

Programma regionale di screening per il cervicocarcinoma
Prevenzione Serena – Workshop 2018

VACCINI HPV: STATO DELL'ARTE IN PIEMONTE

LORENZA FERRARA



Servizio di riferimento Regionale di Epidemiologia per la sorveglianza,
la prevenzione e il controllo delle **Malattie infettive**

HPV (Human Papillomavirus)

E' stato classificato nel Rapporto dell'American Association for Cancer Research (AACR) 2016 come il secondo agente responsabile di cancro nel mondo

E' un virus estremamente diffuso, con tropismo spiccato per le mucose e causa non solo di cancro della cervice, ma di numerosi altri cancri genitali e orali di maschio e femmina

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato 13 tipi di HPV come agenti cancerogeni umani:

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66

HPV (Human Papillomavirus)

Secondo quanto indicato dal **Report AACR del 2018**, quasi tutti i casi di cancro cervicale potrebbero essere prevenuti dalla vaccinazione HPV, ma la maggior parte degli adolescenti americani non ha ricevuto le dosi raccomandate di vaccino;

E sempre negli USA, sono stati diagnosticati annualmente (dal 2008 al 2012) una media di 38.793 casi di cancro HPV-correlati.

Le ricerche suggeriscono che la vaccinazione HPV potrebbe prevenire quasi tutti i casi di cancro cervicale e molti dei casi di cancro orale e anale. Tuttavia, nel 2016, meno del 50% degli adolescenti tra 13-17 anni era in regola con il ciclo vaccinale raccomandato.

In Italia è stato stimato che tra i tumori causati da agenti infettivi, il Papillomavirus sia causa del 20%

Le infezioni persistenti da HPV sono state riconosciute come responsabili di tutti i casi di tumore cervicale e con un ruolo causale per i tumori di vulva, vagina, pene, ano, cavità orale e orofaringe. Inoltre HPV è stato associato ai tumori della laringe.



Stima del numero di casi incidenti in Italia nel 2017 per i quali è documentato un ruolo eziologico delle infezioni persistenti da HPV. Per le sedi tumorali è presentata anche la **sopravvivenza relativa a 5 anni**.

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	



Strategia vaccinale contro l'HPV in Italia

Intesa Stato-Regioni 20/12/2007:

- prevede **l'offerta attiva e gratuita alle bambine nel 12° anno di età** (dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni) sul territorio nazionale (target primario)
- lascia alle Regioni/PA l'opportunità di considerare l'**estensione dell'offerta attiva a ragazze in altre fasce d'età** (18 o 25 anni)
- obiettivo di copertura nel target primario: 95% per 3 dosi di vaccino entro 5 anni dall'avvio dell'offerta

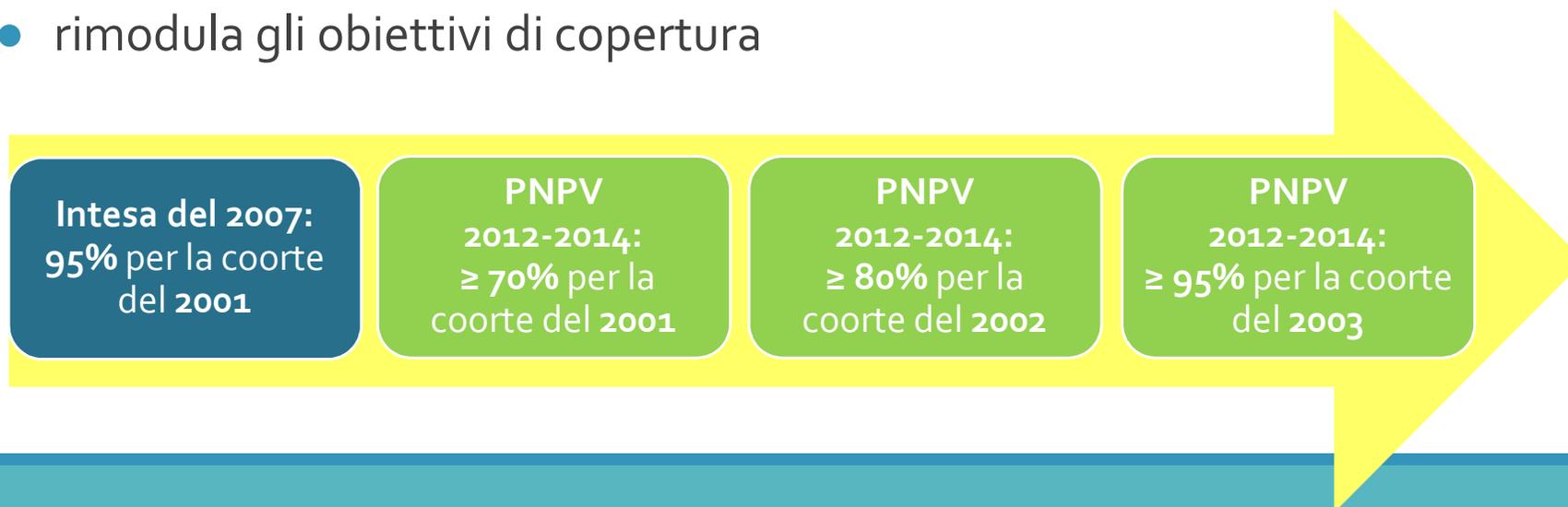
Scelta del target primario

- Rivolgersi a ragazze che non hanno iniziato l'attività sessuale, garantendo la massima efficacia della vaccinazione
- Indurre la migliore risposta immunitaria al vaccino
- Rivolgersi a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo facilitando l'offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale
- Facilitare la comunicazione con le famiglie

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014

Il Piano Nazionale Prevenzione Nazionale 2012-2014:

- conferma la strategia vaccinale dell'Intesa 2007 (offerta attiva e gratuita alle ragazze nel 12° anno di vita)
- inserisce la vaccinazione contro l'HPV nei Livelli Essenziali di Assistenza
- rimodula gli obiettivi di copertura



Raccomandazioni OMS

- Dopo revisione delle evidenze disponibili sui 2 vaccini disponibili, SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) raccomanda una **schedula a 2 dosi** nelle ragazze prima dei 15 anni di età.
- L'intervallo minimo tra le due dosi raccomandato è **6 mesi**.
- La lettera circolare del Ministero della Salute del **24/04/2014** aggiorna la schedula vaccinale per HPV

Vantaggi di una schedula a due dosi

- Miglioramento della compliance alla vaccinazione
 - minori disagi per i ragazzi e per la famiglia (dolore dell'iniezione, stress, problemi organizzativi)
- Migliore organizzazione delle sedute vaccinali
 - maggior rispetto delle scadenze, riduzione della possibilità di errore
- Riduzione dei costi
 - minori costi per il vaccino e il personale (acquisto, distribuzione, invito, somministrazione)



Incremento della copertura vaccinale

Vaccini disponibili e indicazioni nel 2007

BIVALENTE

- HPV 16/18
- **9-14 anni:** due dosi a 0 – 6 mesi
- Dai 15 anni: tre dosi 0-1-6 mesi
- Settembre 2006

QUADRIVALENTE

- HPV 16/18/6/11
- **9-13 anni:** due dosi a 0 – 6 mesi
- Dai 14 anni: tre dosi 0-2-6 mesi
- Settembre 2007

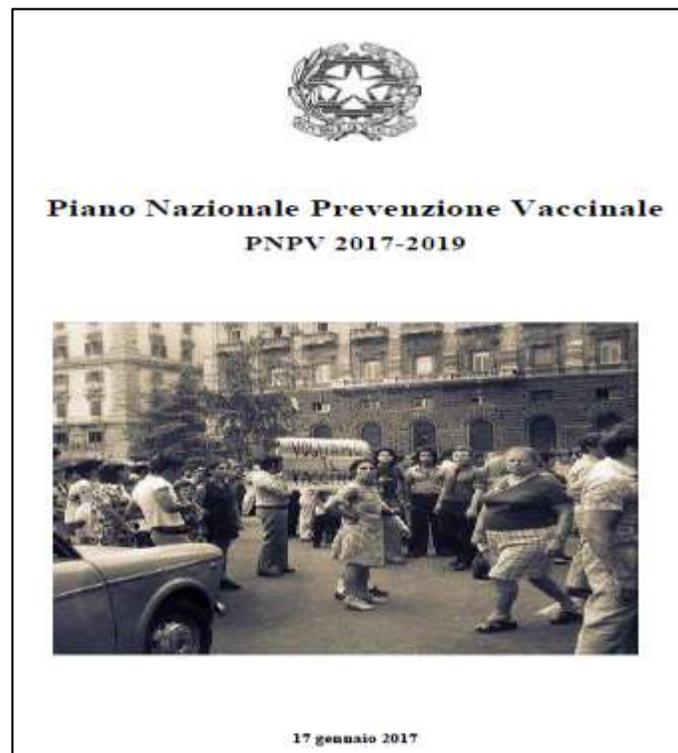
Indicazioni terapeutiche

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 HPV 16 e 18 (responsabili del 70% dei tumori collo utero)
- delle lesioni anali precancerose e del cancro anale correlati a 16 e 18 in entrambi i sessi

Il vaccino quadrivalente è indicato anche per la prevenzione di HPV 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi acuminati

PNPV 2017-2019 (17.01.2017)



Calendario Vaccinale

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese 15° mese	⇨	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B			Ep B					3 Dosi: <i>Pre Esposizione</i> (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: <i>Post Esposizione</i> (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o <i>Pre Esposizione imminente</i> (0, 1, 2, 12)			
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	PCV ^{MM}			PCV/PPSV (vedi note)			PCV+PPSV	
MPRV							MPRV			MPRV					
MPR							oppure MPR +			oppure MPR +	MPR + V [^]	2 dosi MPR***** + V [^] (0-4/8 settimane)			
Varicella							V			V					
Meningococco C/ACWY							Men C				MenACWY coniugato				
Meningococco B [^]		Men B	Men B		Men B		Men B								
HPV											HPV [°] : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				
Influenza							Influenza ^{°°}				Influenza ^{°°}		1 dose all'anno		
Herpes Zoster														1 dose#	
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A								EpA###			EpA###	2 dosi (0-6-12 mesi)			

PNPV 2017-2019

Il **dodicesimo anno** di vita e 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, 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 2 dosi o 3 dosi.

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.

