GISCi
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma
27 • 28 ottobre, Verona
CONVEGNO
NAZIONALE
GISCi 2022

Io sottoscritto Vincenzo Baldo, in qualità di **relatore al presente Convegno**

DICHIARO
che nell'ultimo biennio ho avuto rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario:

PFIZER VACCINI
GSK VACCINI
SANOFI PASTEUR
MSD VACCINI
SEQIRUS
MODERNA
J&J

Il sottoscritto garantisce comunque che tali rapporti non pregiudicheranno la finalità formativa e l'obiettività della relazione

1222 · 2022 800 ANNI

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

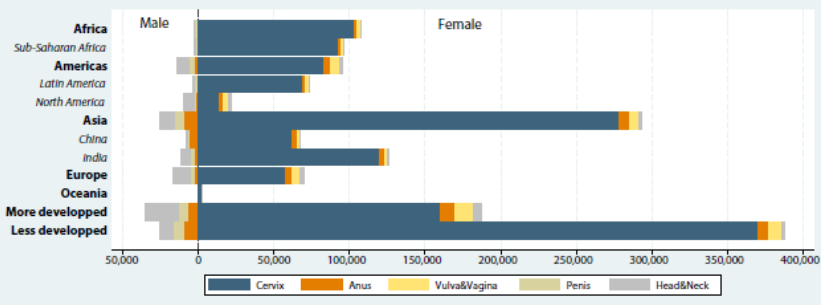
REGIONE DEL VENETO
Azienda Ospedale Università Padova

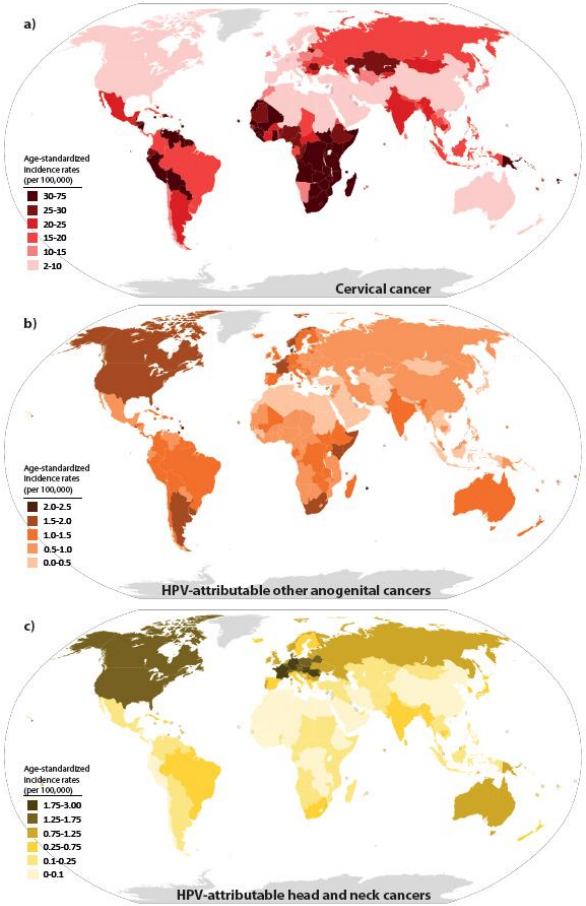
Update vaccinazione anti-HPV

Vincenzo Baldo

Perché un vaccino?

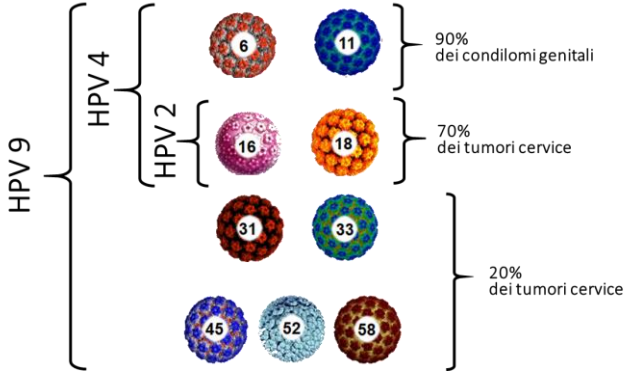
- **HPV responsabile del 4,5%** (630.000) di tutti i nuovi casi di tumore
- Tumore della cervice quarto tumore più frequente e **quarta causa di morte tra le donne**
- La vaccinazione potrebbe **prevenire tra il 70% e il 90% delle malattie HPV correlate**
- Senza dimenticare il **burden dei condilomi**





