



Formazione per il personale ostetrico

“Gestione sperimentale con test per la ricerca del DNA di papilloma virus umano delle donne di età inferiore ai 30 anni”

IL VACCINO CONTRO HPV

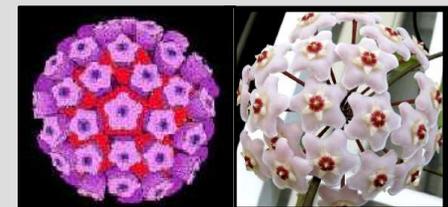
Laura De Marco

Centro Unificato per lo Screening Cervico Vaginale

A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino

Presidio S. Giovanni Antica Sede

Epidemiologia dei Tumori - CPO

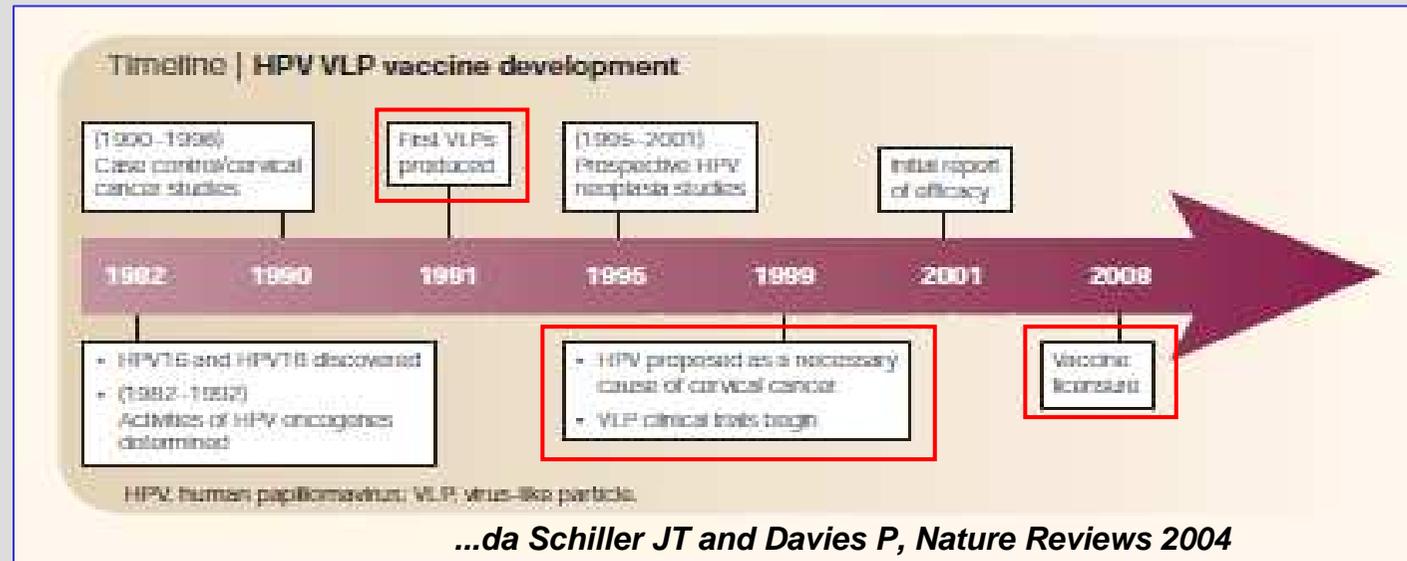


PERCHE' IL VACCINO

- conoscenze della storia naturale del virus HPV
- forte associazione infezioni persistenti – sviluppo tumore → HPV alto rischio

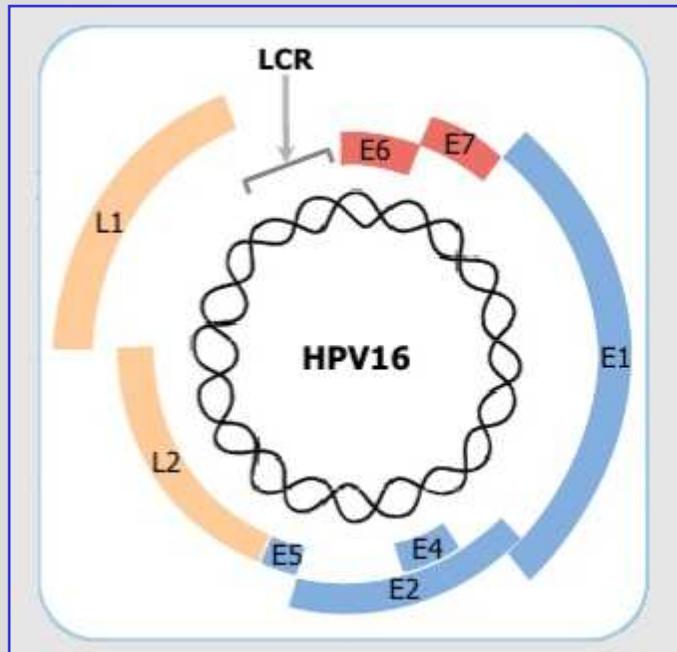
sforzi per creare un vaccino profilattico basato totalmente sulle proteine maggiori del capsido (VLP*)

infezione virale rende il vaccino uno strumento importante per la prevenzione del tumore

