



PREVENZIONE SERENA

Vaccino e screening: nuovi protocolli

Paola Armaroli

S.S.D. Epidemiologia Screening – CPO

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Via Cavour, 31, 10123 Torino, Italy

Workshop Anno 2021

Torino 21 dicembre 2021

Workshop 2018

Integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma: interventi per definire e implementare nuovi protocolli di screening per le donne vaccinate prima dell'età d'inizio dello screening - Paola Armaroli

Workshop 2019

Analisi di studi in corso sulle giovani: HPV 25 e CCM - Cristina Larato, Raffaella Rizzolo

Workshop 2020

Sessione: Nuovi protocolli, nuove opportunità

Vaccino e screening: nuovi protocolli



PREVENZIONE SERENA

“Integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma: **interventi per definire e implementare nuovi protocolli di screening per le donne vaccinate prima dell’età d’inizio dello screening”.**

Centro Nazionale per la Prevenzione
e il Controllo delle Malattie – CCM 2016



PREVENZIONE SERENA

Nel **2017-2018** sono arrivate in età di chiamata di screening le coorti di donne a cui è stata offerta la **vaccinazione contro HPV a 15-16 anni,**

nel **2021-2022** le ragazze vaccinate nel **12°** anno di **età**



PREVENZIONE SERENA

I programmi di screening organizzati hanno la **necessità di predisporre sistemi e procedure** che consentano di farsi carico di questa nuova situazione poichè

non tenere conto della differente epidemiologia dell'HPV e delle lesioni cervicali nella popolazione vaccinata comporterebbe **un'allocazione inefficiente** delle risorse



PREVENZIONE SERENA

La riorganizzazione dello screening in funzione della vaccinazione in Italia è una **questione complessa** poiché la **copertura di screening** e la **copertura vaccinale** anti HPV **varia da Regione a Regione**

Per affrontare i problemi derivanti da questa situazione nel 2015 si è svolta su mandato del Ministero della Salute una

Consensus Conference (CC) per

- definire le **modalità di screening** migliori nelle donne **vaccinate** e in quelle **non vaccinate**
- identificare azioni e bisogni conoscitivi per operare scelte evidence-based



PREVENZIONE SERENA

Obiettivo generale dello studio:

costruire un sistema di valutazione e monitoraggio che permetta **l'integrazione**

di programmi di prevenzione primaria (**vaccini**)

con quelli prevenzione secondaria (**screening**)

come previsto dalla Consensus Conference

per definire qual è il **miglior test** di screening (test HPV o Pap test) e il **miglior intervallo** fra test, per le ragazze **vaccinate** contro l'HPV e per quelle **non vaccinate**



PREVENZIONE SERENA

Obiettivi specifici dello studio

- 1- valutare la qualità e l'integrabilità dei sistemi vaccinali con quelli di screening
- 2- individuare fra le invitate e le partecipanti la proporzione di donne vaccinate e misurarne la rispondenza, i tassi di positività ad hr-HPV generale e tipo specifico, i tassi di identificazione di CIN2+ per donne vaccinate e non
- 3- identificare una coorte di donne vaccinate a 16 anni HPV negative che fornirà la base conoscitiva per definire l'intervallo di screening da proporre per le donne vaccinate
- 5- valutare il budget impact della riorganizzazione dei programmi di screening
- 6- organizzare percorsi formativi per MMG e specialisti ginecologi e popolazione femminile



PREVENZIONE SERENA

Ambito di approfondimento

3- identificare una **coorte** di donne **vaccinate a 16 anni HPV negative** che fornirà la base conoscitiva per definire **l'intervallo** di screening da proporre per le donne vaccinate

La possibilità di **allungare l'intervallo** di screening oggi raccomandato a 5 anni per il test HPV nelle donne vaccinate è suggerito da:

L'incidenza di infezioni sarà fortemente **ridotta** nella **vaccinate** rispetto alle non vaccinate.

L'incidenza di **CIN2+** è **maggiore** nelle infezioni da **genotipi vaccinali** HPV 16 e 18 che negli altri genotipi, e dunque **l'occorrenza di CIN2+** nelle donne **vaccinate** sarà **ridotta** rispetto alle non vaccinate

È anche plausibile che **la progressione** delle CIN di alto grado a tumore invasivo sia **più rapida** nelle **non vaccinate** che nelle vaccinate e di conseguenza **l'incidenza cumulativa** di carcinoma **dopo** un test HPV **negativo** dovrebbe essere **inferiore** nelle vaccinate



PREVENZIONE SERENA

Ciò equivale a dire che la **durata del periodo a basso rischio** di carcinoma **dopo** un test **HPV negativo** è **maggiore** nelle **vaccinate** che nelle non vaccinate.

Mantenere gli attuali intervalli di screening in presenza di una bassa prevalenza di CIN2+ implica una forte **perdita di efficienza** dello screening (aumento dei costi per lesione trovata) e un maggior rischio di ricevere **trattamenti non necessari** per le donne.

Tutti questi elementi ci dicono che esiste quindi una forte ragione a priori per allungare gli intervalli ma i dati disponibili non permettono di definire l'entità.

Allo scopo di acquisire le informazioni necessarie per definire in modo evidence based gli intervalli di screening a regime si propone secondo le indicazioni della CC di costituire nel 2017/18 una **coorte di donne vaccinate** a 15-16 anni **HPV negative** al **primo test di screening**