Serrano et al. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2018

Quale strumento a disposizione



16/18 (2/4-HPV)

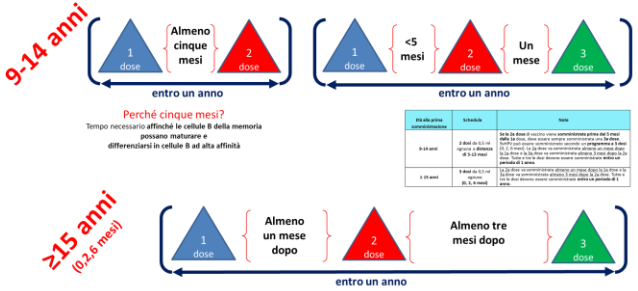
+6/11 (4-HPV)

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

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

Sierotipi isolati nelle neoplasie

Posologia (0,5 ml a dose) e tempi di somministrazione



INDICAZIONI	9-valente 6/11/16/18/31/33/45/52/58	
	Femmine	Maschi
Cancro cervicale	Si	/
Lesioni genitali cervicali precancerose	Si	/
Cancro vulvare e vaginale	Si	/
Lesioni genitali vaginali e vulvari precancerose	Si	/
Cancro anale	Si	Si
Lesioni anali precancerose	Si	Si
Condilomi genitali	Si	Si

de Sanjosé S, et al. Vaccine. 2012;30(Suppl 4):D1-83

Politiche vaccinali in Italia

2007-2008

In tutte le Regioni italiane viene offerto il vaccino HPV alle bambine nel 12° anno di età

2007-2010

In 6 Regioni su 21*, coorti catch-up nelle donne e individui HIV+

Regione	Offerta gratuita attiva	Il diritto alla gratuità è mantenuto? Se sì, fino a quale età (anni compiuti)?	Coorti con pagamento agevolato (anno in corso)	Vaccino offerto
Valle d'Aosta	12 e 16°	Sì, fino a 16 anni	Dal 17°	Bivalente
Piemonte	12 e 16° (dal 2014 solo 12° anno per unione delle 2 coorti)	Sì (illimitato nel tempo)	No	Bivalente
Liguria	12 e 16° (dal 2010)	Sì (illimitato nel tempo)	F: 17-45°; M: 12-26°	Bivalente; quadrivalente nel maschio
Lombardia	12°	Sì, fino a 15 anni	Fino al 26° (dal 2010)	Bivalente
PA Trento	12 e 15° (dal 2012)	Sì, fino a 16 anni	13-25°	Bivalente
PA Bolzano	12°	No	13-25°	Quadrivalente
Veneto	12°	Sì, fino a 25 anni	14-25°	Quadrivalente
Friuli Venezia Giulia	12 e 15°	Sì, fino a 18 anni	16-17°	Quadrivalente (dal 2011)
Emilia Romagna	12° HIV positivi (F fino a 45 anni, M fino a 26 anni)	Sì, fino a 18 anni	F: fino a 45 anni; M: fino a 26 anni	Quadrivalente (dal 12/2012)
Toscana	12 e 16° (dal 2009)	Sì, fino a 17 anni compiuti	Dal 19°	Bivalente
Marche	12 e 18° (dal 2009)	Sì, fino a 25 anni	18-26°	Bivalente
Umbria	12°	Sì	13-25°	Bivalente
Lazio	12°	Sì, fino a 18 anni	Dal 13°	Quadrivalente
Abruzzo	12°	Sì	13-45°	Quadrivalente
Molise	12°	Sì, fino a 16 anni	F: 17-45°; M: 11-26°	Quadrivalente
Campania	12°	Sì, fino a 18 anni	No	Quadrivalente
Basilicata	12, 15, 18 e 25°	Sì, per 2-3 anni	Classi intermedie	Quadrivalente
Puglia	12° e 18° (dal 2010)	Sì, fino a 25 anni	Classi intermedie e fino a 25 anni	Entrambi
Calabria	12°	Sì	14-25° (ASP Reggio Calabria)	Bivalente
Sicilia	12°	Sì, fino a 25 anni	F: 13-45°; M: 11-26°	Quadrivalente
Sardegna	12°	Sì, fino a 18 anni	13-25°	Bivalente

