPV vaccine 6 to 12 months later**, as there is no data supporting that only 1 dose of 9vHPV will offer full protection.”

 : already received
  : additional

*: expected according to currently available data and expert judgment, the role of cross-protection provided by the bi- and quadrivalent was ignored.

LA VACCINAZIONE ANTI-HPV NELLE DONNE ADULTE (ETÀ SUPERIORE AI 25 ANNI)

- ▶ **Le donne adulte (25-45 anni) HPV-DNA negative possono ottenere benefici dalla vaccinazione anti-HPV:** l'efficacia dei vaccini bivalente e quadrivalente nelle donne fino a 45-50 anni di età è risultata elevata e paragonabile a quella riportata per le donne naïve *per-protocol* più giovani.
- ▶ Poiché **i tumori nelle donne adulte sono attribuibili in una frazione maggiore ai tipi HPV 31, 33, 52 e 58**, la **vaccinazione con 9vHPV** può determinare **ulteriori benefici** specifici.
- ▶ **Le donne già infettate da un tipo HPV incluso nel vaccino** possono comunque avere **beneficio dalla vaccinazione, grazie alla protezione restante verso i tipi HPV da cui non sono state infettate.**
- ▶ **Nelle donne già sessualmente attive non ancora infettate da tipi presenti nei vaccini**, si otterrà il **massimo beneficio** dalla vaccinazione, mentre **nelle altre il beneficio sarà sempre presente nei confronti dei tipi per i quali non sia stata contratta alcuna infezione, o in caso di infezione avvenuta ma superata.**
- ▶ La vaccinazione anti-HPV può essere utilizzata con lo scopo di **prevenire le recidive nelle donne che sono state trattate per lesioni cervicali.** In questi casi, **la vaccinazione con il vaccino quadrivalente ha ridotto l'incidenza delle recidive del 46% e delle lesioni cervicali di alto grado del 65%.** In donne di 20-45 anni, sottoposte a trattamento chirurgico per CIN-2 e 3, la vaccinazione con **il vaccino quadrivalente ha significativamente ridotto le recidive dovute ai tipi HPV presenti nel vaccino rispetto alle donne non vaccinate (2,5% e 8,5% rispettivamente).**



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Consensus Conference

per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV

- Domanda 1) Devono essere modificati i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti di donne vaccinate?
- **Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:**
- Sulla base delle considerazioni espresse dalla letteratura internazionale, i partecipanti alla Consensus Conference reputano che sia opportuno modificare i protocolli dei programmi di screening all'arrivo delle coorti vaccinate.
- **La Giuria risponde affermativamente con consenso pieno e ritiene che protocolli di screening personalizzati ("tailored") basati sullo stato vaccinale possano essere sostituiti da protocolli di screening uniformi ("one size one fit") quando la copertura vaccinale abbia raggiunto livelli giudicati tali da considerare la circolazione nelle donne delle infezioni da HPV16/18 (inclusi nei vaccini attualmente utilizzati) praticamente trascurabile. La Giuria ritiene altresì di dover ribadire che i test di screening debbano continuare ad essere eseguiti nel contesto di programmi di screening organizzati anche nelle donne vaccinate.**



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Consensus Conference

per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV

Per le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di vita (più/meno 1 anno), cioè a un'età in cui la probabilità di avere già avuto rapporti sessuali è molto bassa, si propone una strategia combinata sequenziale:

- A. strategia personalizzata, che comporta la disponibilità di un linkage tra registri vaccinali e programmi di screening. In tal modo, sia le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno che i programmi di screening potranno contare su un miglior rapporto costo-efficacia;
- B. strategia uniforme, che potrà essere adottata quando i dati di copertura di Regione o azienda sanitaria locale (ASL) saranno arrivati alla soglia stabilita dal Ministero per la copertura vaccinale (attualmente la soglia – non raggiunta in alcuna regione – è il 95% a partire dalla coorte del 2003). In questo modo le Regioni che raggiungeranno l'obiettivo avranno un ulteriore vantaggio rispetto alla strategia di screening personalizzata in termini di minor complessità del sistema.