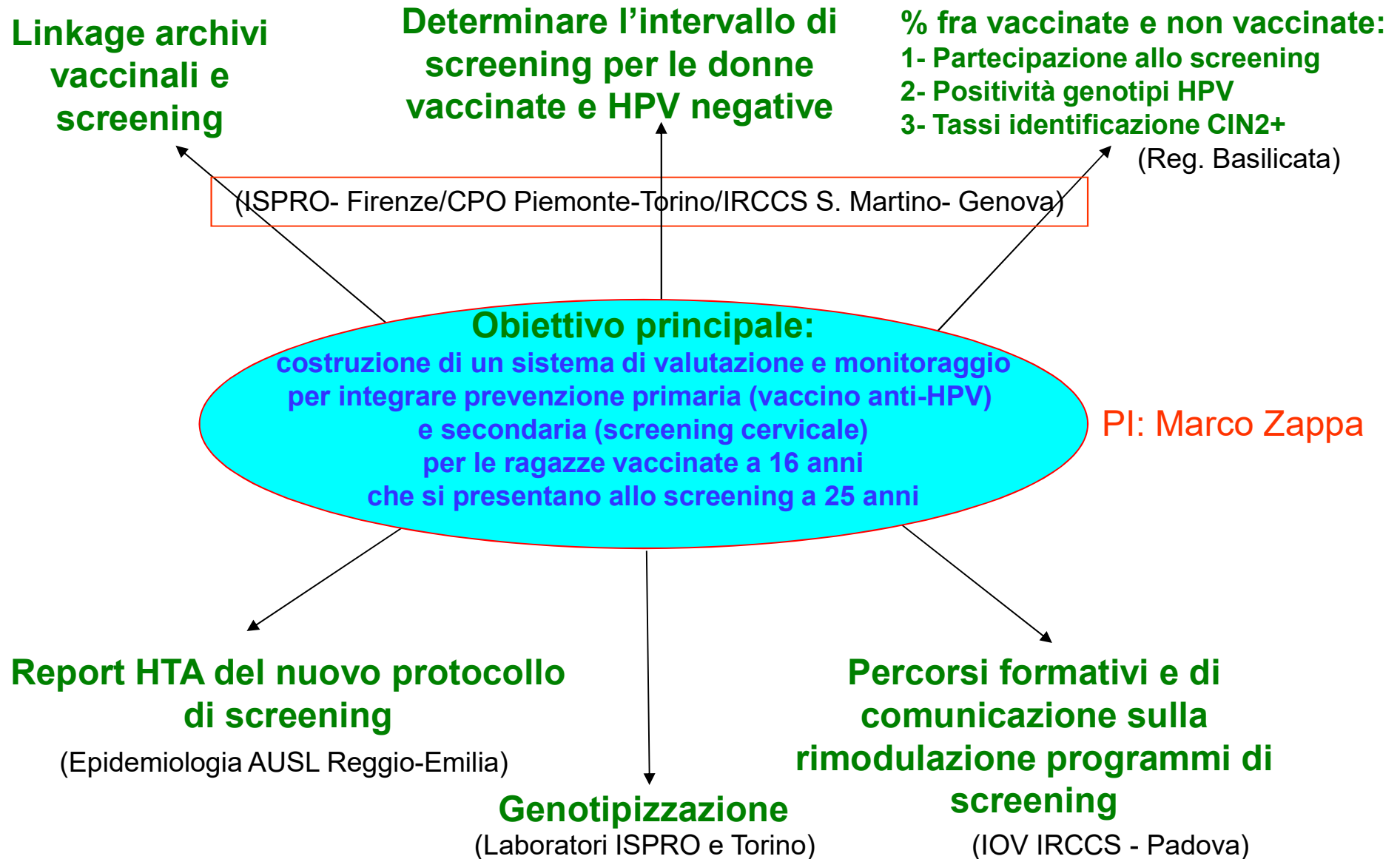
PREVENZIONE SERENA

Quando questa **coorte** si presenterà per lo screening all'età di **30 anni** verrà valutato il **tasso di individuazione di neoplasie intraepiteliale cervicali di grado CIN3**.

Una **riduzione significativa** di tale tasso rispetto ad un valore predefinito verrà considerata **criterio per permettere il prolungamento dell'intervallo di almeno un anno**.

Successivamente il presente progetto questa modalità potrà essere reiterata in coorti successive

Studio "Consensus": obiettivi/ centri partecipanti





PREVENZIONE SERENA

Il progetto di ricerca prevedeva un **invito** a fare un test **HPV** alle ragazze che accedono per la **prima volta** allo screening e **un'intervista** sullo stato vaccinale.

Sono state invitate le ragazze nate nel **1993, 1994, 1995** nei centri di Firenze, Torino, Savona con finanziamento CCM

In Piemonte anche le nate nel **1996** con finanziamento RISCC-Horizon 2020

Coorti di ragazze vaccinate a 15-16 anni



PREVENZIONE SERENA

Il test HPV non è attualmente raccomandato per le donne in età inferiore a 30 anni perché uno studio suggerisce maggiore sovradiagnosi di CIN3 e specialmente di CIN2 con il test HPV alle età più giovani.

Una sovradiagnosi rilevante è peraltro presente anche con lo screening citologico specialmente alle età più giovani

30% circa delle CIN3 progrediscono a Ca invasivo in 30 anni



PREVENZIONE SERENA

L'utilizzo del test HPV per **preselezionare** le donne al primo round che hanno bisogno di screening fino a 30 anni, le quali verrebbero successivamente **sottoposte unicamente a citologia**, non implicherebbe un **aumento** della **sovradiagnosi**.

L'aumento di sovradiagnosi è legato alle lesioni **HPV positive ma citologicamente normali**.



PREVENZIONE SERENA

Il test HPV se usato nelle donne più giovani con lo **stesso protocollo** previsto per le donne di 30 anni o più, tende a evidenziare un maggior numero di lesioni destinate a guarire da sole.

Intervenire chirurgicamente su di esse porterebbe a un **sovratrattamento** che è associato al rischio di complicazioni in gravidanza.

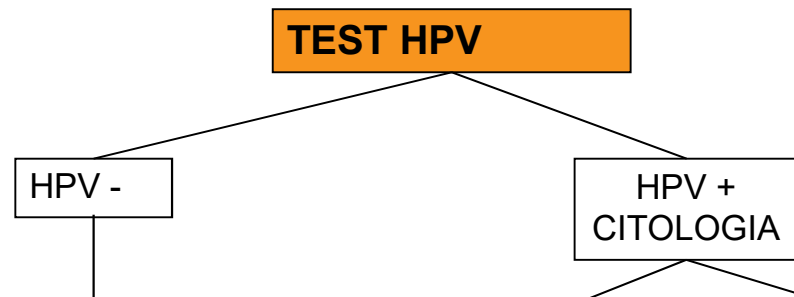
Il test HPV in questo progetto è stato utilizzato come test di screening primario al posto del **Pap test** che **è diventato un esame di completamento**, effettuato solo nelle donne con test HPV positivo.