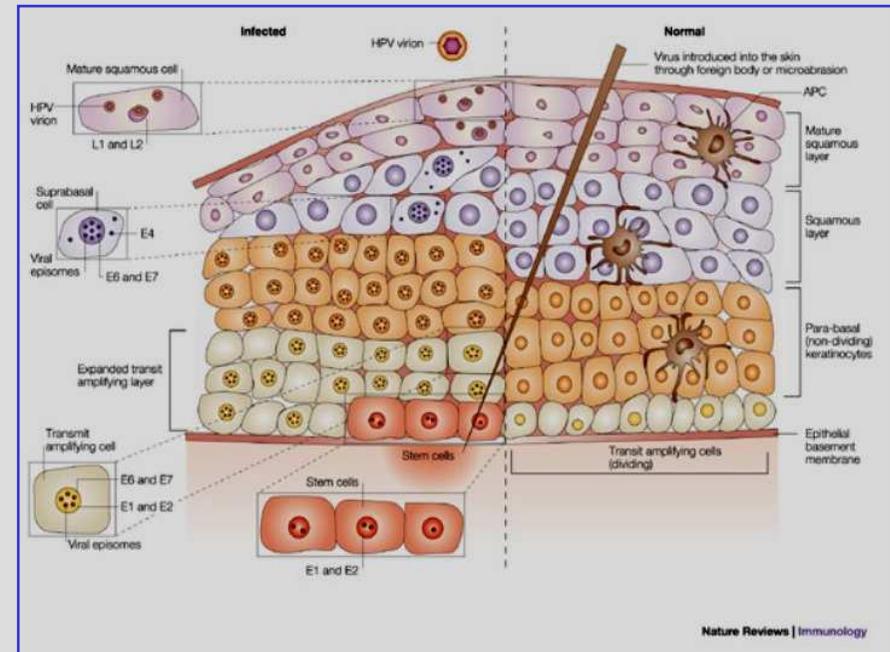


*Virus-like Particles

QUALCHE RICORDO SU HPV



3 regioni codificanti
E = Early; L = Late



Modalità di infezione

HPV GENITALI E RISCHIO ONCOGENICO

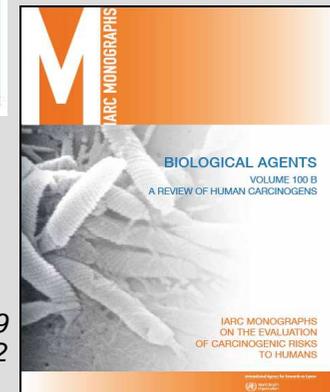
- Più di 120 tipi di HPV sono stati identificati
 - ◆ 40 sono mucosali, 12 sono stati classificati come oncogenici

Group	HPV types	Comments
Alpha HPV types		
1	16	Most potent HPV type, known to cause cancer at several sites
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Sufficient evidence for cervical cancer
2A	68	Limited evidence in humans and strong mechanistic evidence for cervical cancer
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Limited evidence in humans for cervical cancer
2B	30, 34, 69, 85, 97	Classified by phylogenetic analogy to HPV types with sufficient or limited evidence in humans
3	6, 11	..
Beta HPV types		
2B	5 and 8	Limited evidence for skin cancer in patients with epidermodysplasia verruciformis
3	Other beta and gamma types	..

Table 2: Human papillomavirus (HPV) types assessed by the IARC Monograph Working Group

- HPV 16, 18:** - 70% dei carcinomi genitali
- 70% di CIN 2 e 3
 - 70% Ca. vulvari, penieni, anali
 - 25% CIN1

Lancet Oncol. 10:321–322,2009
 Monografia IARC 2012



CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia

HPV : I TIPI RESPONSABILI DEL CARCINOMA DELLA CERVICIA

JOURNAL OF PATHOLOGY
J. Pathol. 189: 12–19 (1999)

HUMAN PAPILLOMAVIRUS IS A NECESSARY CAUSE OF INVASIVE CERVICAL CANCER WORLDWIDE

JAN M. M. WALBOOMERS^{1*}, MARCEL V. JACOBS¹, M. MICHELE MANOS², F. XAVIER BOSCH³, J. ALAIN KUMMER¹, KIERTI V. SHAH², PETER J. F. SNIJDERS¹, JULIAN PETO⁴, CHRIS J. L. M. MEIJER¹ AND NUBIA MUÑOZ⁵

¹Department of Pathology, University Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

²Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, U.S.A.

³Institute Catala d'Oncologia, Barcelona, Spain

⁴Institute of Cancer Research, Belmont, Surrey, U.K.