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Consensus Conference

per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV

- Domanda 2) Se sì, quale politica appare la più efficace e operativamente gestibile?
- **Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:**
- Per le ragazze vaccinate naïve (ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età cioè a un'età in cui la probabilità di avere già avuto rapporti sessuali è ragionevolmente bassa) viene proposta una strategia combinata sequenziale:
 - a. strategia ***tailored***, che chiaramente comporta la disponibilità di un link tra registri vaccinali e programmi di screening;
 - b. strategia ***one size one fit***, che potrà essere adottata quando i dati di copertura di Regione o ASL arrivano alla soglia stabilita dal Ministero per la copertura vaccinale (attualmente la soglia è il 95% per la coorte del 2003). In questo modo le Regioni che hanno programmi vaccinali che raggiungono l'obiettivo avranno un vantaggio in termini di minor complessità del sistema screening.
- È indispensabile che le Regioni prevedano l'adeguamento dei sistemi informativi e delle anagrafi vaccinali, in quanto in assenza di questo requisito il programma di screening non potrà essere modificato. Deve essere previsto un link tra registri vaccinali e programmi di screening e tra registri vaccinali e registri tumori.



GISCI

Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

Consensus Conference

per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV

- **Domanda 2.1) A quale età iniziare lo screening?**
- **Proposta del Comitato Tecnico Scientifico:**
- C'è un forte rationale per proporre l'innalzamento dell'età di inizio dello screening a 30 anni per le ragazze vaccinate naïve (vaccinate nel dodicesimo anno).
- Al contempo si prevede di utilizzare i dati dei programmi di screening delle ragazze vaccinate nel quindicesimo/sedicesimo anno che arrivano allo screening dal 2016 per una verifica dei dati di riduzione delle CIN3+. Per questa valutazione non può essere utilizzato il dato relativo ai carcinomi cervicali, essendo molto pochi a questa età; comunque le lesioni CIN3+ sono state indicate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come surrogato di protezione
- Considerato che nei trial vaccinali circa la metà della popolazione era non naïve, si ipotizza che la riduzione delle CIN3+ in queste coorti potrà essere del 25%, così come osservato nei trial vaccinali stessi. (Paavonen et al. 2007; The FUTURE II Study Group 2007).

Anagrafe Vaccinale Regionale (AVR)

- L'AVR attualmente è alimentata:
 - dalle anagrafi vaccinale delle Ausl con un flusso trimestrale
 - dai Medici di Medicina Generale in tempo reale tramite la Rete Sole (vaccino antinfluenzale e antipneumococcico)

Non ha finalità gestionali ma di monitoraggio e valutazione

Nel corso del 2018 AVR-RT:

- Alimentazione in tempo reale anche dalle Ausl
- Saranno implementate funzioni di consultazione dei dati con possibilità di estrarre statistiche aggiornate

Sviluppi dell'AVR previsti per il 2018

- Il cittadino attualmente può accedere al proprio certificato vaccinale tramite il Fascicolo Sanitario Elettronico oppure recandosi presso gli ambulatori vaccinali. In futuro sarà possibile interrogare direttamente l'AVR per ottenere l'elenco aggiornato delle vaccinazioni
- Il MMG e il PLS con l'AVR REAL TIME potranno consultare le vaccinazioni dei propri assistiti in modo più veloce
- I professionisti delle Ausl (es. medici di pronto soccorso) con l'AVR-RT potranno consultare le vaccinazioni del paziente

I dati statistici ottenuti dall'AVR

Report regionale annuale reperibile al link:

<http://salute.regione.emilia-romagna.it/sanita-pubblica/vaccinazioni/vaccinazioni-bambini-adolescenti>

con le coperture vaccinali per età, tipo di vaccino, Ausl e Distretto di residenza.