Non è stata effettuata la **ripetizione ad un anno** del test **HPV** per le donne con **citologia normale**.



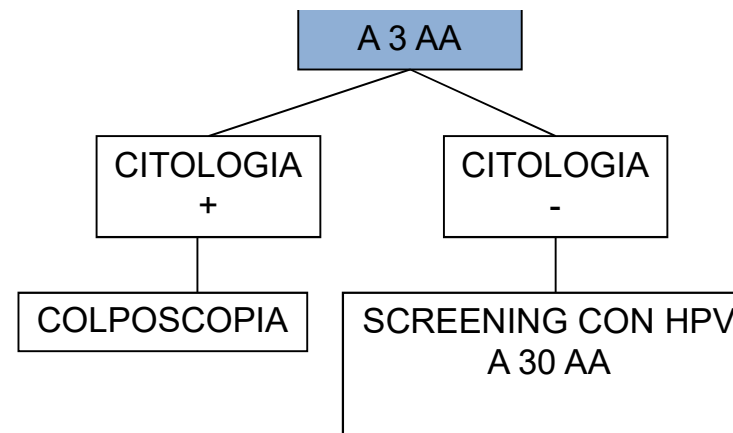
PREVENZIONE SERENA

donne che si presentano per il prelievo al primo round di screening



Questo protocollo eviterà il rischio di trovare lesioni destinate a guarire da sole.

È molto importante che le ragazze che faranno il test HPV seguano i protocolli indicati per evitare sovra diagnosi e sovra-trattamento





PREVENZIONE SERENA


Dati la **bassissima incidenza di tumore** invasivo tra **25 e 29** anni ed il **bassissimo rischio di tumore** invasivo osservato nelle donne **HPV negative entro 5.5 anni**, il richiamo dopo 5 anni delle donne HPV negative, come avviene già nelle donne di età superiore, **non implica una riduzione di protezione** rispetto allo screening citologico attualmente in uso.



Banca biologica

In caso di positività del test HPV il residuo di materiale prelevato sarà conservato in banca biologica

Permetterà una prima valutazione dell'**impatto** della **vaccinazione** e permetterà di costruire un sistema di monitoraggio per ciò che riguarda la comparsa di **herd immunity** (riduzione del rischio anche nelle donne non vaccinate) e la comparsa di fenomeni di **type-replacement**.



Il progetto di screening Torino ha ricevuto parere favorevole dal Comitato Etico Aziendale

A seguire, tutti i centri di screening della Regione Piemonte partecipanti allo studio hanno chiesto ed ottenuto il parere favorevole dei Comitati etici di riferimento



PREVENZIONE SERENA

Risultati al 30/9/2020
(fine studio CCM)

Torino e i centri Piemontesi

Fattibilità del linkage fra archivi di screening e archivio delle vaccinate e dell'attendibilità e completezza dei sistemi informativi



Il linkage

Nel **Piano regionale di prevenzione** (PRP) 2014-2019 era sottolineata la necessità di “creare un linkage tra il database delle vaccinazioni ed il database degli screening”

Le indicazioni del PRP hanno costituito il riferimento per la realizzazione della raccolta delle informazioni sulla vaccinazione utili per lo studio e della loro integrazione con il Sistema informativo regionale per la gestione degli Screening Oncologici.

I dati di vaccinazione HPV acquisiti per lo studio hanno riguardato le coorti di donne nate nel 1993, 1994, 1995, 1996.

Il **Servizio di riferimento regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive** (SEREMI) ha richiesto alle **ASL della Regione Piemonte** lo scarico dei dati di vaccinazione HPV. Il SEREMI ha fornito gli scarichi al Consorzio per il Sistema Informativo (**CSI-Piemonte**)



Il linkage

Le informazioni relative ai dati di vaccinazione dell'assistita sono **visibili sul sistema Screening** dagli utenti opportunamente profilati (UVOS – Unità di Valutazione e Organizzazione Screening). I dati sono visualizzabili ma non editabili

Il sistema Screening è integrato con l'Anagrafe Regionale Vaccinale (Sistema Informativo Regionale per le Vaccinazioni - SIRVA), al fine di rendere disponibili i dati relativi alle vaccinazioni in ambito di prevenzione dei tumori della cervice uterina

Questionario

➔ Per verificare la completezza dell'informazione sulla vaccinazione anti-HPV



QUESTIONARIO INVIATO A CASA TRAMITE LETTERA A CIRCA 1500 DONNE
CHE RISULTANO NON VACCINATE

Il questionario potrà essere compilato:

- e-mail
- online su pagina web con codice di accesso personale
- per telefono

Questionario

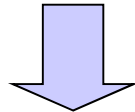
- effettuazione della vaccinazione contro l'HPV (sì/no)
- tipo vaccino: bivalente, quadrivalente, 9-valente, altro
- pubblico su invito, pubblico su iniziativa della donna, privato
- sede
- numero dosi
- data di vaccinazione per dose

Studio CCM- Vaccini

Questionario

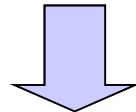
Inviare 1457 questionari

- 245 (17%) risposte tramite website



25%

Tra le non rispondenti 974 sono state contattate telefonicamente e 656 (54%) sono state



9%

La differenza di
proporzione di donne che
ha eseguito almeno 1
dose
tra le donne che hanno
risposto online e le donne
contattate
telefonicamente indica
una probabile selezione
delle donne che hanno
risposto online
in favore della
vaccinazione

Complessivamente, tra risposte via web e interviste telefoniche si è acquisito il dato sulle dosi di vaccino eseguito per **901** donne (62%).


Tra queste 98 **(7%)** hanno riferito di aver eseguito almeno una dose di vaccino, su un totale di 1355 donne che secondo le informazioni dell'anagrafe vaccinale risultavano non averne eseguita nessuna

È stata analizzata la regione di residenza e di nascita.