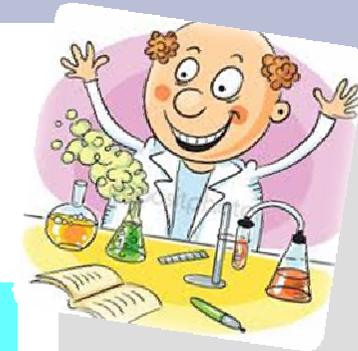
⁵Unit of Field and Intervention Studies, IARC, Lyon, France

- Prevalenza del **99.7%** di DNA di HPV nei carcinomi della cervice (in PCR) (*Walboomers, 1999; Meijer, 2000*)
- Il **50-55%** dei carcinomi della cervice correlati ad HPV sono **associati al 16**, il **15-20% al 18**, il 9% al 45, il 6% al 31 e il 3% al 33 (*IARC, 2000; Meijer, 2009*)

MECCANISMI D'AZIONE DEI VACCINI

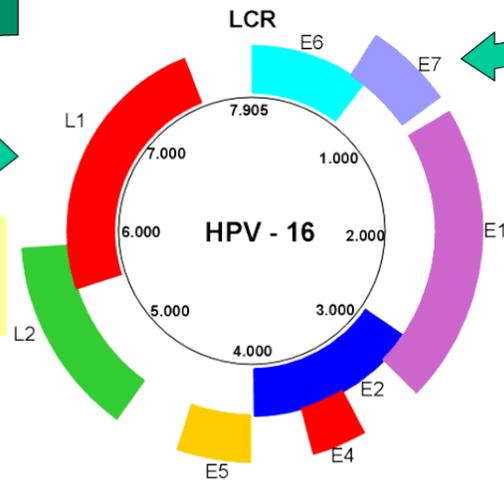
VACCINI PROFILATTICI

VACCINI TERAPEUTICI



Antigeni :
Oncoproteine

Antigeni:
Capside



Anticorpi anti HPV

T cells citotossiche
specifiche

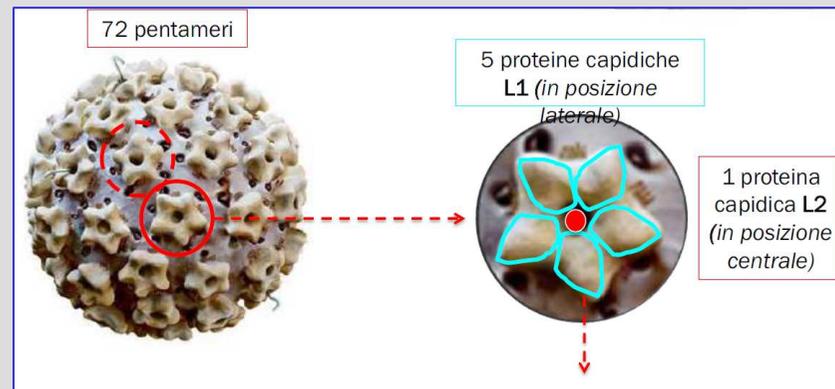
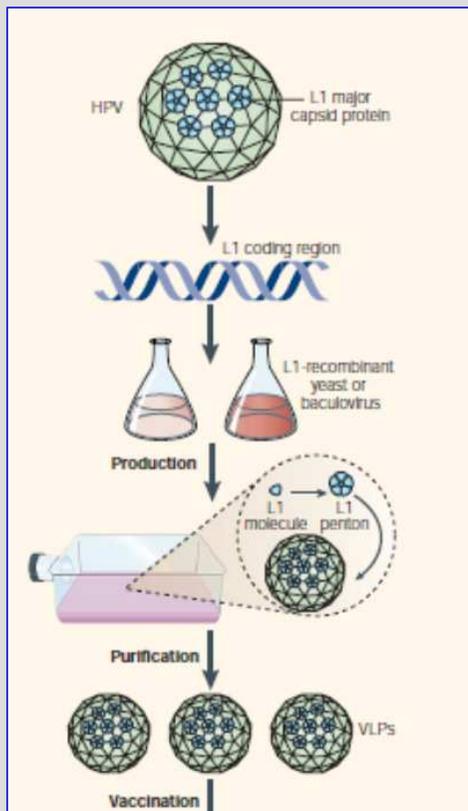
Bloccare l'entrata del
virus nella cellula