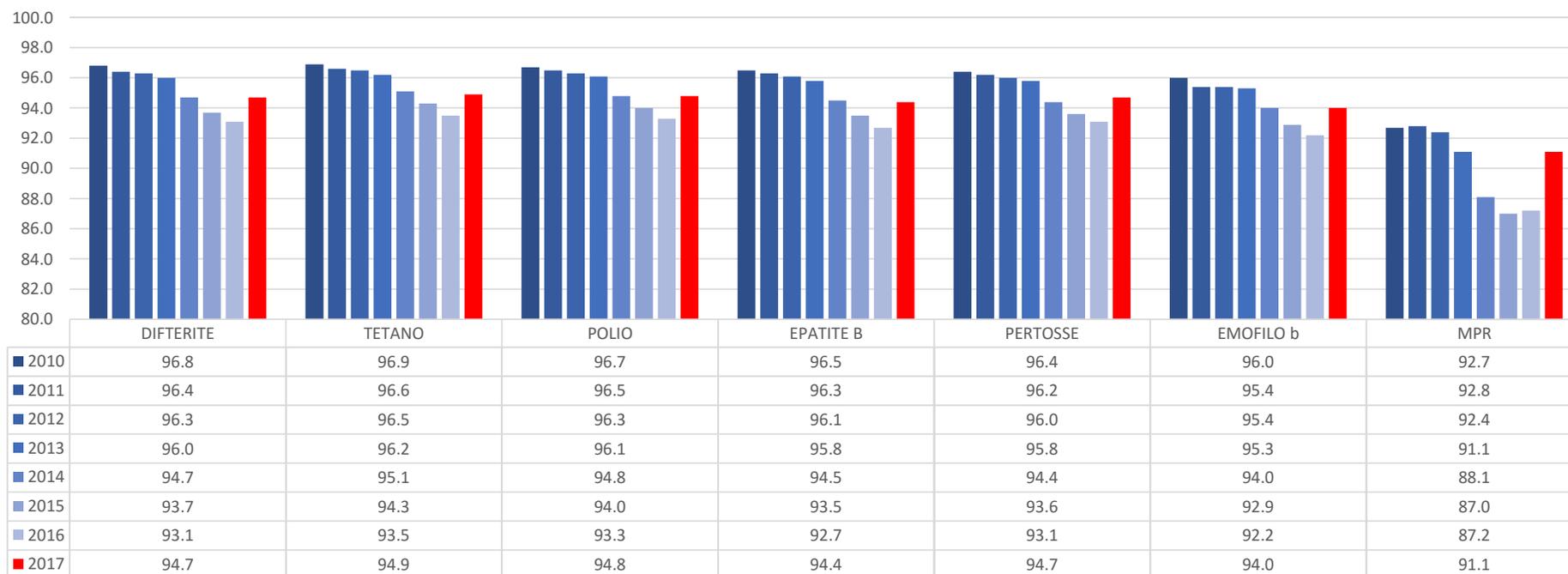
I dati nazionali e suddivisi per Regioni sono presenti sul sito del Ministero della salute e su Epicentro (ISS).