La regione di domicilio di tutte le 98 donne è il Piemonte dal momento che lo screening viene offerto a tutte le donne domiciliate.

12 (12%) donne hanno un comune di residenza al di fuori della regione Piemonte.

Tra le restanti 86 (con residenza e domicilio in Piemonte), 15 sono nate all'estero, 39 sono nate in una regione al di fuori del Piemonte e 32 sono nate in Piemonte. Di queste 32 donne, **26** hanno riferito di aver effettuato il vaccino presso l'ASL, probabilmente in relazione ad un mancato linkage o ad una mancata registrazione del dato in anagrafe vaccinale.



La creazione di un anagrafe vaccinale nazionale (AVN) permetterà di superare la criticità legata alla migrazione di pazienti tra regioni

Arruolamento-Piemonte

Nel programma di Torino sono state identificate e sono state invitate a partire dal mese di **febbraio 2019** le coorti eligibili per lo studio, gli altri dipartimenti tra **ottobre e dicembre 2019**

Le coorti eligibili per lo studio sono state invitate fino alla data di **interruzione delle attività** di screening a causa dell'emergenza COVID 9/3/2020 ed il 29/6/2020

Arruolamento ripreso, fine studio **30/9/2020 CCM**

L'interruzione delle attività di screening a causa dell'emergenza COVID ha condizionato l'andamento dell'arruolamento, impedendo il raggiungimento della numerosità campionaria prevista per la regione Piemonte

In Piemonte anche le nate nel 1996, con finanziamento RISCC-Horizon 2020

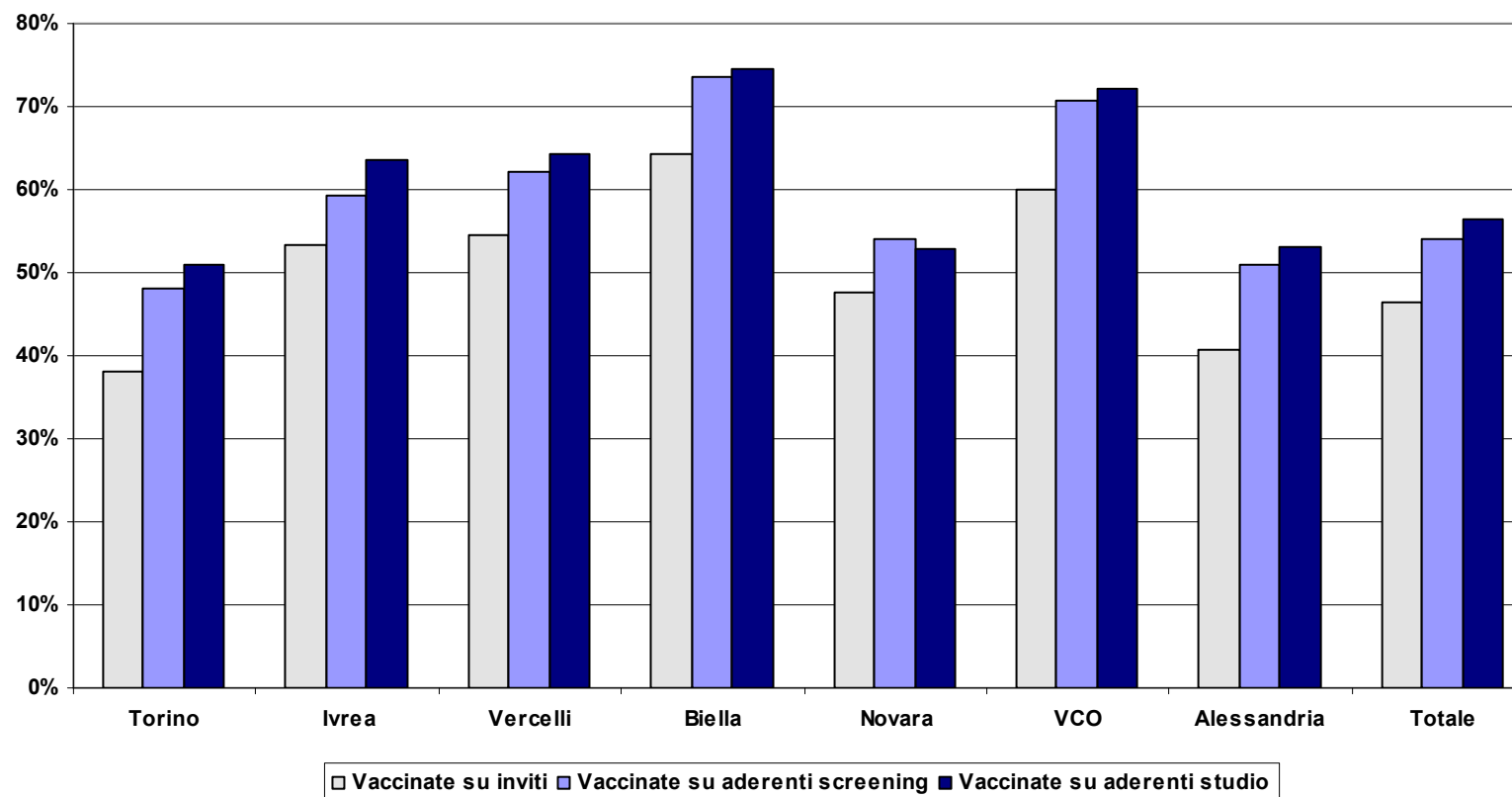
Inviti/adesione- Piemonte

	Vaccinate	Non vaccinate	Tot
Inviti	12.295	13.793	26.088
Aderenti allo screening	4.957 40.3 %	4.073 29,5 %	9.030 34,6%
Aderenti allo studio	3.859 31,4 %	2.873 20.8%	6.732 25.8%

Vaccinazione con Ciclo Completo 3 dosi ASL

Dati al 30 settembre 2020

La proporzione di donne che risultano vaccinate dalle informazioni degli archivi vaccinali è variabile tra i vari programmi



Inviti/adesione- tutti i centri

	Vaccinate	Non vaccinate	Tot
Inviti	17.067	17.926	34.993
Aderenti allo screening	7.575 44.4%	5.431 30.3%	13.006 37,2%
Aderenti allo studio	6.124 35.9%	3.938 22%	10.062 28.8%

Vaccinazione con Ciclo Completo 3 dosi ASL

Le donne vaccinate sono state:

48,8% delle invitate,

58,2% delle screenate e **60,9%** delle 10.062 arruolate.