Eliminare la cellula
infetta/malata

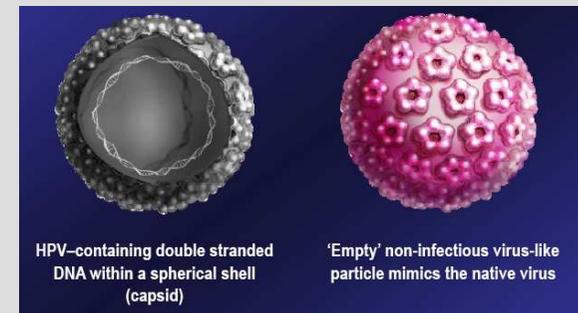
...da Gabutti mod

COMPOSIZIONE DEI VACCINI HPV

particelle simil-virali ("Virus-like Particles", o VLP) + Adjuvanti



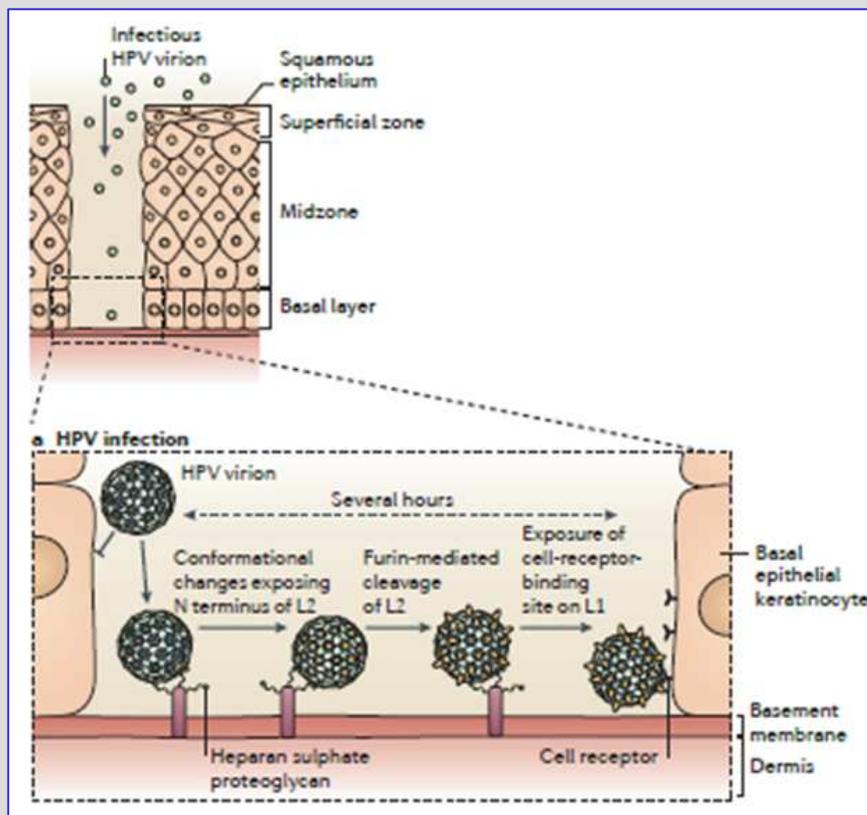
Le proteine L1 si conformano correttamente e si auto-aggregano nelle VLPs quando sono espresse nelle cellule eucariotiche



IL VACCINO E' SICURO

perchè composto dal rivestimento proteico e non dal virus, **NON** causa infezione

COME FUNZIONANO I VACCINI PREVENTIVI CONTRO HPV



...da Schiller JT and Davies P, Nature Reviews 2012, Mod

- L1 ha più alto potere immunogenico con produzione di anticorpi HPV specifici nell'ospite
- La vaccinazione previene l'infezione mediante l'induzione alla produzione di anticorpi neutralizzanti
- Gli anticorpi neutralizzanti si legano a siti presenti sul capside virale e prevengono l'infezione della cellula ospite

VACCINI PREVENTIVI CONTRO HPV



VACCINI IN COMMERCIO

I vaccini anti-HPV attualmente in commercio sono 3 (2-valente, 4-valente e 9-valente), possono essere somministrati a maschi e femmine.

La modalità di somministrazione cambia con l'età

ADIUVANTI

- Aumentano l'efficacia del vaccino
 - *Stimolano il sistema immunitario*
 - *Riducono il numero di dosi da somministrare*
- Prolungano la protezione immunologica
- Riducono la frequenza e gravità di eventi avversi, rilasciando solo lentamente molecole biologicamente attive e presenti nel vaccino

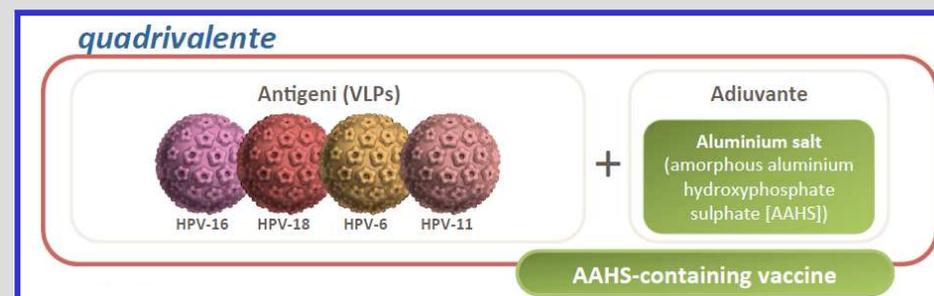
VACCINI PREVENTIVI CONTRO HPV

Cervarix (Glaxo SmithKline)



- Via intra muscolo in 3 dosi (0, 1 e 6 mesi) → ora 2 dosi (0 e 6 mesi)
 - sino ai 14 anni

Gardasil (Sanofi Pasteur MSD/Merck)



- Via intra muscolo in 3 dosi (0, 2 e 6 mesi) → ora 2 dosi (0 e 6 mesi)
 - sino ai 13 anni

VACCINI PREVENTIVI CONTRO HPV

SCOPO

- prevenzione di circa:
 - 70% di tutte le CIN 2/3 e dei casi di cancro cervicale (2vHPV e 4vHPV)
 - 90% di tutti i condilomi (4vHPV)
 - 35-50% circa di tutti i casi di CIN 1
- efficacia del vaccino valutata in clinical trials (fase II e III) coinvolgendo donne tra i 16-26 anni