Obiettivi dei nuovi LEA

Fascia d'età	Vaccinazioni	Obiettivo di Copertura Vaccinale			
		2017	2018	2019	2020
I anno di vita	Meningococco B	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
	Rotavirus	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%
II anno di vita	Varicella (1° dose)	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
5-6 anni di età	Varicella (2° dose)	-	-	-	-
Adolescenti	HPV nei maschi 11enni	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%
	IPV	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 90%
	Meningococco tetravalente ACWY135	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%	75%
	Zoster	-	20%	35%	50%

PNPV 2017-2019

Le Regioni, le Province Autonome e il Ministero della Salute concordano in un **inserimento progressivo e graduale dei nuovi vaccini nei calendari regionali**. Ciò al fine di garantire un'offerta vaccinale uniforme su tutto il territorio nazionale e soprattutto agevolare i Servizi Vaccinali delle ASL che altrimenti sarebbero congestionati dalle numerose sedute vaccinali aggiuntive che il nuovo calendario vaccinale indica.

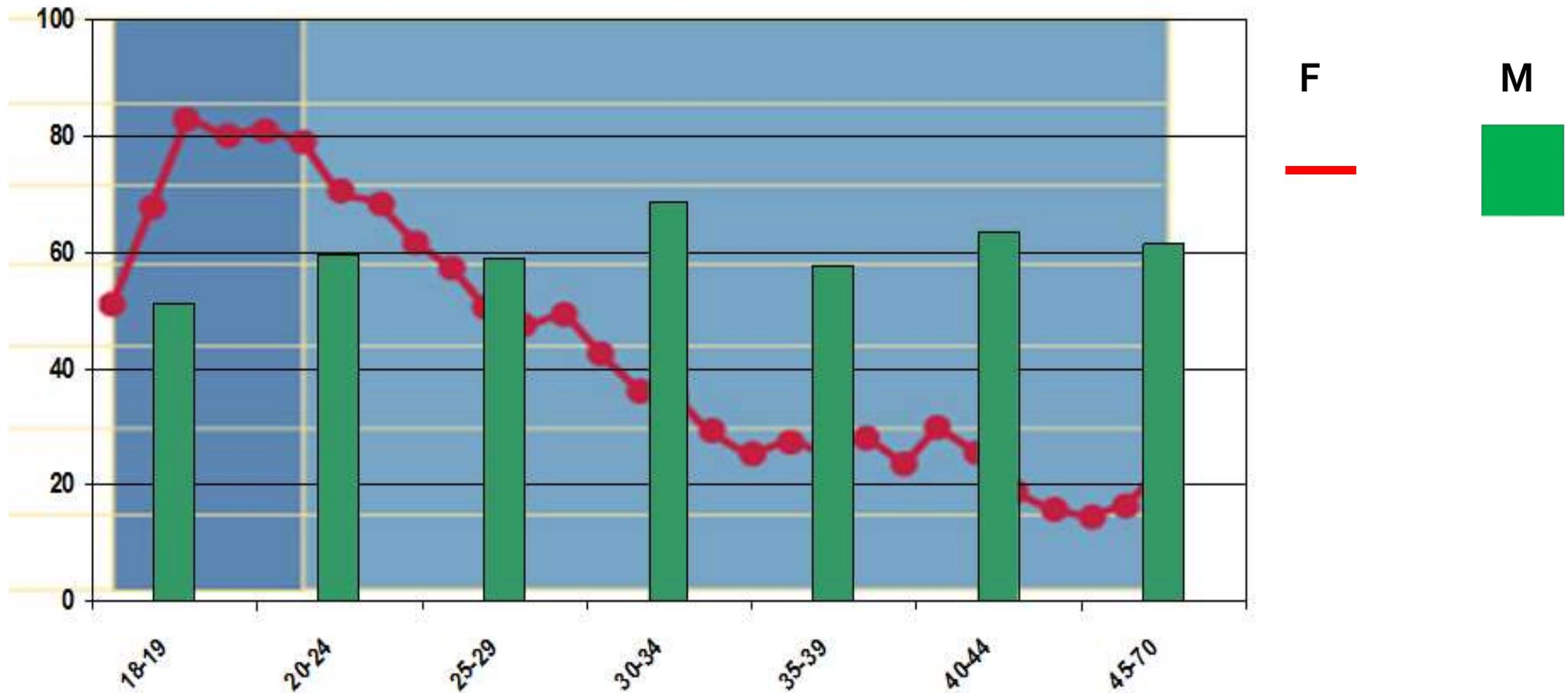
Entro l'anno 2018 tutte le nuove vaccinazioni contenute nel PNPV 2017-2019 dovranno essere inserite nei calendari regionali.

Anno 2018: Introduzione della **vaccinazione anti-HPV** anche nel maschio a partire dalla **coorte dei nati nel 2006**. Il ciclo vaccinale è composto da 2 dosi a 0 e 6 mesi.

Vaccinazione universale: razionale

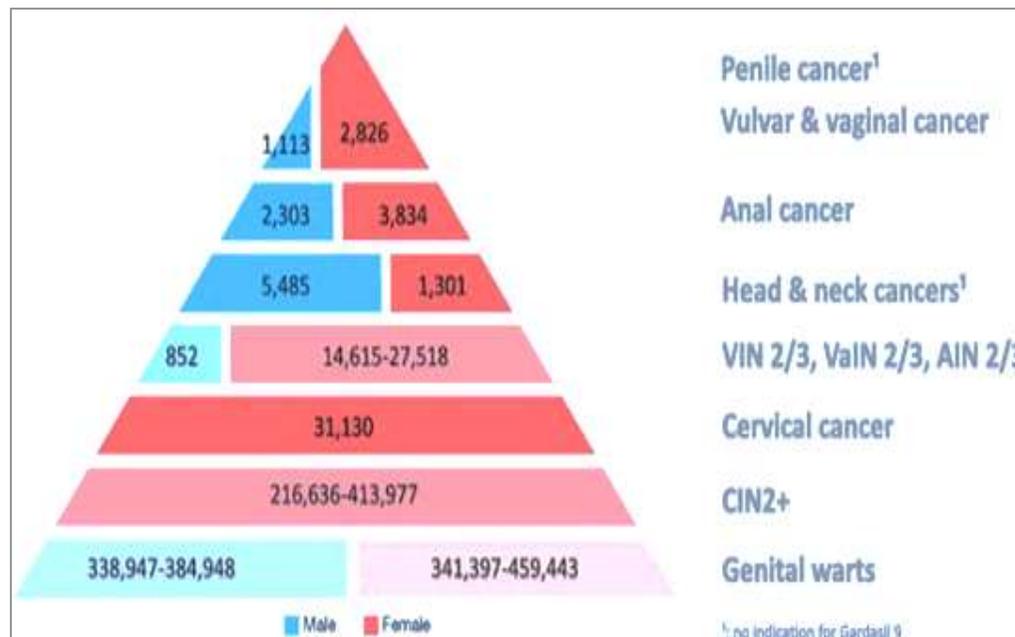
- Prevenzione delle lesioni ano-genitali e neoplasie maschili correlate all'HPV (ano, pene, oro-faringe)
- Contributo allo sviluppo dell'immunità di gregge, attraverso la diminuzione della circolazione del virus
- Immunizzazione dei maschi omosessuali che rappresentano un gruppo a maggior rischio
- Equità tra i due sessi
- Potenziale migliore accettazione di un programma universale

Prevalenza dell'infezione dell'HPV



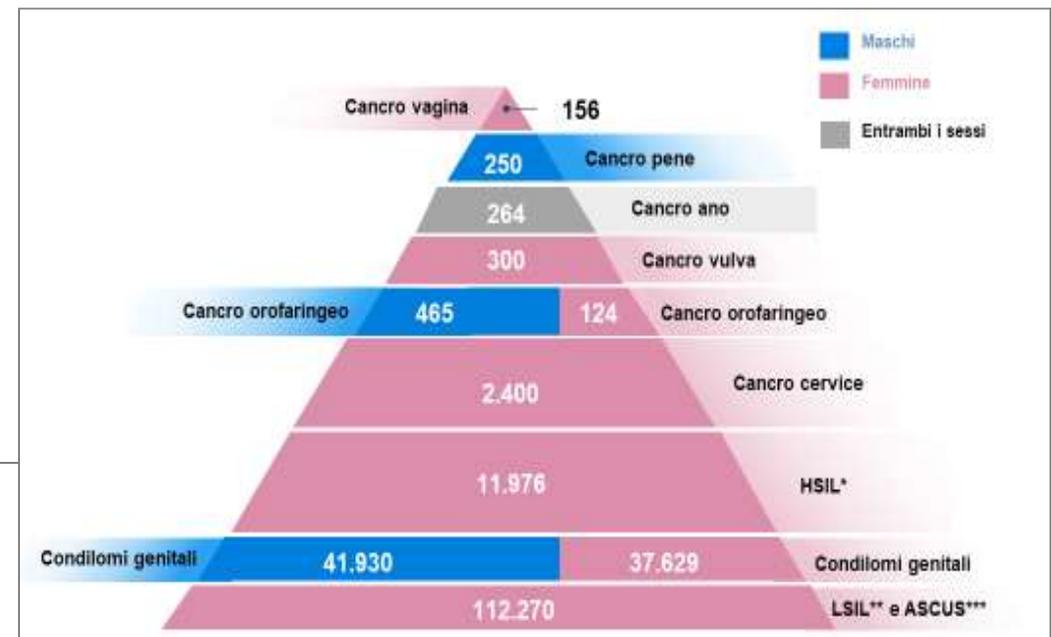
Burden di patologie HPV-correlate in Europa ed in Italia

Nuovi casi per anno di patologie HPV-correlate in Europa



Fonte dati: Cancer Incidence In Five Continents (CI5) Volume X (database disponibile sul sito dell'International Agency for Research on Cancer, IARC): raccolta mondiale di dati ottenuti da registri nazionali/regionali. Inclusi dati di 32 paesi europei.

Nuovi casi per anno di patologie HPV-correlate in Italia ^{2, 3}



*HSIL: lesione intraepiteliale squamosa di alto grado. **LSIL: lesione intraepiteliale squamosa di basso grado. ***ASCUS: cellule squamose atipiche di significato non determinato

Costo della malattia in assenza di vaccinazione e riduzione annua dei costi diretti stimati per la malattia

Costo della malattia:

La spesa complessiva delle patologie HPV-correlate sostenuta dal SSN ammonta a circa € 528 milioni. Di questi, circa il 40% sono attribuibili a patologie nell'uomo (€ 211 milioni) [Baio et al, 2012]

Costi evitati:

Un recente modello di valutazione economica sviluppato in collaborazione tra UCL, Università di Roma "Tor Vergata" e Kingston University stima una riduzione degli eventi HPV sul maschio grazie ad una vaccinazione universale pari al 64% degli eventi HPV-correlati nei maschi [Haeussler et al, 2015, Audisio et al, 2015]

Costo della malattia in assenza di vaccinazione e riduzione annua dei costi diretti stimati per la malattia

Costi risparmiati per i casi evitati

211 milioni spesi per patologie HPV nell'uomo, di cui il 64% prevenibile dalla vaccinazione per un risparmio complessivo di 71 milioni di euro l'anno

Riduzione anno costi diretti stimati

€ 71.000.000

Classifica dei 7 tipi di HPV responsabili di diversi tumori HPV-correlati: non solo HPV 16 e 18

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)

Il vaccino anti-HPV 9-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.