Dati al 30 settembre 2020

Risultati – tutti i centri

Rischio relativo vaccinate versus non vaccinate per la prevalenza di tre gruppi virali (HPV16/18, HPV 31/33/45, altri tipi) fra le aderenti allo studio.

Genotipizzazione completa	Vaccinazione con Ciclo Completo 3 dosi ASL		Totale % (N.)	RR vaccinate vs non vaccinate IC95%
	Vaccinate % (N.)	Non vaccinate % (N.)		
Totale				
N. aderenti allo studio#	6.106	3.922	10.028	
Prevalenza HPV 16/18	0,1 (8)	4,7 (184)	1,9 (192)	0,03 (0,01-0,06)*
Prevalenza HPV 31/33/45	2,2 (134)	5,4 (211)	3,4 (345)	0,41 (0,33-0,50)*
Prevalenza altri tipi HR §	15,2 (926)	15,3 (599)	15,2 (1.525)	0,99 (0,90-1,09)

Non è stato osservato alcun aumento della prevalenza nelle donne vaccinate per qualsiasi HPV ad alto rischio, cioè, non c'è alcun suggerimento di type replacement

Risultati – tutti i centri

Rischio relativo vaccinate versus non vaccinate (3 dosi archivio vaccinale) per i principali indicatori clinici di performance fra le aderenti allo studio

Indicatori	Vaccinazione con Ciclo Completo 3 dosi ASL						RR vaccinate vs non vaccinate (IC 95%)
	Vaccinate		Non vaccinate		Totale		
	totale	N. (%)	totale	N. (%)	totale	N. (%)	
Positività test HPV primario sulle donne aderenti allo studio							
	6.124	1.177 (19,2)	3.938	911 (23,1)	10.062	2.088 (20,8)	0,83 (0,77-0,90)*
Citologia di triage positiva# sulle donne HPV+							
	1.177	328 (27,9)	911	280 (30,7)	2.088	608 (29,1)	0,91 (0,79-1,04)
Invio in colposcopia sulle aderenti allo studio							
	6.124	328 (5,4)	3.938	280 (7,1)	10.062	608 (6,0)	0,75 (0,65-0,88)*

Risultati – tutti i centri

La positività del test HPV e della citologia triage erano rispettivamente del 17% e del 10% inferiori nelle donne vaccinate, con conseguente riduzione del 25% del rinvio alla colposcopia.

Rischio relativo vaccinate versus non vaccinate (3 dosi archivio vaccinale) per i principali indicatori clinici di performance fra le aderenti allo studio

Vaccinazione con Ciclo Completo 3 dosi ASL				RR vaccinate vs non vaccinate (IC 95%)						
Vaccinate		Non vaccinate		Totale						
totale	N. (%)	totale	N. (%)	totale	N. (%)					
Detection rate (DR) CIN2+/CIN3+ (§) *1000 donne aderenti allo studio ‰ (N.)										
	CIN2 +	CIN3 +		CIN2+ +	CIN3 +		CIN2 +	CIN3 +	CIN2+	CIN3+
6.124	5,6 (34)	2,4 (15)	3.938	9,65 (38)	4,6 (18)	10.062	7,2 (72)	3,3 (33)	0,58 (0,36- 0,91)*	0,54 (0,27-1,06)

Risultati – tutti i centri

Le lesioni CIN2+ e CIN3+ sono state ridotte rispettivamente del 42% (5,6‰ contro 9,6‰) e del 46% (2,4‰ contro 4,6‰) nelle donne vaccinate.

Risultati – tutti i centri

una riduzione della detection di CIN2+ nelle donne vaccinate rispetto a quelle non vaccinate attribuibile alle infezioni da HPV16/18 (100%) o HPV31/33/45 (68%)

Carico di Lavoro Stimato per le Corti Vaccinate e non vaccinate rispetto al carico osservato nello studio

Principali indicatori	Applicazione su			Carico di lavoro osservato	Riduzione rispetto al totale stimato	
	% fra le non vaccinate	Vaccinate (N.)	Non vaccinate (N.)			Totale Stimato (N.)
N. invitate		17.067	17.926	34.993		
N. aderenti allo studio		6.124	3.938	10.062		
1)HPV+	23,1	1415	910	2.325	2.088	-237 (-10,2%)
2) Citologia di triage positiva sulle donne HPV+	30,7	434	279	713	608	-105 (-14,7%)
3) Invio in colposcopia sulle aderenti allo studio	7,1	434	279	713	608	-105 (-14,7%)
4) Numero di colposcopie effettuate con una Adesione del 90%	90%	391	251	642	540	-102 (-15,9%)
4)VPP per CIN2+ sulle aderenti alla colposcopia	15,1	59 CIN2+	38 CIN2+	97 CIN2+	72 CIN2+	-25 (-25,8%)
5)DR per CIN2+ *1000	9,6‰	59 CIN2+	38 CIN2+	97 CIN2+	72 CIN2+	-25 (-25,8%)
6)DR per CIN3+ *1000	4,6‰	28 CIN3+	18 CIN3+	46 CIN3+	33 CIN3+	-13 (-28,3%)

Executive Summary

Relazione ministero

L'efficacia del vaccino nel mondo reale

Confermati i risultati osservati nei trial clinici randomizzati.

- Risultati della revisione della letteratura internazionale,
- Risultati dello studio in 3 Regioni Italiane in cui si è confrontata la popolazione vaccinata a 14-16 anni con quella non vaccinata.

In particolare, nelle popolazioni vaccinate si osserva:

- una riduzione quasi totale delle infezioni dovute ai ceppi 16-18;
- una riduzione marcata delle infezioni dovute ai ceppi 31-33-45;
- mentre le infezioni dovute agli altri ceppi sono stabili (dunque non segnali significativi di effetto di *replacement*).
- Questa riduzione di infezioni si riflette sui tassi di identificazione di lesioni CIN2+ e CIN3+.