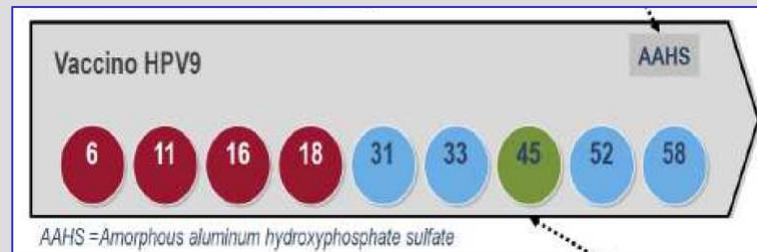
IL VACCINO E' EFFICACE

NELLE DONNE CON INFEZIONE O GIA' TRATTATE

- ❑ La pregressa diagnosi e/o trattamento di una lesione HPV-correlata non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione.
- ❑ Rispondere alle donne nei termini più corretti e scientifici: vaccinarsi non aiuta a guarire/risolvere l'infezione in atto ma protegge da nuove infezioni da parte di ceppi virali inclusi nel vaccino, o può ridurre il rischio di recidiva.

VACCINO NONA VALENTE

- ✓ disponibile in Italia dal 21 febbraio 2017
- ✓ protegge verso 9 tipi di HPV → copertura 90% circa dei tumori



3^a tipo più frequente negli adenocarcinomi

³ The 9-valent vaccine that was recommended by the European Medicines Agency (EMA) in March 2015 for the prevention of diseases caused by nine types of human papillomavirus (HPV) was not considered in the preparation of the present supplement because at the time of writing and editing the Supplements it was not licensed for use in the EU. See accessed 28/05/2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/03/WC500184898.pdf.

The safety of Gardasil 9 was evaluated in more than 23,000 people in seven clinical trials. The assessment also took into account experience from the use of Gardasil, which has been authorised in the EU since 2006. The most commonly reported adverse reactions were injection site pain, swelling, redness, and headaches.

VACCINO NONA VALENTE

HPV4	AAHS* 225µg	6 20µg	11 40µg	16 40µg	18 20µg					
HPV9	AAHS* 500µg	6 30µg	11 40µg	16 60µg	18 40µg	31 20µg	33 20µg	45 20µg	52 20µg	58 20µg

* AAHS =Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate , alluminio idrossifosfato solfato amorfo

- ❖ Autorizzazione all'immissione in commercio dalla Commissione Europea a **giugno 2015** e autorizzazione a **2 dosi per maschi e femmine nel 2016**
- ❖ E' disponibile per l'immunizzazione attiva degli individui **a partire dai 9 anni di età** contro **lesioni precancerose e tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano, e condilomi genitali** causati dai sottotipi di HPV contenuti nella sua formulazione.

Per il vaccino 9-valente l'efficacia di una schedula a 3 dosi contro le infezioni e le lesioni cervicali, vulvari/vaginali sono state dimostrate con follow-up fino a 6 anni.

... da **L.Ferrara, Vaccini HPV: Stato dell'arte in Piemonte, Workshop Regionale 2018, Mod**

VACCINO NONA VALENTE

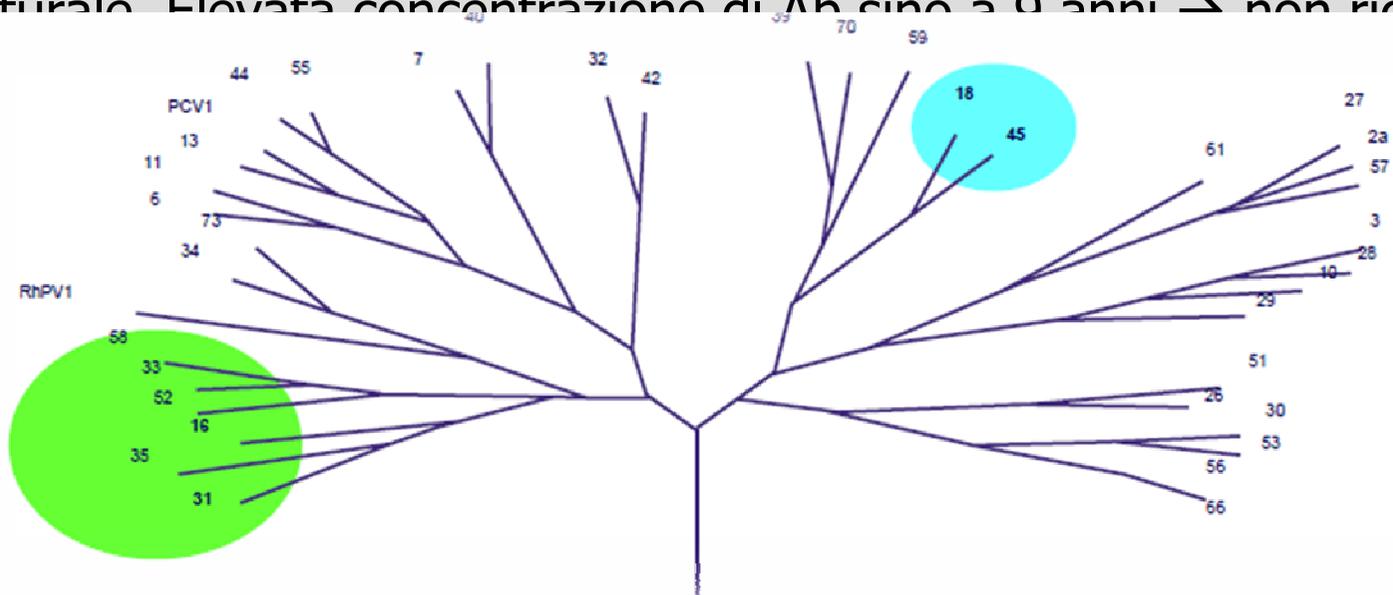
POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Età alla prima somministrazione	Schedula	Note
9-14 anni	2 dosi da 0,5 ml ognuna a distanza di 5-13 mesi	Se la 2° dose di vaccino viene somministrata prima dei 5 mesi dalla 1° dose, deve essere sempre somministrata una 3° dose. HPV9 può essere somministrato secondo un programma a 3 dosi (0, 2, 6 mesi). La 2° dose va somministrata <u>almeno un mese dopo la 1° dose</u> e <u>la 3° dose va somministrata almeno 3 mesi dopo la 2° dose</u> . Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno .
≥ 15 anni	3 dosi da 0,5 ml ognuna (0, 2, 6 mesi)	<u>La 2° dose va somministrata almeno un mese dopo la 1° dose</u> e <u>la 3° dose va somministrata almeno 3 mesi dopo la 2° dose</u> . Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno .

... da L.Ferrara, Vaccini HPV: Stato dell'arte in Piemonte, Workshop Regionale 2018, Mod

RISULTATI SPERIMENTALI

- Buona risposta anticorpale, consistentemente più alta dell'immunità naturale. Elevata concentrazione di Ab sino a 9 anni → non richiamo



IL VACCINO IMMUNIZZA: perchè la copertura al momento dura almeno 20 anni
IL VACCINO PROTEGGE

EVENTI AVVERSI?

EFFETTI COLLATERALI

- Dolore nella zona dell'iniezione
- Febbre, nausea, vertigini, mal di testa e dolori articolari
- Reazioni da ipersensibilità

RARI

GENERALMENTE SONO DI LIEVE ENTITÀ E BREVE DURATA

Drugs (2018) 78:1385–1396
<https://doi.org/10.1007/s40265-018-0975-6>

CURRENT OPINION



Human Papillomavirus Vaccines: Successes and Future Challenges

Samara Perez^{1,2,3} · Gregory D. Zimet⁴ · Ovidiu Tatar² · Nathan W. Stupiansky⁵ · William A. Fisher⁶ · Zeev Rosberger^{1,2,3,7}



An early HPV vaccine-related concern, promoted by the media, involved fear that vaccinated adolescents would engage in risky and/or earlier onset of sexual behavior following HPV vaccination [103], an issue defined as risk