^Data Approvazione EMA: 23/07/2015.

^DETERMINA n. 251/2017 del 16 febbraio 2017 - Classificazione del medicinale per uso umano Gardasil 9 .
Gardasil 9 – RCP ultimo approvato.

Posologia e modo di somministrazione

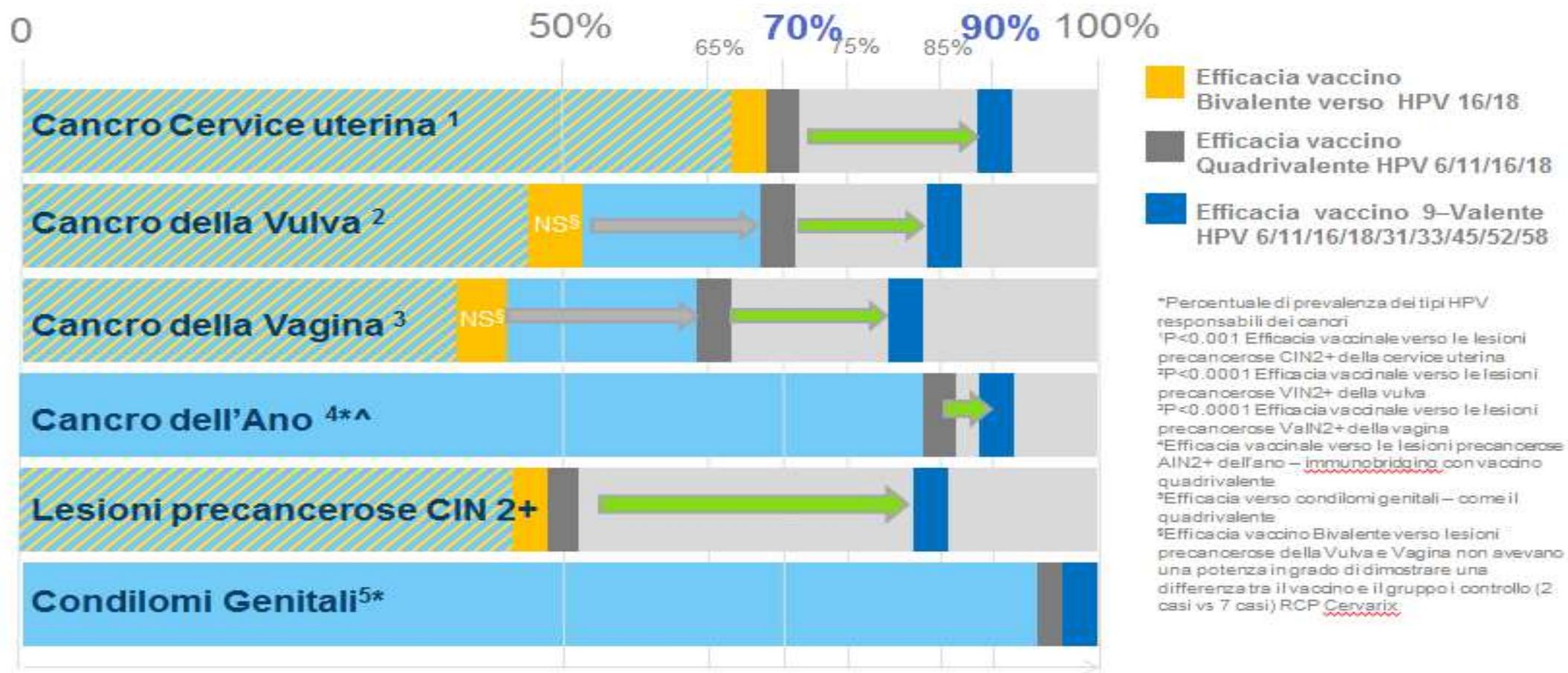
Età alla prima somministrazione	Schedula	Note
9-14 anni	2 dosi da 0,5 ml ognuna a distanza di 5-13 mesi	<p>Se la 2° dose di vaccino viene somministrata prima dei 5 mesi dalla 1° dose, deve essere sempre somministrata una 3° dose.</p> <p>HPV9 può essere somministrato secondo un programma a 3 dosi (0,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

Studi epidemiologici suggeriscono che **il vaccino anti-HPV 9-valente può proteggere contro i tipi di HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58 responsabili di circa**

- **il 90% dei cancri del collo dell'utero**
- più del 95% degli adenocarcinomi in situ (AIS)
- il 75-85% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3)
- **l'85-90% dei cancri della vulva correlati ad HPV**
- il 90-95% delle neoplasie vulvari intraepiteliali di alto grado correlate ad HPV (VIN 2/3)
- **l'80-85% dei cancri vaginali correlati ad HPV**
- il 75-85% delle neoplasie vaginali intraepiteliali di alto grado (VaIN 2/3) correlate all'HPV
- **il 90-95% dei cancri anali correlati ad HPV**
- l'85-90% delle neoplasie intraepiteliali anali (AIN 2/3) di alto grado correlate all'HPV
- **il 90% dei condilomi genitali**

Un significativo incremento di efficacia rispetto agli altri vaccini anti-HPV consente di evitare un numero molto più elevato di eventi HPV correlati

Potenziale percentuale delle patologie prevenute causate da HPV con riferimento ai vaccini in commercio



*^ L'indicazione per il cancro anale è stata inserita anche nel RCP del vaccino bivalente successivamente alla data di pubblicazione del lavoro di Zuccotti et al. 2015. Deve assumersi un potenziale di prevenzione sovrapponibile a quello del vaccino quadrivalente

Zuccotti et al. RIAP 2015.

PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO

L'efficacia e/o l'immunogenicità del vaccino 9-valente sono state valutate in otto studi clinici. ¹⁻¹¹

PROTOCOLLO	OBIETTIVI	POPOLAZIONE
 001	Immunogenicità non inferiore contro i tipi di HPV 6, 11, 16, 18 e efficacia contro i tipi 31, 33, 45, 52 e 58 in confronto a qHPV in donne di età 16-26 anni	N= 14.204: 7.099 hanno ricevuto gvHPV e 7.105 hanno ricevuto qHPV
 002	Immunogenicità non inferiore di gvHPV in ragazze e ragazzi di età 9-15 anni vs donne di età 16-26 anni	N=3.066: 1.932 ragazze, 666 ragazzi e 468 donne hanno ricevuto gvHPV
003	Immunogenicità non inferiore di gvHPV in uomini di età 16-26 anni vs donne di età 16-26 anni	N=2.515: 1.103 eterosessuali, 313 omosessuali e 1.099 donne hanno ricevuto gvHPV
006	Somministrazione di gvHPV in ragazze e donne di età 12-26 anni precedentemente vaccinate con qHPV	N=921: 615 hanno ricevuto gvHPV e 306 hanno ricevuto placebo
005 e 007	Co-somministrazione di gvHPV con vaccini raccomandati di routine in ragazze e ragazzi di età 11-15 anni	N=2.295: 1.147 ragazzi e ragazze nel gruppo concomitante e 1.148 nel gruppo non concomitante
009	Immunogenicità di gvHPV in ragazze di età 9-15 anni	N=600: 300 hanno ricevuto gvHPV e 300 hanno ricevuto qHPV
 010	Immunogenicità non inferiore di due dosi di gvHPV in ragazze e ragazzi di età 9-14 anni e di 3 dosi di gvHPV in ragazze di età 9-14 anni vs 3 dosi in donne di età 16-26 anni	N=1.518: 753 ragazze, 451 ragazzi e 314 donne
020	Valutazione immunogenicità di gvHPV in uomini di età 16-26 anni	N=500: 249 hanno ricevuto gvHPV e 251 hanno ricevuto qHPV

1. Gardasil 9 – RCP ultimo approvato. 2. Joura EA et al. N Engl J Med. 2015. 3. Van Damme P et al. Pediatrics. 2015. 4. Vesikari T et al. Pediatr Infect Dis J 2015. 5. Schilling et al. Pediatrics. 2015. 6. Kosalaraksa P et al. Pediatr Infect Dis J 2015. 7. Garland S.M. et al. Vaccine 2015. 8. Castellsague, X et al. Vaccine 2015. 9. Van Damme P, et al. Vaccine 2016. 10. Iversen OE, et al. JAMA. 2016. 11. Lopalco PL. Drug Des Devel Ther. 2016.

EFFICACIA contro **L'INFEZIONE PERSISTENTE E LE MALATTIE** correlate ai **TIPI 31, 33, 45, 52, 58** confermata **A 6 ANNI** in donne di età **16-26 anni** (Protocollo 001, PPE°)



Endpoint	Vaccino 9-valente (N 7.099)*		Vaccino quadrivalente (N 7.105)*		Risk Reduction %	IC95%
	n/totale n †	Casi per 10.000 anni persona	n/totale n †	Casi per 10.000 anni persona		
Malattia cervicale, vulvare, vaginale di alto grado	1/6.016	0,5	38/6.017	19	97,4	85-99,9
Malattia cervicale di alto grado (CIN2/3, AIS, tumore)	1/5.949	0,5	35/5.943	18,1	97,1	83,5-99,9
Infezione persistente a 6 mesi	41/5.941	21,5	946/5.955	538,8	96	94,6-97,1
Infezione persistente a 12 mesi	23/5.941	12,1	657/5.955	366,2	96,7	95,1-97,9
CIN3, AIS, tumore della cervice	0/5.949	0	7/5.943	3,6	100	39,4-100
ASC-US HR+	16/5.883	8,5	283/5.882	152,1	94,4	91-96,7
Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado§	1/5.883	0,5	21/5.882	11,1	95,2	73,9-99,8
Biopsia cervicale	6/6.013	3	253/6.014	128,7	97,7	95,1-99
Terapia cervicale definitiva	4/6.013	2	41/6.014	20,6	90,2	75- 96,8
Procedure genitali esterne	2/6.009	1	26/6.012	13	92,3	72,4-98,7

Modificata da 1.

°La popolazione PPE include soggetti che hanno ricevuto tutte e 3 le dosi di vaccino entro 1 anno, erano sieronegativi al giorno 1 e PCR negativi dal giorno 1 al mese 7 per il tipo di HPV analizzato, senza violazioni al protocollo che potevano influenzare la valutazione dell'efficacia.

* Include soggetti che hanno ricevuto almeno 1 dose del vaccino in studio.