Necessità di collegamenti con altre banche dati

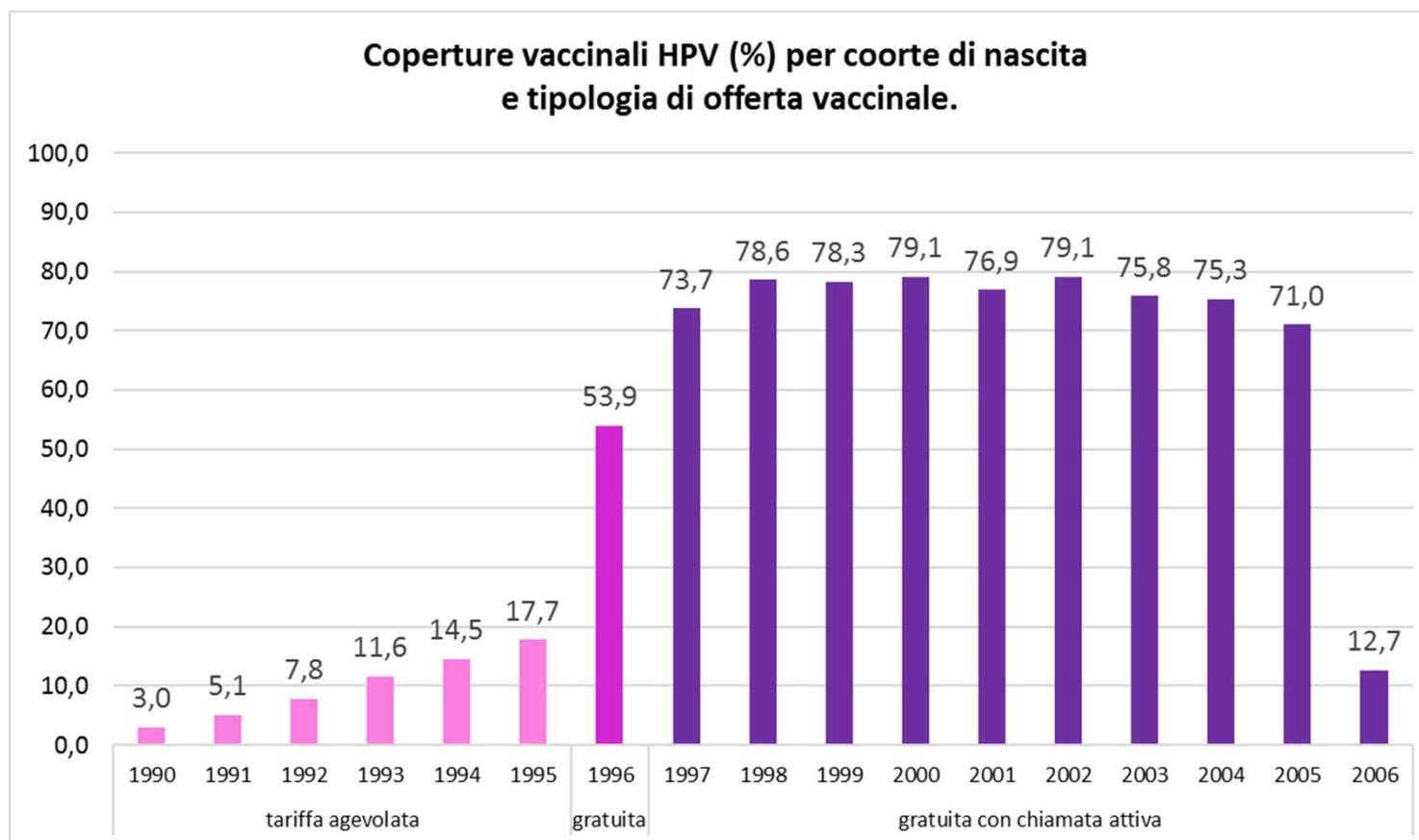
- **Eventi avversi a vaccino:** banca dati AIFA visibile solo agli operatori sanitari autorizzati. AIFA mette a disposizione i relativi open data ma sono difficilmente fruibili da parte dei cittadini
- **Malattie infettive e casi gravi:** l'Emilia-Romagna utilizza l'applicativo web SMI dove vengono registrati tutti i casi di malattie infettive oggetto di sorveglianza. Tale applicativo è visibile solo agli operatori sanitari. Vengono periodicamente pubblicati report regionali su alcune malattie infettive di particolare interesse.

Coperture vaccinali (%) nella popolazione infantile e adolescente residente nella Regione Emilia-Romagna per le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate (Trend 2010 - 2017). Aggiornamento dati al 31 dicembre 2017

Andamento delle coperture vaccinali al 24° mese. Emilia-Romagna, 2010-2017



Copertura vaccinale (%) HPV al 31.12.2017 per coorte di nascita. Regione Emilia-Romagna