5 Risk Compensation

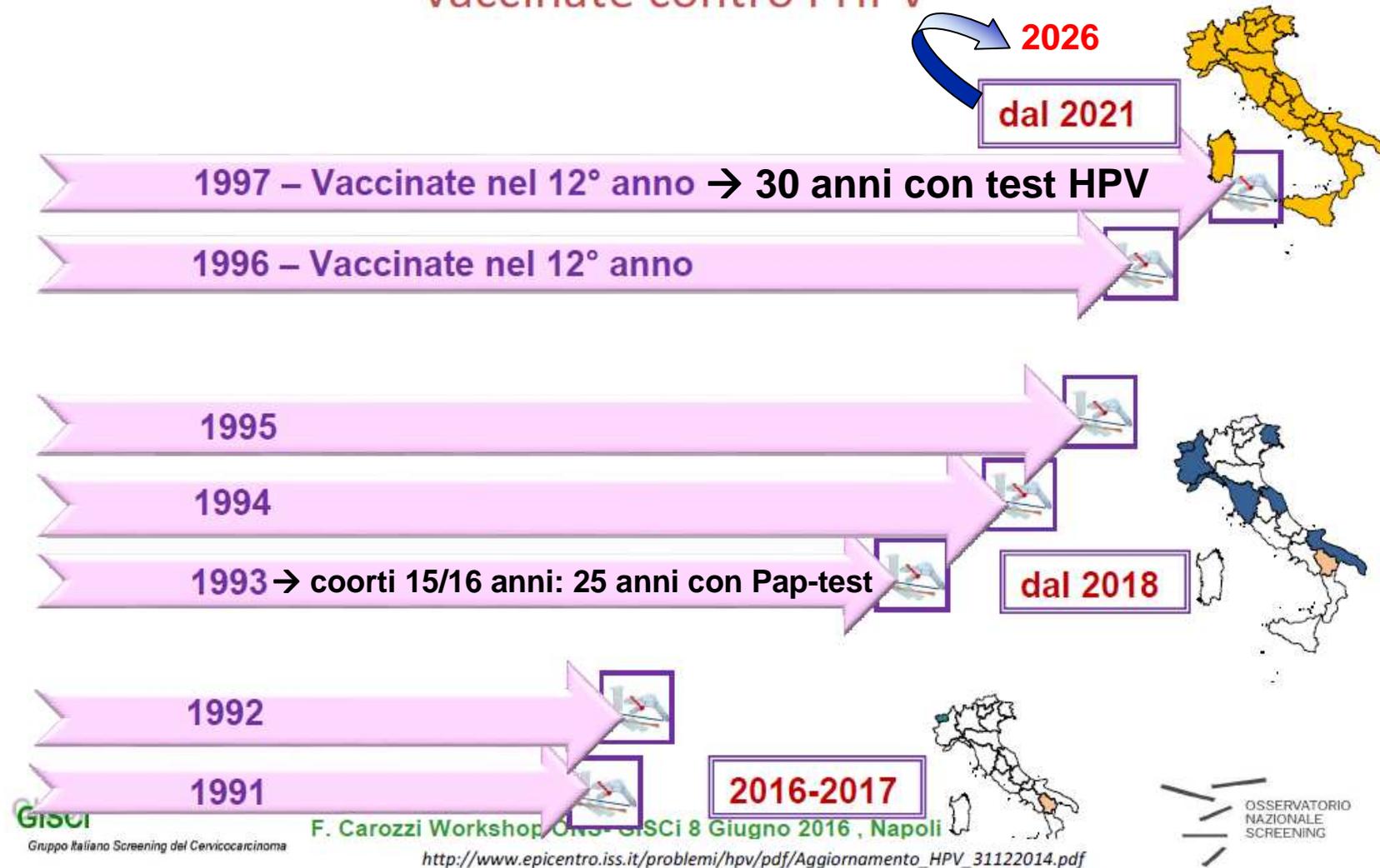
I RISCHI DA EVITARE

- ✓ Falsa sicurezza verso altre infezioni sessualmente trasmesse
- ✓ Effetti del vaccino
- ✓ Effetto terapeutico
- ✓ Minore adesione allo screening → *partecipazione anche se vaccinate*

22 Aprile 2016 è stato pubblicato il Documento finale della Consensus Conference "Definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV"



Raggiungimento dell'età di screening delle coorti vaccinate contro l'HPV



I RISCHI DA EVITARE

- ✓ Falsa sicurezza verso altre infezioni sessualmente trasmesse
- ✓ Effetti del vaccino
- ✓ Effetto terapeutico
- ✓ Minore adesione allo screening → *partecipazione anche se vaccinate*

22 Aprile 2016 è stato pubblicato il Documento finale della Consensus Conference "Definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV"



Migliorare le conoscenze dimostrando:

- Vantaggi della vaccinazione
- Sicurezza ed efficacia a lungo termine

Modificare le errate convinzioni

Rispondere con chiarezza alle domande poste

AGGIORNAMENTO CONTINUO...

PIANO NAZIONALE PREVENZIONE VACCINALE (PNPV) 2017-2019

➤ *Gazzetta Ufficiale del 18 febbraio 2017.*

VACCINO 9-VALENTE

➤ *Gazzetta Ufficiale del 21 febbraio 2017.*

VACCINO HPV INSERITO NEI NUOVI LEA

➤ *Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017*



SCHEMA DELLA VACCINAZIONE

SCHEMA DELLA POPOLAZIONE DA VACCINARE



Coorte primaria
12 anni
Ragazzi e ragazze

Catch up
13-18 anni

Donna
> 18 anni
non trattata

Donna già
trattata per
lesioni HPV

Maschi

Vaccinazione di recupero

*Consigliato anche per gli uomini
che fanno sesso con uomini*

La vaccinazione in età precoce (11 anni), ovvero prima di avere avuto rapporti sessuali, induce una più adeguata produzione di anticorpi in grado di prevenire l'infezione.

...da Quaderno Vaccino HPV

PNPV 2016-2018: calendario vaccinale

Vaccinazione contro i papillomavirus (HPV)

Secondo le indicazioni ministeriali e l'accordo della Conferenza Stato-Regioni, la **vaccinazione HPV è offerta attivamente e gratuitamente** in tutte le Regioni italiane alle **ragazze durante il 12° anno di vita** (s'intende per dodicesimo anno di vita il periodo compreso fra il compimento degli 11 anni e il compimento dei 12 anni), **con possibilità di utilizzo del vaccino dall'età di 9 anni all'età di 45 anni**. In molte Regioni, l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione è stata estesa anche a una o più coorti di età tra i 13 e i 25 anni.

Vaccino bivalente: due dosi (mesi 0, 6) dai 9 ai 14 anni compiuti, tre dosi (a 0, 1 e 6 mesi) per le età pari o superiori a 15 anni

Vaccino quadrivalente: due dosi (mesi 0, 6) dai 9 ai 13 anni di età compiuti, tre dosi (a 0, 2 e 6 mesi) per le età pari o superiori a 14 anni

E' stato recentemente approvato analogo schema di somministrazione (due dosi tra 9 e 14 anni, tre dosi per i soggetti >14 anni a 0, 2 e 6 mesi) per il vaccino nove-valente di prossima disponibilità.