2015

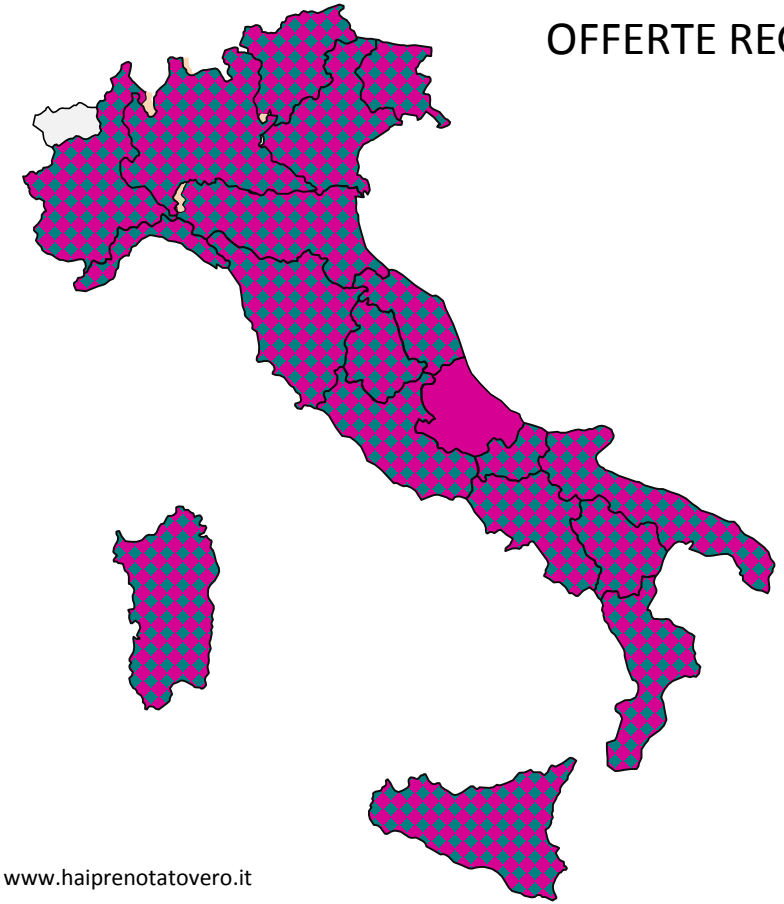
Inizio della vaccinazione anche nel maschio in alcune Regioni

2018

Vaccinazione universale in tutte le Regioni italiane

Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2017-2019

OFFERTE REGIONALI PER 25ENNI E DONNE CON LESIONI DA HPV



Vaccinazione gratuita per donne trattate per lesione da HPV (CIN2+)

19 Regioni

Vaccinazione gratuita per le ragazze di 25 anni in occasione del primo pap test

20 Regioni

Source: www.haiprenotatovero.it

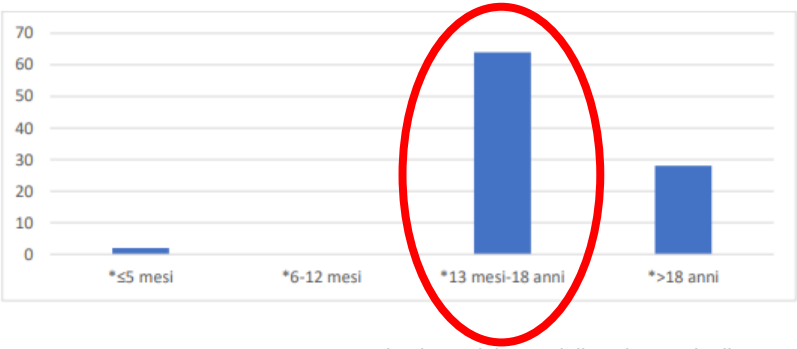
Tabella 1. Priorità nel recupero delle lacune immunitarie durante l'emergenza COVID-19