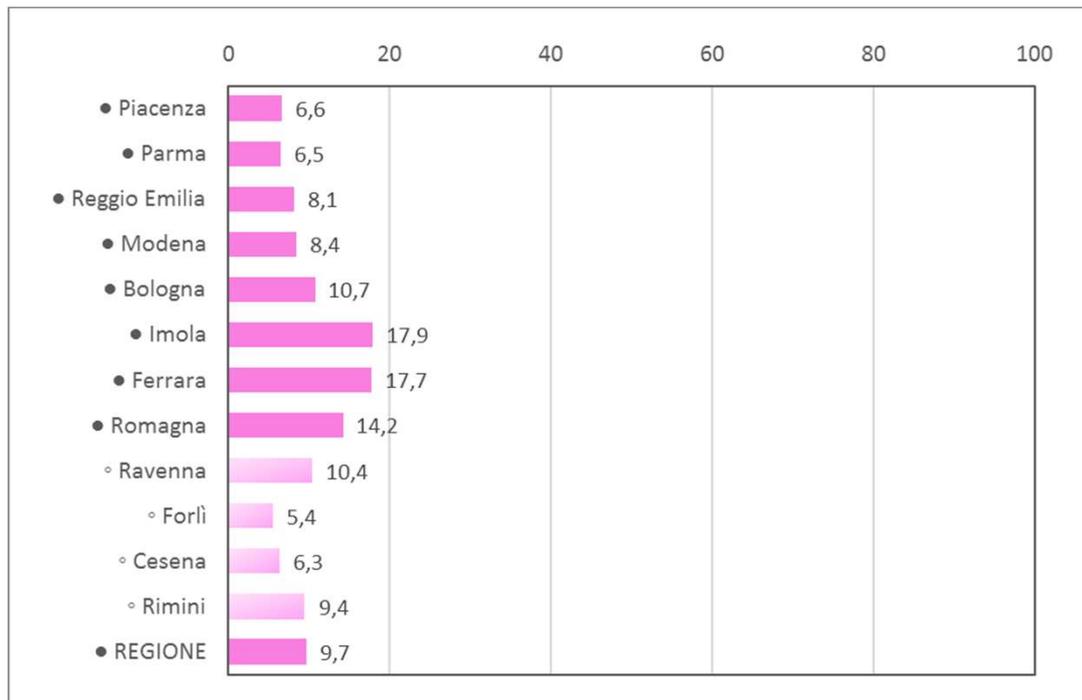


Copertura vaccinale (%) HPV al 31.12.2017 per coorte di nascita. Regione Emilia-Romagna

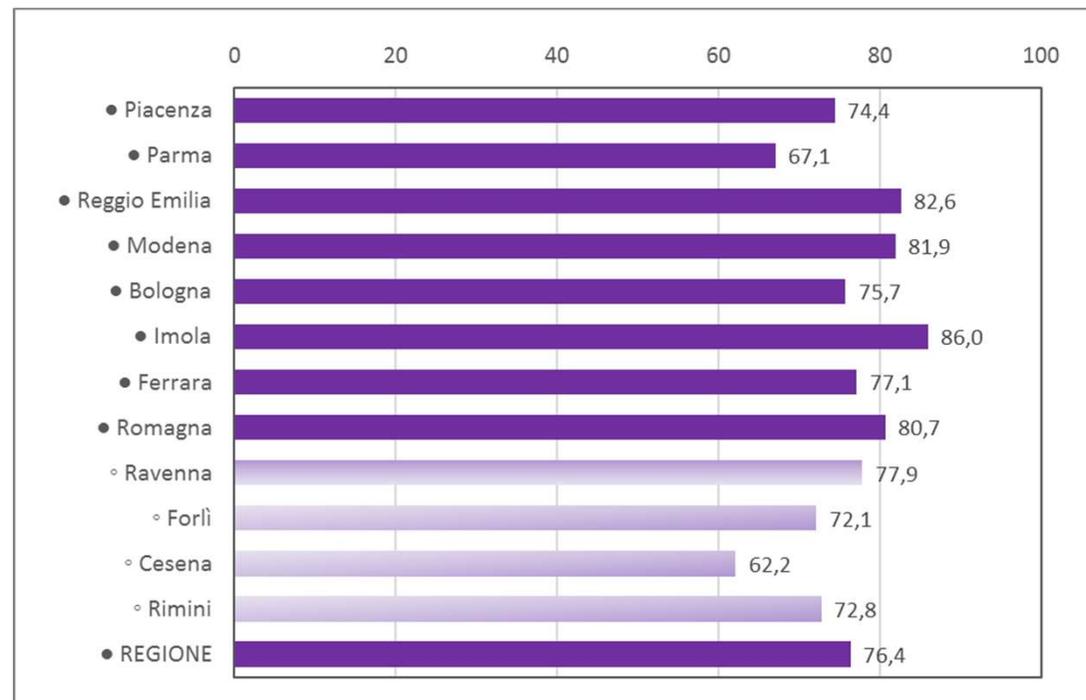
tipologia di offerta vaccinale	anno di nascita	n° vaccinate con ciclo completo	% vaccinate con ciclo completo
tariffa agevolata	1990	629	3,0
	1991	1.026	5,1
	1992	1.527	7,8
	1993	2.146	11,6
	1994	2.653	14,5
	1995	3.184	17,7
gratuita	1996	9.798	53,9
gratuita con chiamata attiva	1997	13.424	73,7
	1998	14.068	78,6
	1999	14.465	78,3
	2000	14.969	79,1
	2001	14.534	76,9
	2002	15.017	79,1
	2003	14.329	75,8
	2004	14.680	75,3
	2005	14.017	71,0
	2006	2.542	12,7