Pertanto, le evidenze riguardo alla diffusione delle patologie HPV correlate maligne e benigne non solo nel sesso femminile, ma anche maschile, insieme alla riduzione dei costi della vaccinazione anti-HPV, rendono ormai raccomandabile una strategia di vaccinazione in età pre-adolescenziale che coinvolga tutti i soggetti, indipendentemente dal sesso. Si raccomanda pertanto di **adottare una strategia di offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'HPV ai maschi nel dodicesimo anno di vita e un simultaneo coinvolgimento di una seconda coorte femminile** (inizialmente con proposta nella fascia di età tra i 15 e i 18 anni, mentre è raccomandata l'offerta alle 25enni nelle Regioni che abbiano già chiuso la vaccinazione della seconda coorte adolescenziale per fusione delle coorti immunizzate). Si ricorda che, tanto più giovani saranno le coorti femminili aggiuntive, tanto maggiore sarà il profilo di impatto positivo dell'intervento.

In accordo con quanto indicato nella bozza di **Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2016-2018** di prossima approvazione, e in considerazione dell'obiettivo di **fornire ad entrambi i sessi 'la massima copertura possibile contro l'HPV per la prevenzione di tutte le patologie HPV correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione'**, si raccomanda di valutare adeguatamente il valore aggiuntivo del vaccino a 9 valenze di prossima disponibilità a fronte dell'impegno di risorse aggiuntive legato alla nuova tecnologia, anche attraverso la predisposizione di report di Health Technology Assessment. Laddove tali valutazioni dimostrino un profilo favorevole, e in considerazione della possibilità che il nuovo vaccino renda realistica in prospettiva, con elevate coperture vaccinali, la virtuale eliminazione delle più temibili patologie HPV correlate in entrambi i sessi, andrà attentamente valutata la raccomandazione di offrire prioritariamente tale vaccino alle categorie target di immunizzazione.

Idealmente, il vaccino dovrebbe essere somministrato prima di qualsiasi esposizione potenziale all'HPV. Tuttavia, anche le donne sessualmente attive possono trarre beneficio dalla vaccinazione; quelle sessualmente attive non infettate con nessuno dei tipi vaccinali avranno pieno beneficio dalla vaccinazione.

PNPV 2017-2019

- Raggiungimento, nelle ragazze nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV $\geq 95\%$;
- Raggiungimento, nei ragazzi nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV $\geq 95\%$, con la gradualità indicata nella soprastante tabella; $\geq 75\%$ nel 2019

Il dodicesimo anno di vita è l'età preferibile per l'offerta attiva della vaccinazione anti-HPV a tutta la popolazione (femmine e maschi). Sulla base delle nuove e importanti evidenze scientifiche, infatti, la sanità pubblica oggi si pone come obiettivo l'immunizzazione di adolescenti di entrambi i sessi, per la massima protezione da tutte le patologie HPV correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione. In funzione dell'età e del vaccino utilizzato, la schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a 0 e 6 mesi (per soggetti fino a 13 o 14 anni), o tre dosi a 0, 1-2 e 6 mesi per i più grandi. L'immunizzazione contro il virus del papilloma umano può essere offerta anche a una coorte supplementare di femmine adolescenti con tre dosi là dove tale opportunità non sia già stata utilizzata nel recente passato.

È opportuna anche la vaccinazione delle donne di 25 anni di età con vaccino anti-HPV, anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la citologia cervicale (Pap-test), oltre alla raccomandazione di utilizzo della vaccinazione secondo gli indirizzi delle Regioni (regime di co-pagamento) per tutte le donne.

"SPOILER": DOMANDE FREQUENTI

POSSO PASSARE DA UN 4vHPV A UNO 9vHPV?

- NO! Non si possono mischiare i due cicli
- Se comincio con 4vHPV devo finire il ciclo
- Voglio vaccinazione 9vHPV → finisco e dopo 1 anno ricomincio il ciclo

LA VACCINAZIONE E' SEMPRE GRATUITA?

- Dopo l'invito, il diritto alla vaccinazione gratuita rimane valido fino a 16, o ai 18 o ai 25 anni, a seconda della Regione
- Per le donne nelle altre fasce di età il vaccino può essere disponibile a un prezzo "agevolato" presso le strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni.
- La fascia d'età e il contributo variano da Regione a Regione.
- Per tutte le altre donne il vaccino è disponibile per l'acquisto in farmacia con prescrizione medica.

TAKE HOME MESSAGES

*Il vaccino anti HPV è
SICURO*

*Il vaccino anti HPV è
EFFICACE*

*Il vaccino anti HPV
PROTEGGE DAI
TUMORI*

GRAZIE !!!

*Il vaccino anti HPV da
IMMUNIZZAZIONE*

*Il vaccino anti HPV
HA POCHI EFFETTI
COLLATERALI*