Età alla vaccinazione e screening

Sulla base dei risultati di letteratura, le vaccinazioni avvenute in età più giovanili sono più efficaci. L'OMS individua a <15 anni il limite di età alla vaccinazione in cui si ha la massima efficacia.

Intervallo di screening nelle vaccinate

Sebbene vi sia un forte razionale ad allungare gli intervalli oltre i 5 anni per le donne vaccinate, tali risultati derivano solo da modelli. Non esistono prove dirette di questa efficacia. Gli stessi modelli indicano che quando arriveranno in età di screening le coorti vaccinate con il vaccino nona-valente gli intervalli potranno essere ulteriormente allungati.

Herd Immunity effect

Sulla base dei dati di letteratura e di risultati preliminari in due centri Italiani, si evidenziano fenomeni di *Herd immunity effect*. Tuttavia tali segnali ad oggi non permettono di proporre lo stesso protocollo di screening per vaccinate e non vaccinate (al momento, no *one size fits all*).

Stato dell'arte dell'incrocio con archivi vaccinali nelle regioni

Nonostante siano presenti archivi informatizzati delle vaccinazioni nella quasi totalità delle regioni e questi siano teoricamente linkabili con i gestionali dei programmi di screening, le esperienze svolte in Italia hanno evidenziato alcuni **problemi**

Innanzitutto bisogna superare il problema della **privacy** se gli archivi di screening e quelli vaccinali sono gestiti da enti diversi

E' preferibile avere un archivio vaccinale **regionale** per poter ottenere le informazioni di vaccinazioni avvenute quando la donna viveva in un'altra Provincia.

Propensione allo screening delle donne vaccinate

In questo studio e dalle valutazioni fatte in 5 programmi veneti e in uno emiliano emerge chiaramente che le donne **vaccinate** fra i 15 e i 25 anni hanno una **propensione allo screening maggiore**, a parità degli altri fattori, di quasi il 70% rispetto alle non vaccinate. Una stima derivante dal nostro studio valuta in **35%** la proporzione di donne invitate che **contemporaneamente** risultano **non vaccinate e non hanno aderito** al primo invito di screening.

Esperienze formative e di comunicazione

L'esperienza fatta con i corsi prototipali ha permesso di meglio definire i contenuti della formazione per le principali figure professionali coinvolte nella prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice uterina, ed ha evidenziato come siano possibili delle **sinergie** di formazione fra alcune figure professionali o alternativamente come altre figure professionali abbiano **bisogni formativi specifici** nei tempi e nei modi.

Costo di un programma per le vaccinate in Italia

Posticipare lo screening a 30 anni nelle donne vaccinate a 12 anni può portare a un risparmio netto annuo di circa 3 milioni di euro già dall'inizio dell'implementazione e si arriverebbe a un risparmio di circa 7 milioni annui nel 2030.

Costo efficacia delle modifiche al programma di screening

Nella maggior parte dei lavori analizzati l'inizio dello screening a 30 anni mantiene un livello di costo per QALY entro le soglie considerate accettabili dai paesi europei.

INDICAZIONI

- Adottare politiche attive di recupero per le donne non vaccinate e non aderenti allo screening.
- Valutare a livello di ogni regione la qualità dell'incrocio con l'archivio vaccinale e i possibili problemi connessi.
- **Confermare innalzamento a 30 anni per l'invito allo screening delle vaccinate a 12 anni, così come già raccomandato dalla conferenza di Consenso del 2015. Questa indicazione trova conferma anche dalla revisione di letteratura sugli studi di costo-efficacia**

PRP ha recepito l'indicazione dell'ONS

Aspetti cruciali

- Comunicazione presentazione Di Stefano
- Informatico/organizzativo
 - Corretto algoritmo per individuare le vaccinate (età alla vaccinazione, ciclo vaccinale completo – dosi/tipologia vaccino)
 - Completezza e qualità del dato/linkage
 - Coorte bloccata **1997**

Un nuovo protocollo, con età di inizio diversificato in base allo stato vaccinale...una nuova sfida..



Ringraziamenti:


Ronco G, Rizzolo R, Larato C, Massari L, Leo L

Anselmo E, Albanese E, Francese B, Bestagini P,
Comuniello G, Giordano Livia, Iodice S

De Marco L, Gillio Tos A, Macrì L, Valentini S,
Contessa C



Grazie per l'attenzione!



La proporzione di donne che risultano vaccinate dalle informazioni degli archivi vaccinali è variabile tra i vari programmi.

Tra le invitate la proporzione varia dal 44% al 61%, con una media del 52%.

La proporzione di donne vaccinate è più elevata tra le aderenti allo screening (59%, range 53-70%) e allo studio (61%, 53-71%).

La proporzione di donne che risultano vaccinate dalle informazioni degli archivi vaccinali è la più bassa nel programma di Torino, la più elevata nel programma di Biella.

INDICAZIONI

- Proseguire nell'arruolamento della coorte vaccinata e HPV negativa a 25 anni su cui valutare l'allungamento dell'intervallo di screening dopo HPV negativo.
- Valutare attentamente la possibilità di estendere a tutte le donne giovani non vaccinate il protocollo di screening utilizzato nel presente progetto ovvero sia test HPV con triage citologico; in caso di negatività del Pap test di triage ripetizione del Pap test dopo tre anni.
- Valutare con ricerche ad hoc il tipo migliore di test HPV da utilizzare nelle vaccinate (per es. utilizzare test HPV che permettono qualche stratificazione dei tipi di HPV) e i cut off da utilizzare nella citologia di triage.