† Numero di partecipanti con un endpoint tra quelli eleggibili per l'analisi PPE e con almeno una visita di follow up con dati valutabili per lo specifico endpoint.

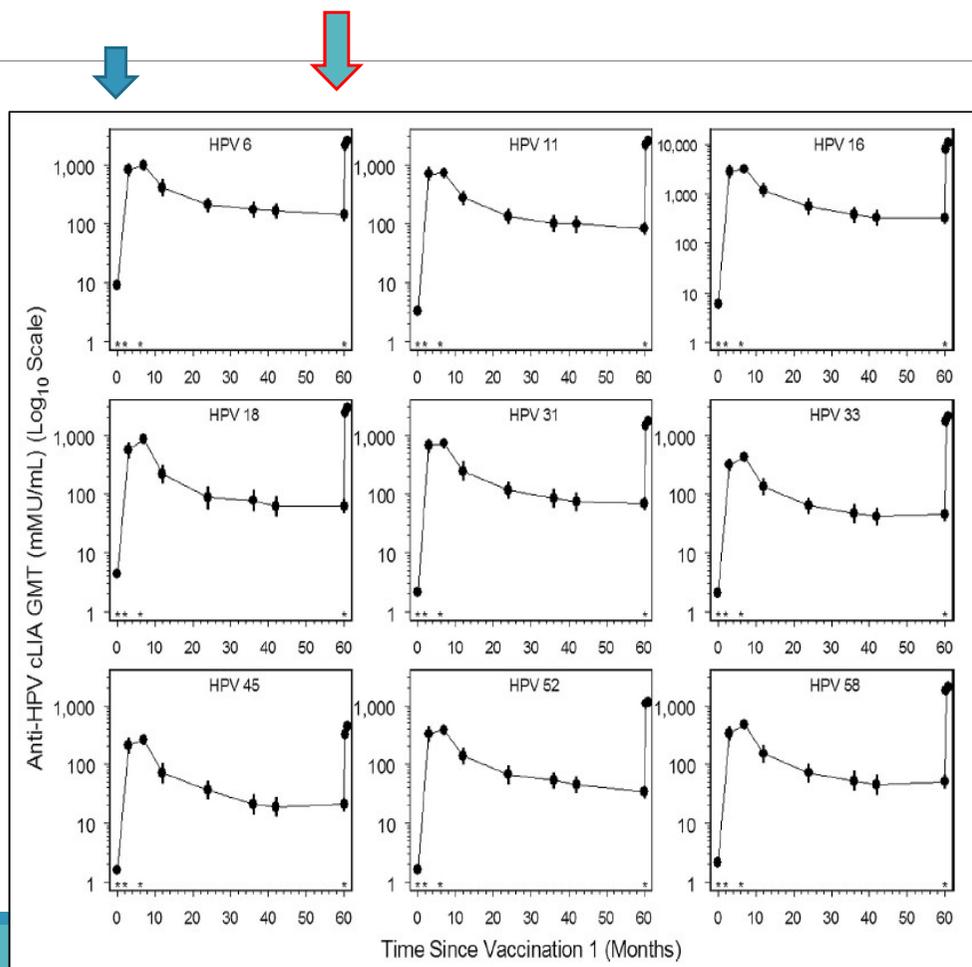
ASC-US= cellule squamose atipiche di significato non determinato. HR, High Risk.

§ Include lesioni intraepiteliali squamose di alto grado, cellule squamose atipiche (non esclude lesioni intraepiteliali squamose di alto grado), cellule ghiandolari atipiche, adenocarcinoma, carcinoma squamocellulare.

Persistenza anticorpale ed evidenza di memoria immunitaria a 5 anni dalla somministrazione di HPV9 (studio di estensione del protocollo 001)

Risposta immunitaria dopo una schedula a 3 dosi (0, 2, 6 mesi) e dopo la 4^o dose al mese 60 (somministrazioni indicate dagli asterischi).

- I GMT (media geometrica dei titoli degli anticorpi) raggiungono un picco dopo la 3^o dose, diminuiscono dal mese 7 al mese 36, fino a raggiungere un plateau.
- La somministrazione di una 4^o dose al mese 60 elicitava un rapido aumento dei GMT per tutti i 9 tipi di HPV, con valori più alti (fino a 4 volte >) rispetto a quelli misurati al mese 7 (1 mese dopo la 3^o dose).



LTFU

DURATA DELLA PROTEZIONE

Per quanto riguarda il vaccino quadrivalente (scheda a 3 dosi) non sono stati evidenziati nuovi casi di patologia cervicale/genitale associate ai tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 nei soggetti vaccinati nei 10 anni di follow-up.

Per quanto riguarda il vaccino bivalente (scheda a 3 dosi) sono state dimostrate immunogenicità e efficacia contro le infezioni e le lesioni cervicali associate ai tipi di HPV 16 e 18 con follow-up di 8,4 e 9,4 anni.

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

Non è ancora noto se una dose booster sarà necessaria diversi anni dopo l'immunizzazione primaria

Eventi Avversi

La somministrazione de vaccini HPV è generalmente ben tollerata.

Le più comuni reazioni avverse, di intensità da lieve a moderata, sono:

- Dolore, gonfiore, eritema nel sito di iniezione,
- Piressia,
- Cefalea
- Vertigini
- Mialgia, artralgia
- Sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, dolori addominali).
- Dai dati di sorveglianza post-marketing risultano (come per altri vaccini) casi di sincope post-vaccinazione
- Non ci sono evidenze di un aumentato rischio per Sindrome di Guillain-Barré

HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

In data 12/01/2016 la Commissione Europea si è espressa in merito alla procedura di *Referral* di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio circa la **non-correlazione tra l'uso dei vaccini anti-HPV e l'insorgenza di due sindromi note come sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) e sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS).**

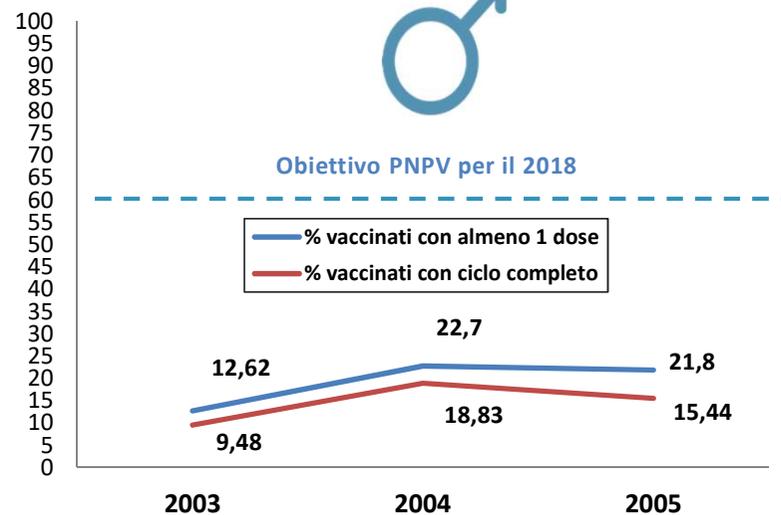
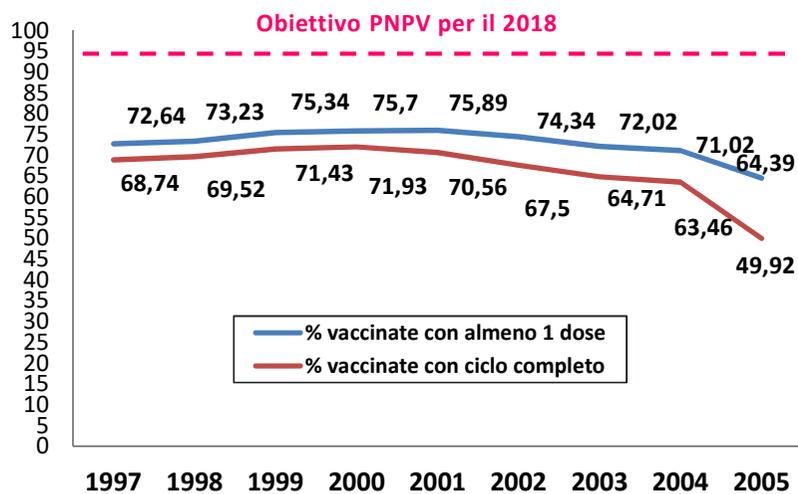
“....CRPS is a chronic pain syndrome affecting a limb, while POTS is a condition where the heart rate increases abnormally on sitting or standing up, together with symptoms such as dizziness, fainting and weakness, as well as headache, aches and pains, nausea and fatigue. In some patients they can severely affect the quality of life. The syndromes are recognised to occur in the general population, including adolescents, regardless of vaccination....”

Benché difficili da diagnosticare, non ci sono evidenze che queste due sindromi possano essere considerate come un effetto diretto della vaccinazione HPV

HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. EMA/788882/2015

COPERTURE VACCINALI

ITALIA. Coperture vaccinali per HPV al 31/12/2017



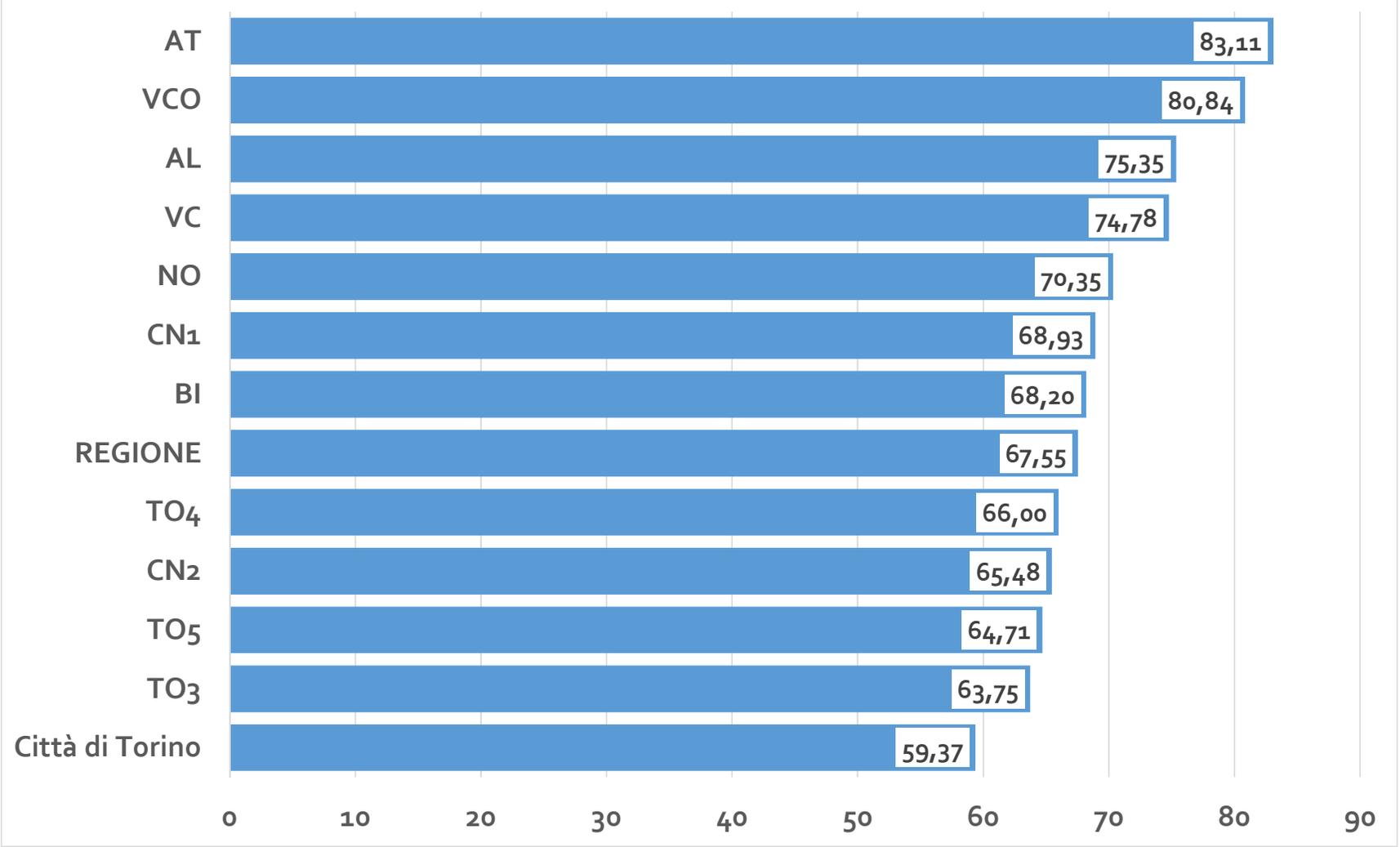
ITALIA. Coperture vaccinali per HPV al 31/12/2017

- Valore di **copertura vaccinale media** per HPV nelle ragazze è **più basso**, come prevedibile, **nell'ultima coorte (2005)**, target primario dell'intervento vaccinale, rispetto alle coorti precedenti in cui prosegue l'attività di recupero
- I dati relativi alle **coorti più vecchie (1997-2001)**, per le quali l'offerta vaccinale si mantiene gratuita in quasi tutte le Regioni fino al compimento del diciottesimo anno, si attestano su una copertura del **73-76% per almeno una dose di vaccino** e del **69-72% per ciclo completo**; circa il **4%** delle ragazze di ogni coorte **ha iniziato ma non completato il ciclo vaccinale**.
- **Ampia variabilità** delle coperture vaccinali (ciclo completo) tra le Regioni/PP.AA. per tutte le coorti.
- La copertura vaccinale media per HPV nelle ragazze è discreta se si confrontano i dati con altre nazioni europee, ma ben al di sotto della soglia ottimale prevista dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (95%).

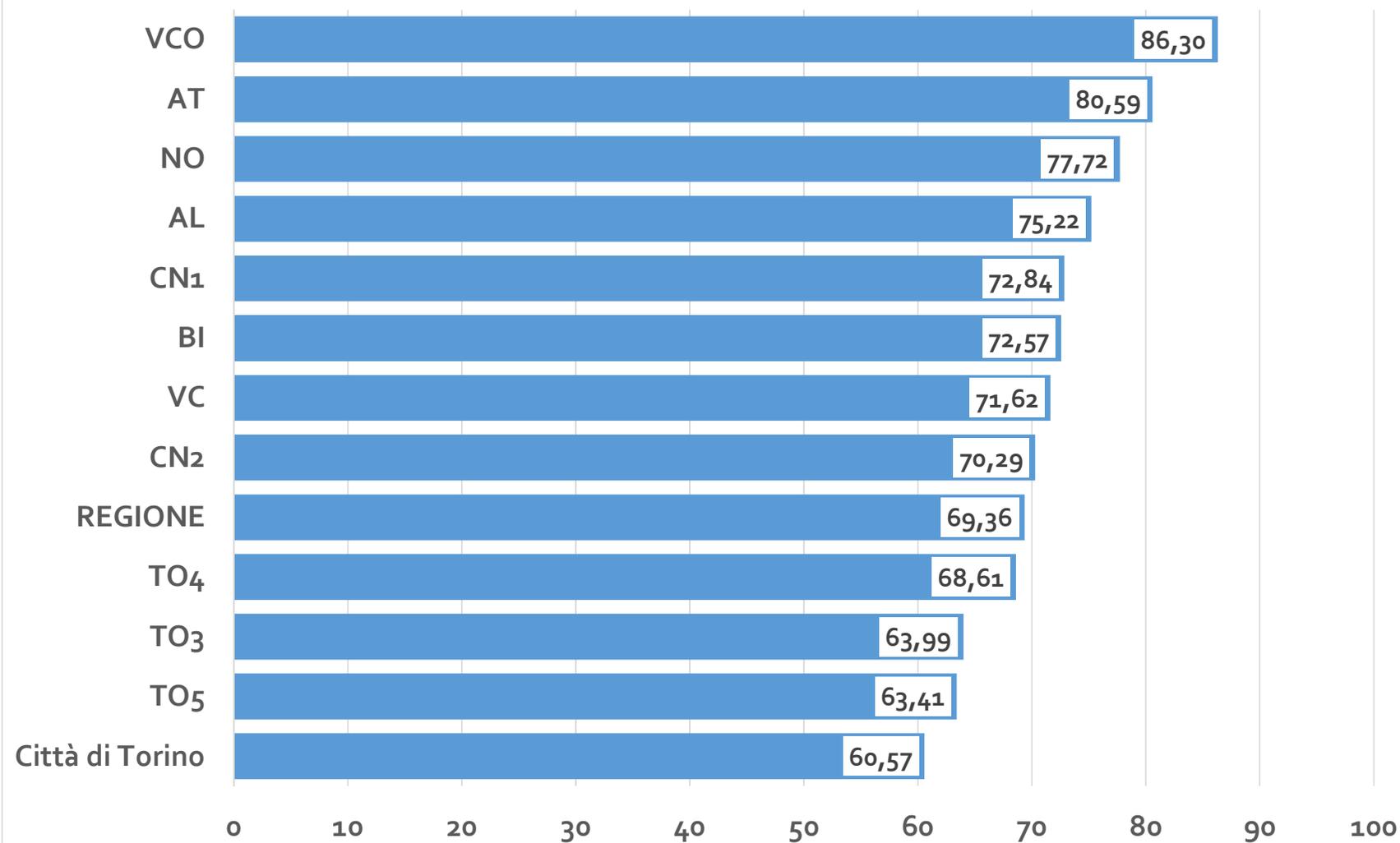
Regione	COORTE 2004		COORTE 2005	
	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Piemonte	73,74	69,36	74,16	67,55
Valle d'Aosta	76,96	72,70	72,65	54,71
Lombardia	80,05	75,07	75,97	55,69
Prov. Aut. Bolzano	41,79	35,44	40,59	30,49
Prv. Aut. Trento	67,47	63,23	66,82	62,49
Veneto	77,57	73,33	69,81	48,89
Friuli-Venezia Giulia	69,30	64,57	56,13	41,71
Liguria	69,47	61,21	63,52	50,44
Emilia-Romagna	78,97	75,29	78,23	71,01
Toscana	82,52	75,26	73,09	57,92
Umbria	82,04	78,93	81,11	75,54
Marche	66,66	61,34	62,92	52,12
Lazio	64,28	55,19	51,27	34,11
Abruzzo	68,97	59,76	63,16	51,05
Molise	74,09	64,49	76,00	63,72
Campania	59,50	51,86	54,65	43,30
Puglia	77,09	69,53	71,44	60,25
Basilicata	76,80	66,64	68,49	52,03
Calabria	63,51	57,05	51,65	40,94
Sicilia	56,24	36,24	41,49	23,28
Sardegna	67,56	55,16	52,06	36,83
Italia	71,02	63,46	64,39	49,92

Regione	COORTE 1999		COORTE 2000	
	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Piemonte	72,56	68,23	74,49	70,08
Valle d'Aosta	77,10	72,20	77,49	72,95
Lombardia	75,99	73,54	76,93	75,52
Prov. Aut. Bolzano	n.d.	n.d.	41,93	34,81
Prv. Aut. Trento	67,27	62,31	67,12	61,78
Veneto	81,15	78,99	82,74	80,06
Friuli-Venezia Giulia	72,49	70,06	74,12	70,35
Liguria	75,80	71,76	74,07	69,08
Emilia-Romagna	80,70	78,34	82,29	79,15
Toscana	85,48	83,31	86,66	84,43
Umbria	82,48	81,89	84,76	83,78
Marche	76,51	73,85	78,01	74,35
Lazio	73,29	69,31	74,98	70,47
Abruzzo	77,79	74,09	76,30	73,59
Molise	72,12	66,89	86,17	80,73
Campania	62,01	57,89	64,19	58,53
Puglia	82,68	78,05	83,72	80,35
Basilicata	85,25	81,49	82,96	80,26
Calabria	71,66	67,10	70,95	66,13
Sicilia	71,70	64,72	66,61	61,80
Sardegna	86,76	76,77	86,20	75,42
Italia	75,34	71,43	75,70	71,93