Priorità	Vaccino	Impatto dell'emergenza sui servizi di vaccinazione
1. Bambini	Pima e seconda dose vaccino esavalente Prima e seconda dose vaccino pneumococco Prima e seconda dose vaccino meningococco B Prima dose MPRV	Basso
2. Adolescenti	Prima dose HPV in entrambi i sessi Meningococco ACWY	Alto
3. Anziani	Herpes zoster Pneumococco	Alto
4. Bambini	Terza dose esavalente Terza dose pneumococco Terza dose meningococco B Seconda dose MPRV	Alto
5. Tutte le età	Vaccinazioni facoltative	Basso

Ministero della Salute

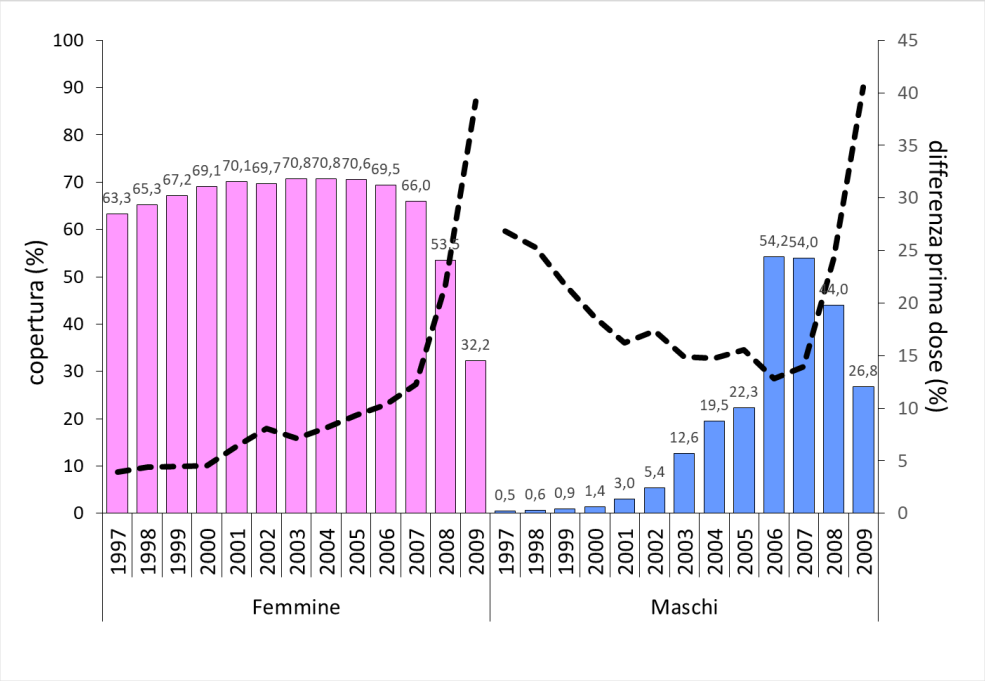
Rischio di impatto alto per la vaccinazioni contro l'HPV

Grafico 3. Fasce di età in cui si è avuta una maggiore riduzione delle vaccinazioni a livello nazionale (totale 94 risposte)