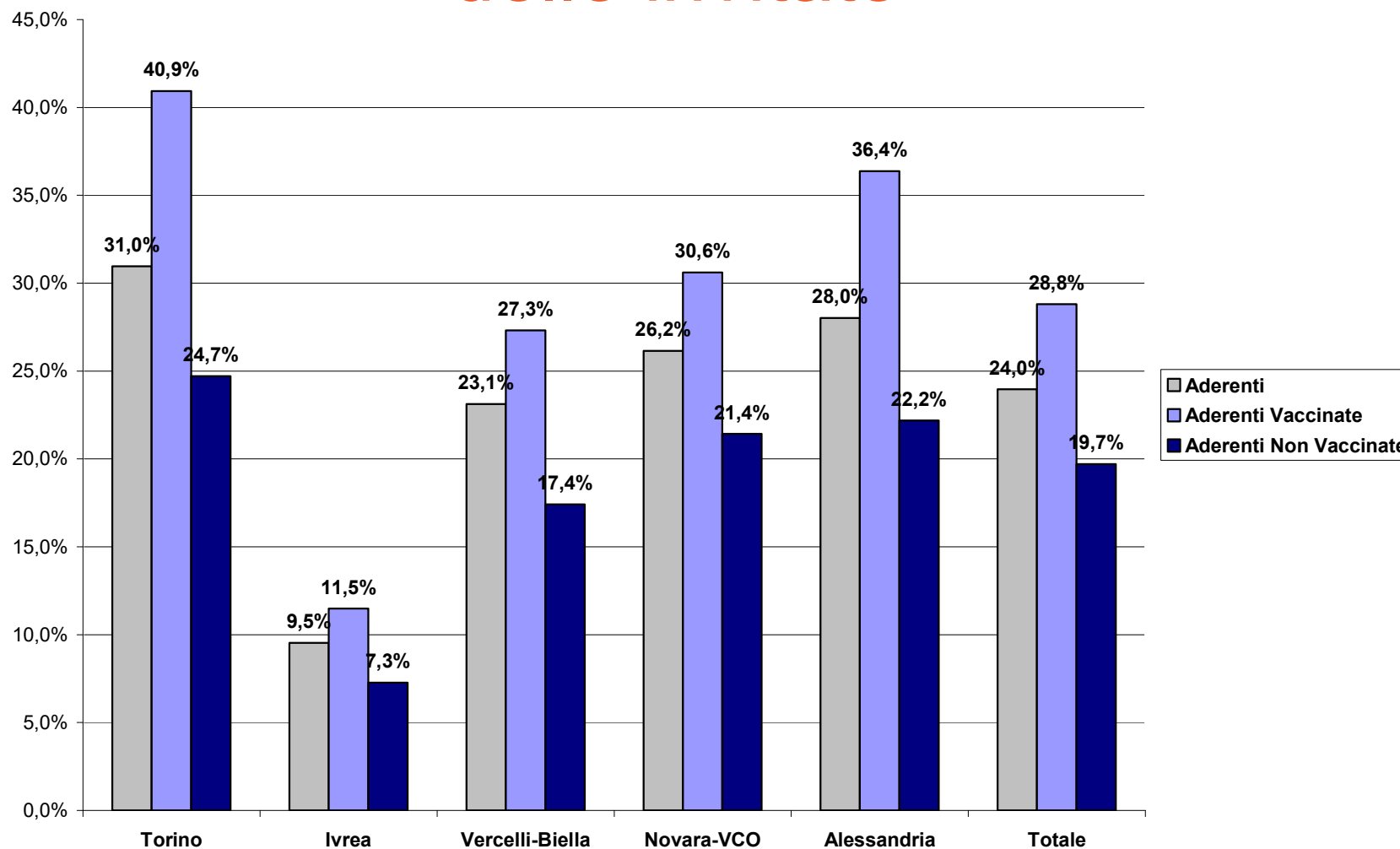
Inviti (nate 1993-1994-1995*)

	Totale Inviti	Vaccinate	%	Non Vaccinate	%
Torino	9.516	3672	38,6%	5844	61,4%
Ivrea	5.960	3196	53,6%	2764	46,4%
Vercelli- Biella	3.031	1750	57,7%	1281	42,3%
Novara-VCO	4.466	2300	51,5%	2166	48,5%
Alessandria	3.020	1240	41,1%	1780	58,9%
Totale	25.993	12158	46,8%	13835	53,2%

Dati al 29 febbraio 2020

* Non è stata invitata l'intera coorte

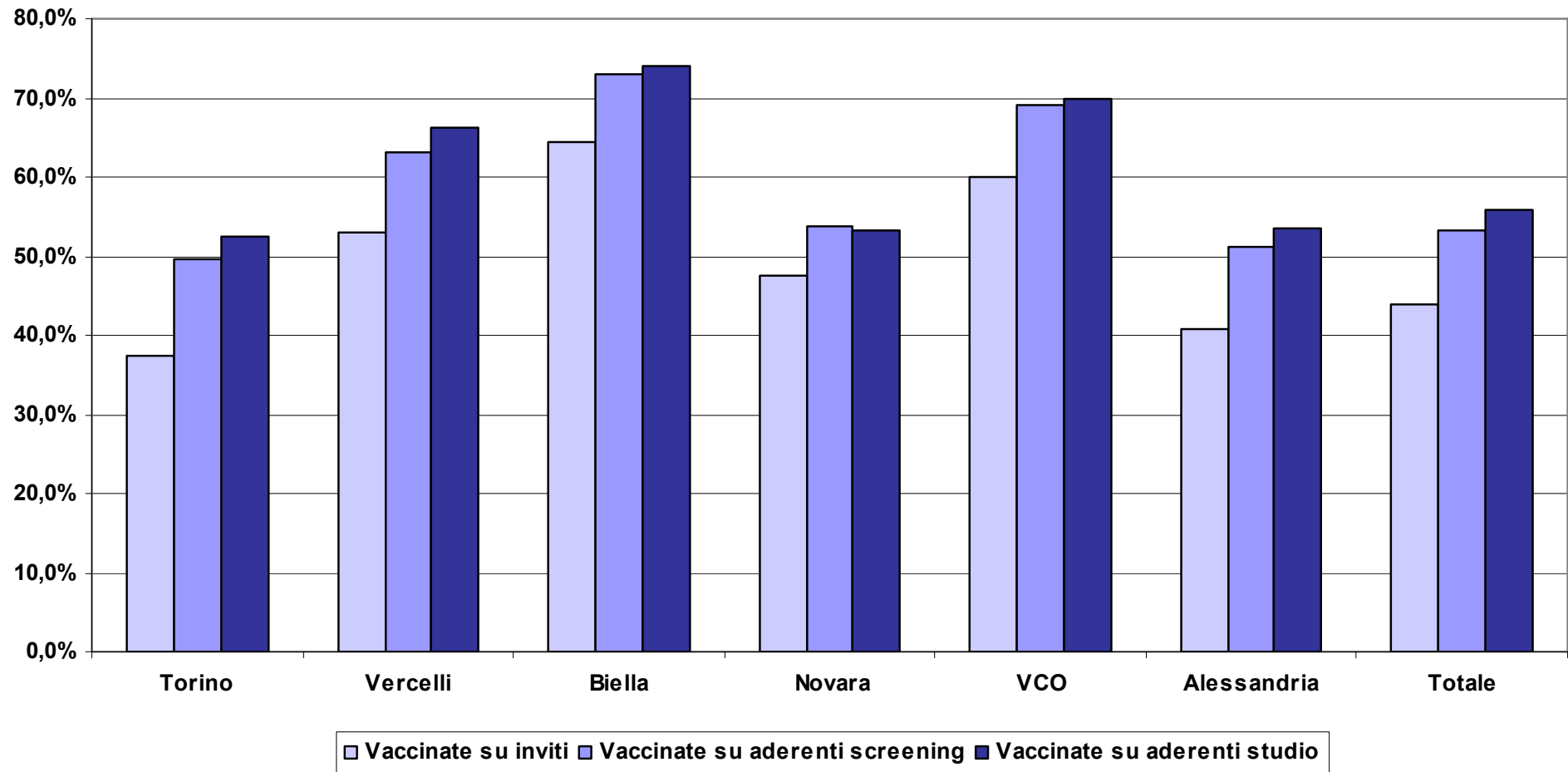
Adesione allo studio CCM sul totale delle invitate