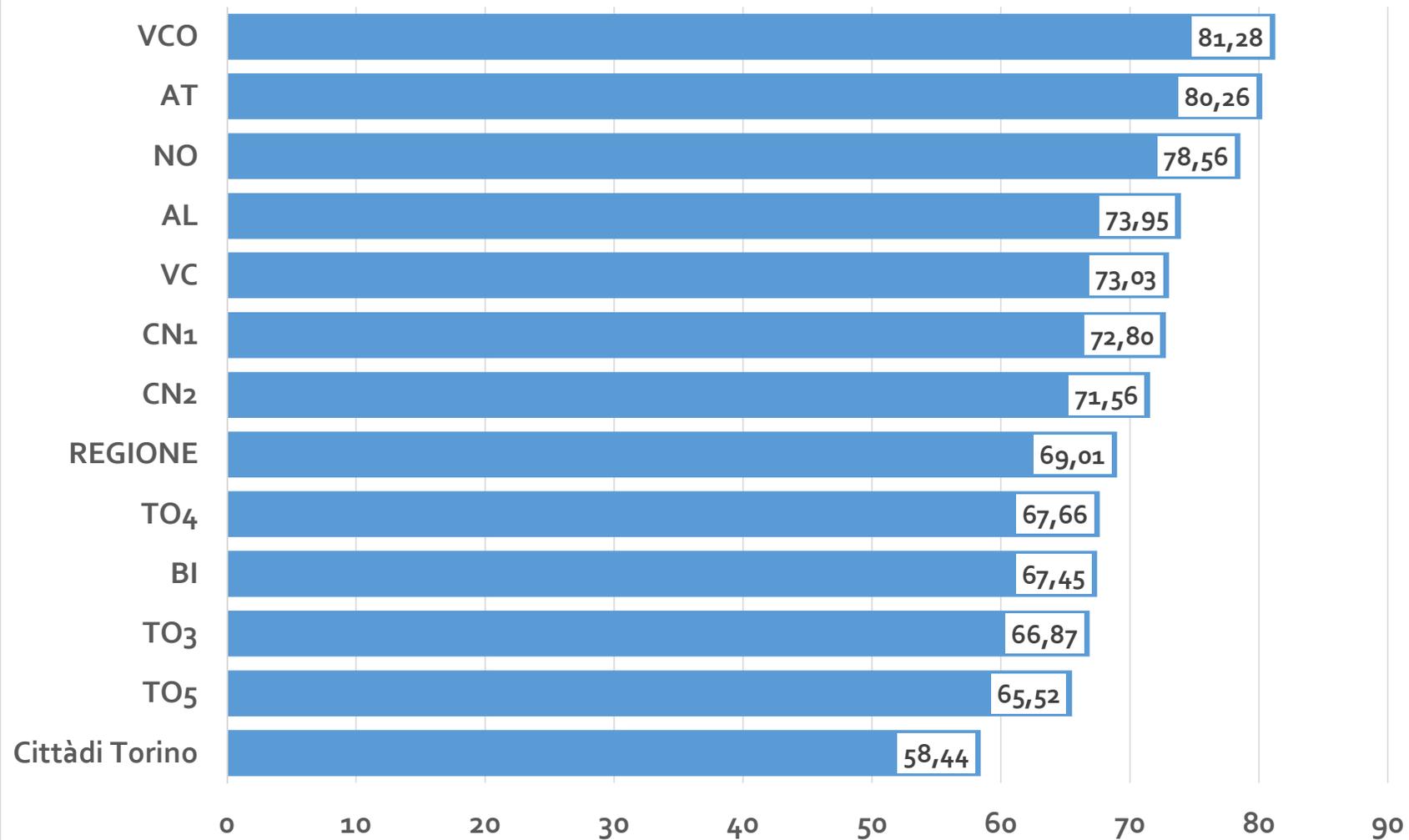
Coorte 2005. CV % con ciclo completo



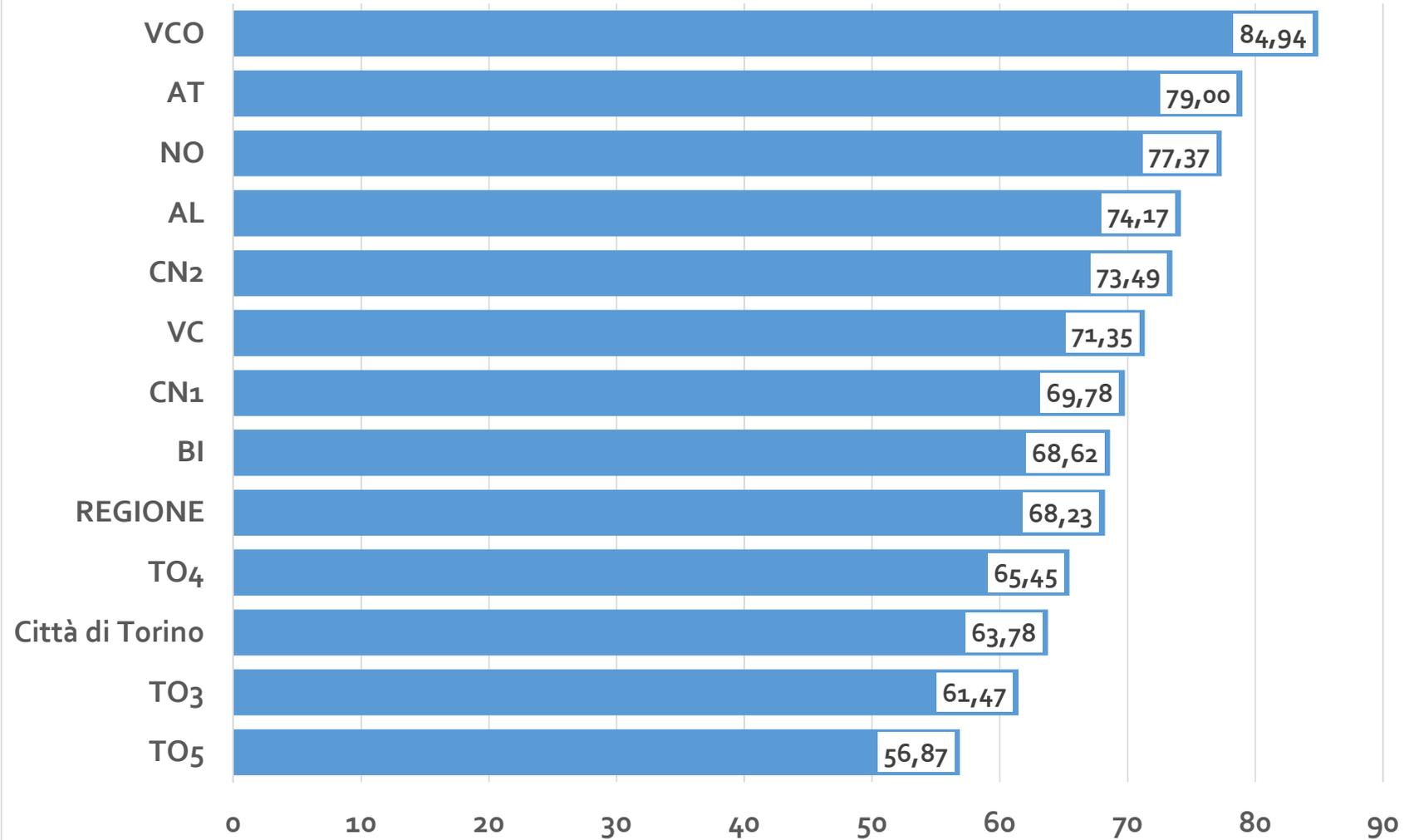
Coorte 2004. CV % con ciclo completo



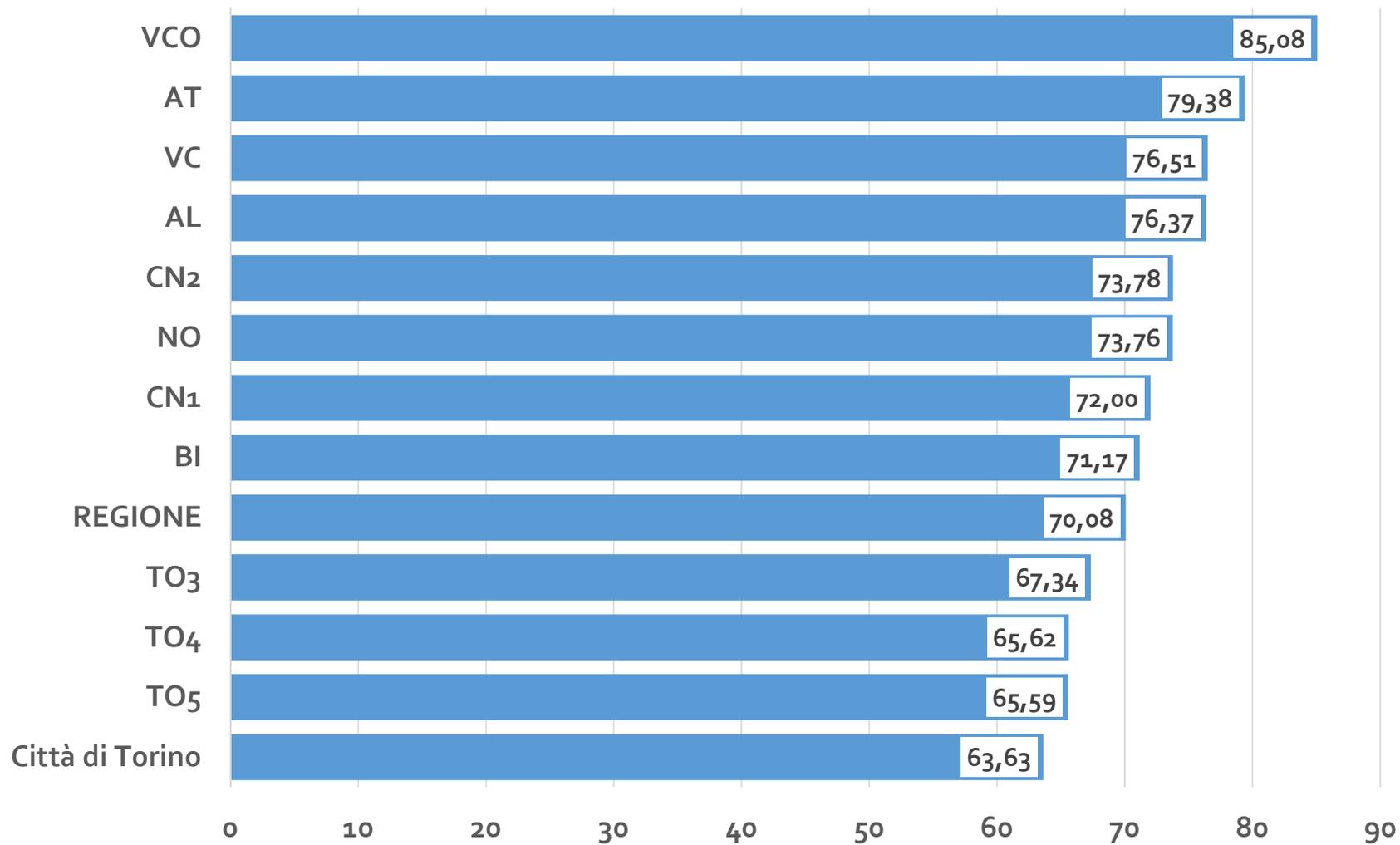
Coorte 2003. CV% con ciclo completo



Coorte 1999. CV % con ciclo completo



Coorte 2000. CV % con ciclo completo



Vaccinazione Universale anti-HPV



P.A. BOLZANO
DGP 1379 6
DICEMBRE 2016

P.A. TRENTO
DGP 293 4 MARZO 2016



MARCHE
DGR n. 458 del
15/05/2017



FRIULI VENEZIA GIULIA
DGR 2535
18 DICEMBRE 2014



VENETO
DGR 1564 26
AGOSTO 2014



EMILIA ROMAGNA
DGR 427 5 APRILE 2017



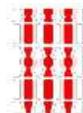
LOMBARDIA
[DGR n. X/7629 del
28.12.2017](#)