Circolare Ministero della salute 30 luglio 2020, n. 25631

HPV coperture vaccinali e problematiche



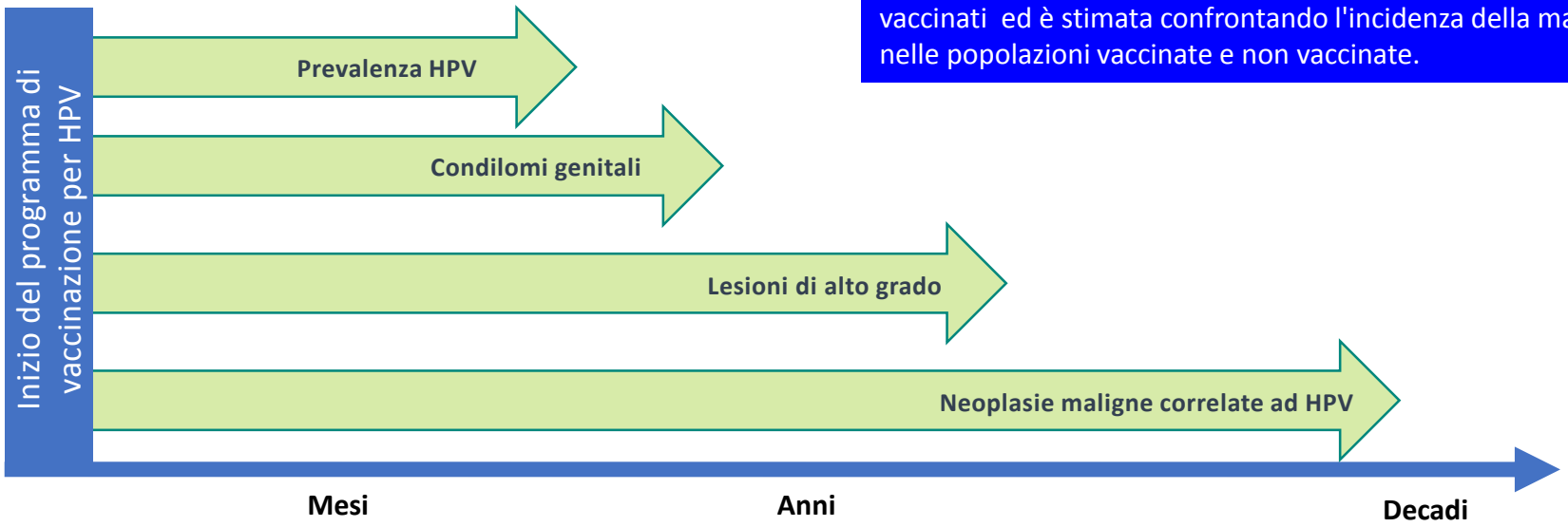
- Al 31 dicembre 2021, i tassi di copertura vaccinale per la coorte del 2005 (15enni) riferimento OMS è del **70,6% per il ciclo completo**.
- I **tassi di copertura** sono **in aumento nelle singole coorti**

Vaccine hesitancy
Timore di eventi avversi
Mancanza di informazione
Scarsa percezione delle malattie HPV-correlate
Aspetti organizzativi

Coperture vaccinali al 31.12.2021 per HPV – Ministero della Salute

La valutazione del Real World Impact della vaccinazione per HPV

- L'***effectiveness*** è l'efficacia che misuro sul campo in situazione di applicazione
- Proporzione di infezione o malattia prevenuta tra gli individui vaccinati ed è stimata confrontando l'incidenza della malattia nelle popolazioni vaccinate e non vaccinate.



Tempo stimato dall'inizio del programma di vaccinazione per misurare l'impatto

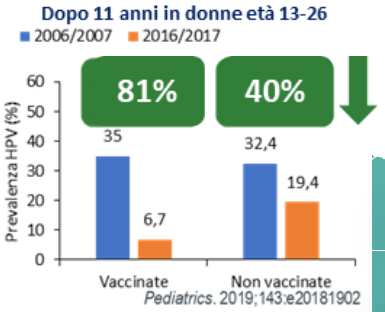
Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: The Pink Book*. 13th ed. 2015 . Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61 Suppl 8:S849–S855.