Dati al 29 febbraio 2020

-
- Le donne vaccinate sono state: 48,8% delle invitate, 58,2% delle selezionate e 60,9% delle 10.062 arruolate. Nelle donne arruolate vaccinate rispetto a quelle non vaccinate, la prevalenza dell'HPV16 è diminuita del 98% (RR=0,02; IC 95% 0,01-0,05) e dell'HPV 18 del 94% (RR=0,06; IC 95% 0,02-0,18). Anche i tipi 31 e 45 sono diminuiti in modo significativo rispettivamente del 74% e del 65%. Anche l'HPV33 è diminuito, sebbene non in modo significativo. La prevalenza di tutti gli altri tipi ad alto rischio è rimasta stabile (RR=0,99; 95% CI 0,90-1,09).

Donne vaccinate





PREVENZIONE SERENA

Both phases pooled			
	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†‡
CIN2			
Women enrolled (invited to round two)	12 939 (12 338)	12 596 (12 483)	
Screening round one, N (%)*	126 (87+395) (0.97%)	27 (21+65) (0.21%)	4.54 (3.00-6.88)
Screening round two, N (%)*	8 (0.06%)	15 (0.12%)	0.54 (0.23-1.27)
Total over both rounds, N (%)*	134 (1.04%)	42 (0.33%)	3.11 (2.20-4.39)

For young women, both with cytological triage (phase one) and with direct referral (phase two) the **detection of CIN2** was much **higher** in the HPV than cytology group at **round one**, but only **slightly lower** at **round two**, suggesting that a **large number of regressive CIN2 lesions were identified and treated**.

Ronco et al Lancet 2010

Rischio relativo vaccinate versus non vaccinate (3 dosi archivio vaccinale) per i principali indicatori clinici di performance fra le aderenti allo studio

Indicatori	Vaccinazione con Ciclo Completo 3 dosi ASL						RR vaccinate vs non vaccinate (IC 95%)
	Vaccinate		Non vaccinate		Totale		
	totale	N. (%)	totale	N. (%)	totale	N. (%)	
Valore Predittivo Positivo (VPP) per CIN2+ sulle aderenti alla colposcopia % (N. CIN2+)							
Totale	289	11,8 (34)	251	15,1 (38)	540	13,3 (72)	0,78 (0,50-1,20)



PREVENZIONE SERENA

	Phase one			Phase two		
	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†	HPV group	Cytology group	RD (95% CI)†
CIN2						
Women enrolled (invited to round two)	6602 (5761)	5808 (5769)	--	6937 (6577)	6788 (6714)	--
Screening round one, N (%)*	55 (0.92%)	13 (0.22%)	4.09 (2.24-7.48)	71 (1.02%)	14 (0.21%)	4.96 (2.80-8.79)
Screening round two, N (%)*	3 (0.05%)	7 (0.12%)	0.43 (0.11-1.66)	5 (0.08%)	8 (0.12%)	0.64 (0.21-1.95)
Total over both rounds, N (%)*	58 (0.97%)	20 (0.34%)	2.81 (1.69-4.66)	76 (1.10%)	22 (0.32%)	3.38 (2.11-5.43)

For young women, both with cytological triage (phase one) and with direct referral (phase two) the **detection of CIN2** was much **higher** in the HPV than cytology group at **round one**, but only **slightly lower** at **round two**, suggesting that a **large number of regressive CIN2 lesions were identified and treated**.

Ronco et al Lancet 2010

L'adesione è stata condizionata anche da una **quota elevata di rifiuti** delle donne di partecipare allo studio (25.1%), nonostante siano stati organizzati corsi di formazione sugli obiettivi e sulle procedure di arruolamento per le ostetriche, e sedute dedicate allo studio stesso.

Un punto critico su cui sarà necessario fare ulteriori valutazioni riguarda la **tipologia di informazioni per le donne giovani**, dal punto di vista del contenuto e degli strumenti utilizzati, cercando soluzioni alternative alla solo lettera informativa.

Inoltre il tempo disponibile per le ostetriche durante l'appuntamento di screening non è sempre sufficiente per dare tutte le informazioni necessarie per richiedere la partecipazione ad uno studio sperimentale