LIGURIA
DGR 1701 22 DICEMBRE
2014



TOSCANA
CIRCOLARE
OPERATIVA*



UMBRIA
DGR 20 marzo 2017, n.
274



LAZIO
Decreto del Commissario ad acta N.
U00089 del 16/03/2017 + Circolare
Regionale Prot. N. 215428 del
28/04/2017

21/21 Regioni/Province Autonome



ABRUZZO
DELIBERAZIONE 14.03.2017, n. 105
+ DGR 05.10.2017, n. 555



MOLISE
DCA n. 53 del 17/9/2015



PUGLIA
DGR n 958 del 20/5/2014



BASILICATA
M+F:DDG n 623 del
21/6/2017
(UV da Gennaio 2018)



CALABRIA
DCA n 43 del 21/5/2015



SARDEGNA
DGR 22/25 del 3/5/2017



CAMPANIA
DCA n2 del
23/1/2017



SICILIA
DA n 38/2015



CIRCOLARE 8152 DEL 31/3/2017



VALLE D'AOSTA*

Gratuità - Vaccinazione anti-HPV



VALLE D'AOSTA
DGR 785 DEL 8
GIUGNO 2017



P.A. BOLZANO
DGP 1379 DEL 6
DICEMBRE 2016

P.A. TRENTO
DGP 293 DEL 4
MARZO 2016



PIEMONTE
CIRCOLARE 8152 DEL
31/3/2017



LOMBARDIA
DGR n. X/7629 del
28.12.2017



VENETO
DGR 1564/2014

FRIULI VENEZIA GIULIA
DGR 2535 DEL
18 DICEMBRE 2014



EMILIA ROMAGNA
DGR 427 DEL 5
APRILE 2017



LIGURIA
DGR 1701 DEL 22
DICEMBRE 2014



TOSCANA
CIRCOLARE
OPERATIVA*



LAZIO
Decreto del Commissario ad
acta N. U00089 del
16/03/2017 + Circolare
Regionale Prot. N. 215428
del 28/04/2017

M e F fino ai 18 anni

**Mantenimento del
diritto acquisito in base
alla coorte per M+F**

**Mantenimento del
diritto a vita**



MARCHE
DGR n. 458 del
15/05/2017

ABRUZZO
DELIBERAZIONE
14.03.2017, n. 105
+ DGR 05.10.2017, n. 555



UMBRIA
DGR 20 marzo
2017, n. 274

MOLISE
DCA n. 53 del
17/9/2015



PUGLIA
DGR n 958 del
20/5/2014



BASILICATA
M+F:DDG n 623 del
21/6/2017
(UV da Gennaio 2018)



SARDEGNA
DGR 22/25 del
3/5/2017



CAMPANIA
DCA n2 del
23/1/2017



SICILIA
DA n 38/2015

CALABRIA
DCA n 43 del
21/5/2015

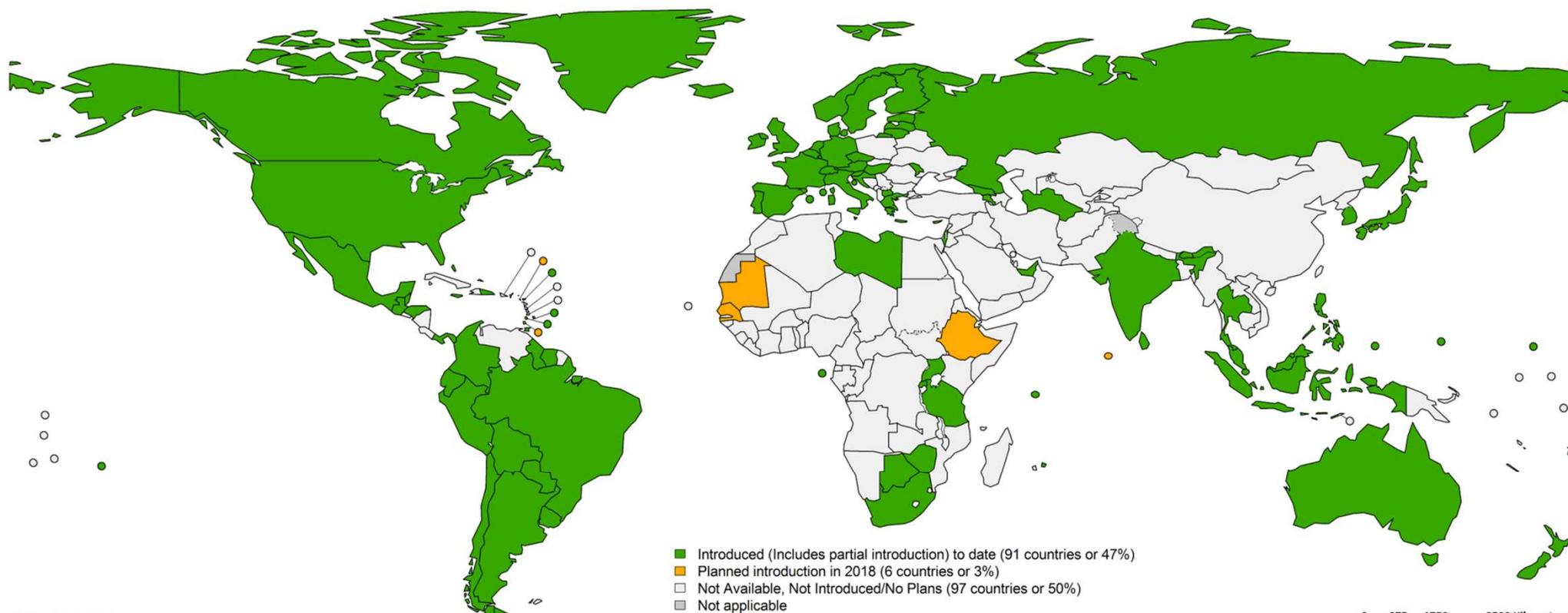


Panorama internazionale

Aggiornamento al 4 ottobre 2018

- **Vaccinazione introdotta** in 91 Paesi (47%)
- **Introduzione parziale:**
 - Georgia, India, Indonesia, Philippines, Russian Federation, United Arab Emirates
- **Introduzione programmata per il 2018** (6 Paesi):
 - Ethiopia, Grenada, Maldives, Mauritania, Saint Kitts and Nevis Senegal
- Dati non disponibili per 97 Paesi (50%)

Countries with HPV vaccine in the national immunization programme; and planned introductions in 2018



Date of slide: 2018-10-04

Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization (WHO)

Data source: IVB database as at 4th October 2018

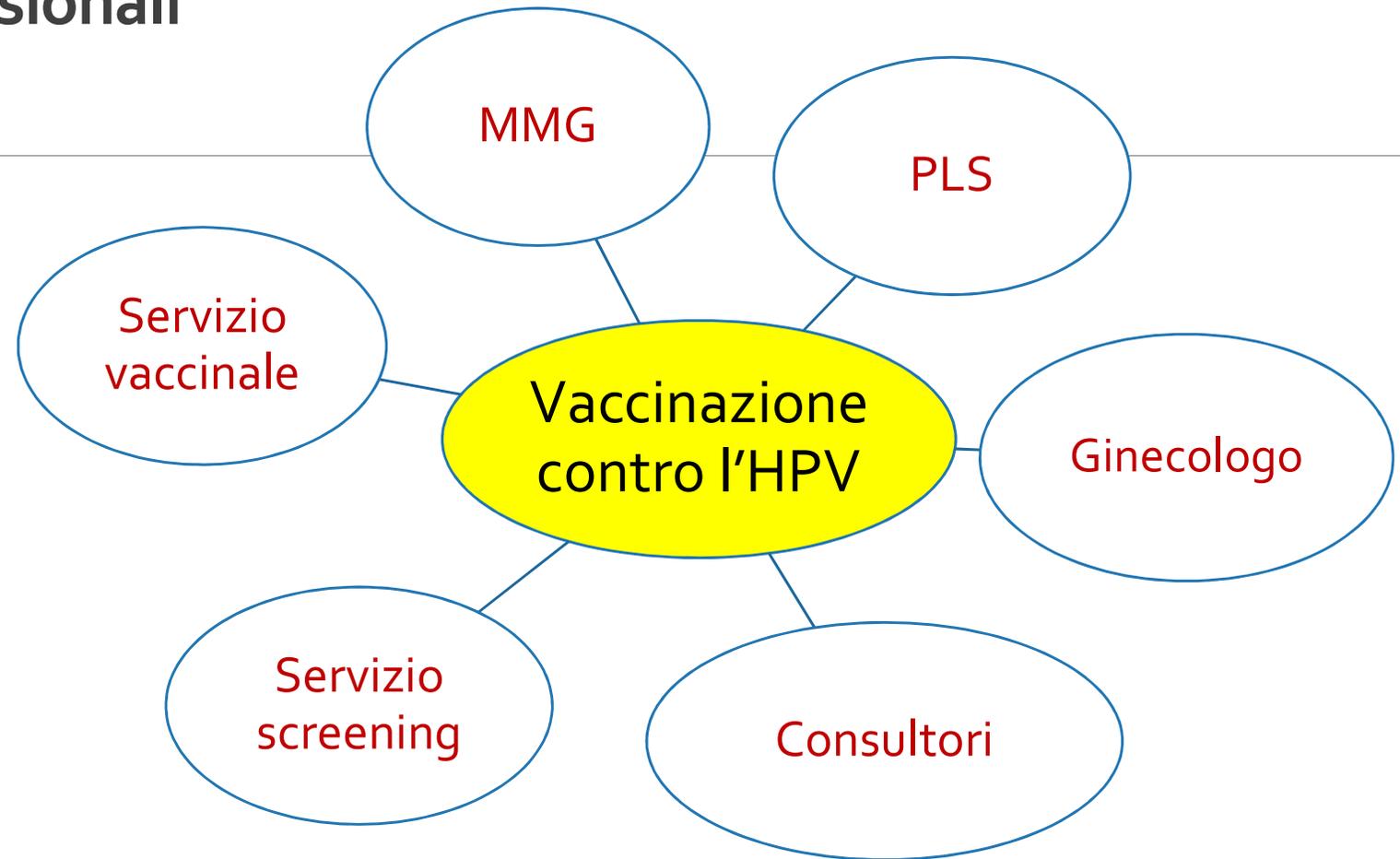
Disclaimer:

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area nor of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
World Health Organization, WHO, 2018. All rights reserved