Copertura vaccinale (%) HPV per AUsl.

Coorti 1990-1995



Coorti 1997-2005



Cumulando le coperture con riferimento alle coorti per cui era prevista l'offerta attiva della vaccinazione (1997-2005), si calcola che risulta coperta con ciclo completo il **76,4%** della popolazione femminile in Emilia-Romagna. Le coorti 1990-1995 per le quali è prevista una tariffa agevolata per la vaccinazione risultano coperte complessivamente per il **9,7%**

Copertura vaccinale anti Hpv*

coorte 1997



% vaccinate con ciclo completo

Target primario della vaccinazione: offerta attiva e gratuita nel 12° anno di vita

*tutti i dati sono aggiornati al 31/12/2015 (solo femmine) - fonte ministero della Salute

Copertura vaccinale anti Hpv*

coorte 2003



% vaccinate con ciclo completo

Target primario della vaccinazione: offerta attiva e gratuita nel 12° anno di vita

*tutti i dati sono aggiornati al 31/12/2015 (solo femmine) - fonte ministero della Salute

Strategie vaccinali per HPV in Europa

- La vaccinazione contro l'HPV è stata introdotta nel calendario vaccinale nazionale di 19 stati e raccomandata da una commissione di esperti in 2 stati
- Nella maggior parte dei paesi il **target primario è rappresentato da una o più coorti di bambine tra 10 e 14 anni**
- In 10 nazioni sono stati implementati programmi di recupero in altre fasce di età
- In 4 nazioni è stata implementata l'offerta anche al maschio



Human Papillomavirus Infection: Recommended vaccinations

Recommended immunisations for human papillomavirus infection

- General recommendation
- Recommendation for specific groups only
- Catch-up (e.g. if previous doses missed)
- Vaccination not funded by the National Health system
- Mandatory vaccination

	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)									

<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>

Lavori in corso

- Costituzione di un tavolo di lavoro coordinato a livello regionale con i rappresentanti aziendali delle anagrafi vaccinali e di quelle dello screening per valutare i possibili linkage;
- Trasmissione dello stato vaccinale a chi gestisce i programmi di screening per protocolli di screening personalizzato (tailored);
- Valutazione dell'incidenza delle Cin 2 e Cin 3 nelle ragazze 1990 - 1995 vaccinate;
- Con l'introduzione della vaccinazione nel maschio a partire dal 2018 occorrerà attendere comunque la copertura del 95% per passare alla strategia one size one fit?

Grazie per l'attenzione!