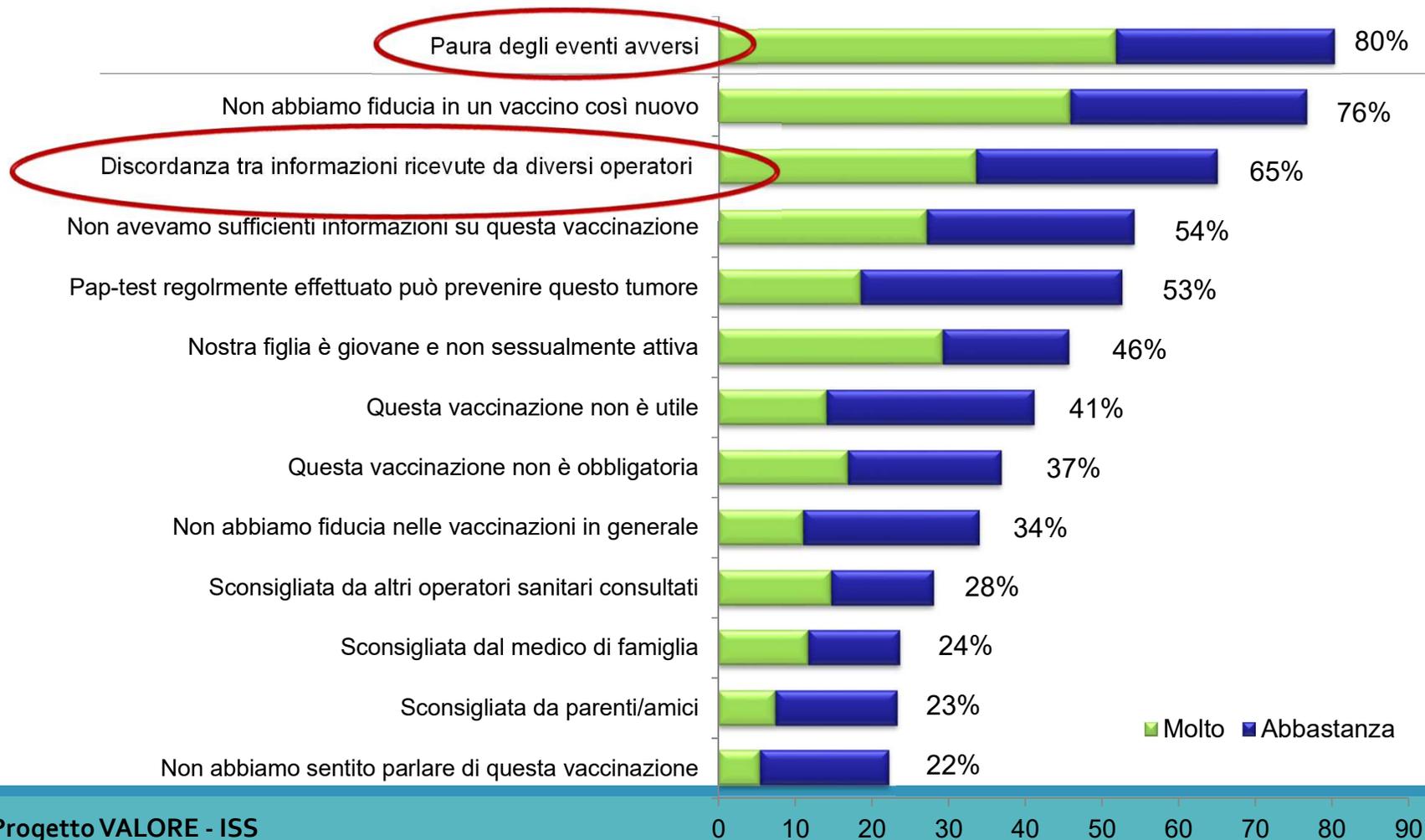
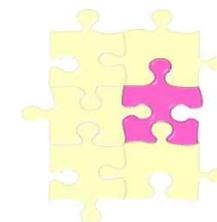
0 875 1750 3500 Kilometers



Necessità di un approccio concertato tra figure professionali

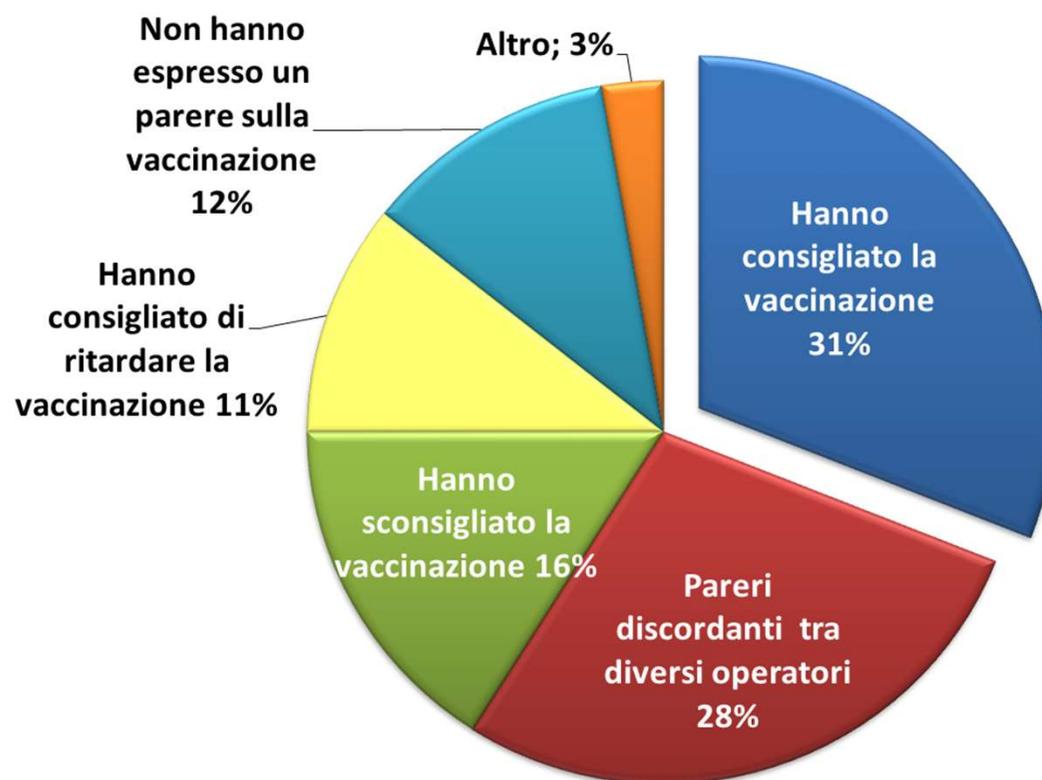


Quali fattori hanno influenzato la decisione di non-vaccinazione?

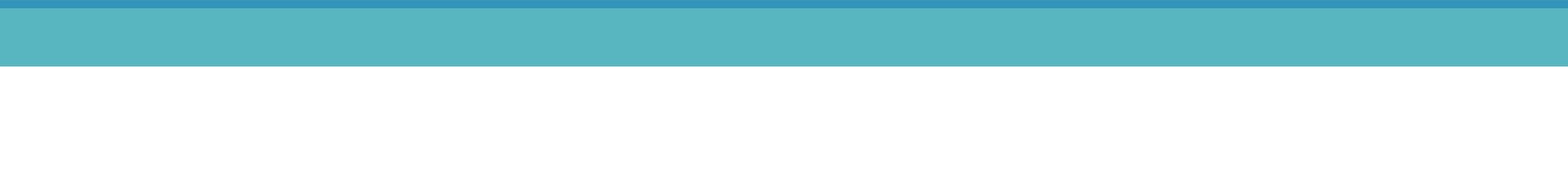




Quale consiglio sulla vaccinazione HPV avete ricevuto da un sanitario consultato?



Criticità

- Vaccinazione contro una malattia a trasmissione sessuale
 - Prevenzione di una neoplasia tipica della popolazione adulta
 - Protezione solo verso alcuni tipi di HPV
 - Messaggio complesso da comunicare
 - Gli adolescenti rappresentano un target difficile
 - Coinvolgimento di diversi professionisti sanitari
 - Resistenze da parte dei professionisti sanitari
- 

PNPV 2017-2019

LE DONNE IN ETA' FERTILE

E' 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.

CATEGORIE A RISCHIO

Si consiglia l'effettuazione del vaccino HPV nelle seguenti categorie a rischio:

- **Uomini che fanno sesso con uomini**

PER IL FUTURO.....

INFEZIONE DA HIV: le Regioni Emilia-Romagna e Friuli Venezia Giulia offrono il vaccino anche agli individui, maschi e femmine, HIV positivi.

Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017. SIMIT

Per quanto concerne la sicurezza, due sono gli aspetti principali. Il primo riguarda l'effetto generale della stimolazione del sistema immunitario. È ben noto come l'attivazione dei linfociti CD₄⁺ li renda più suscettibili all'infezione da parte di HIV e ne favorisca la replicazione, anche a seguito di uno stimolo vaccinale [2]. In realtà, proprio per il carattere transitorio dell'immuno-stimolazione da vaccino e per l'efficacia attuale dei regimi antiretrovirali, questo inconveniente sembra molto contenuto.

RACCOMANDAZIONE *Non sono ancora disponibili studi clinici sull'efficacia di questa vaccinazione nel prevenire le neoplasie HPV associate in soggetti con HIV/AIDS; tuttavia la vaccinazione è raccomandata, in base agli studi e per le implicazioni epidemiologiche precedentemente prospettate nelle persone con infezione da HIV fino a 26 anni, preferibilmente con i vaccini 4valente o 9valente [AIII] e può essere presa in considerazione anche in persone di età superiore valutando attentamente i rischi e i potenziali benefici [BIII].*

PER IL FUTURO.....

2 ESPERIENZE IN ITALIA: SASSARI E TREVISO

DONNE GIA' TRATTATE

Studio SPERANZA (SPERimentazione ANti HPV Zona Apuana) «Effectiveness del vaccino quadrivalente nel prevenire le ricorrenze cliniche di CIN2+»

Trial clinico prospettico non randomizzato in 344 donne di età 18-45 anni con diagnosi di lesioni precancerose cervicali di alto grado (CIN2+) o cancro cervicale microinvasivo sottoposte a conizzazione (LEEP*)

Risultati:

il tasso di ricorrenza di cin2+ è stato significativamente più alto nel gruppo di controllo 6,4% vs 1,2% (p=0.0112 by pearson's chi squared test)

clinical effectiveness contro le ricorrenze di cin2+ 81,2% (95% CI: 34,3%-95,7%)

a 4 anni dal trattamento chirurgico, indipendentemente dal tipo di HPV

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