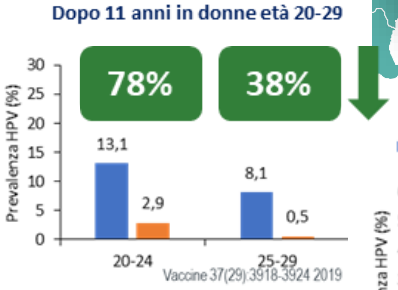
Real World Effectiveness vaccino quadrivalente verso la prevalenza dei tipi vaccinali di HPV

GISCi – Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

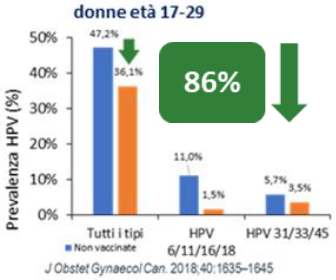
27 • 28 ottobre, Verona – CONVEGNO NAZIONALE GISCi 2022

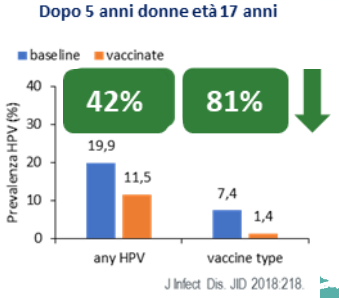
immunità di gregge



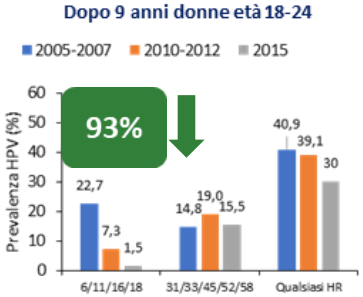


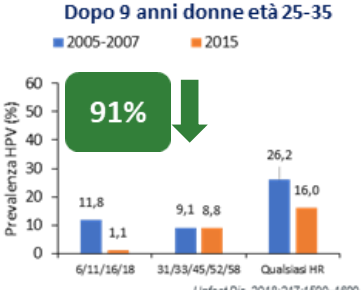
Anche nei maschi



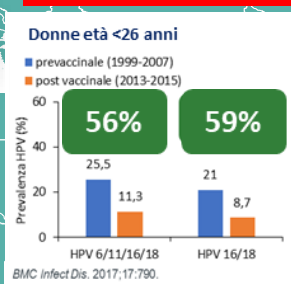


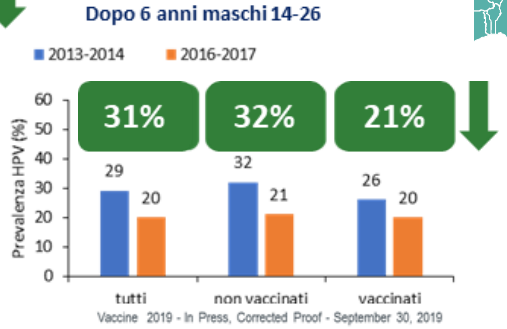
I sottotipi presenti riduzione >90%



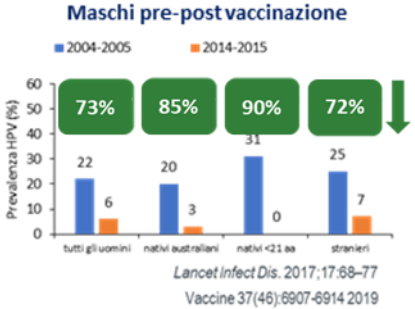


Anche nelle regioni europee





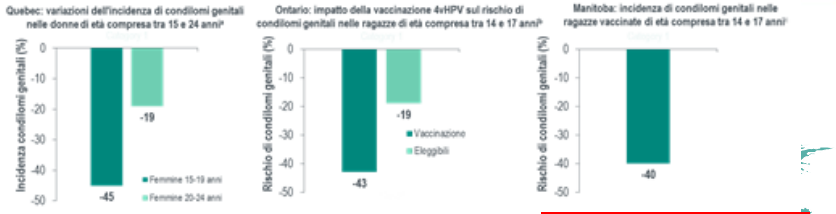
Più significativa nei maschi sottoposti a vaccinazione



Real-World Evidence dell'Effectiveness verso l'incidenza di condilomi genitali

GISCi – Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

27 • 28 ottobre, Verona – CONVEGNO NAZIONALE GISCi 2022



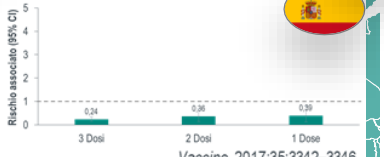
J Obstet Gynaecol Can. 2018;40:1635–1645

Confermati da studi Europei

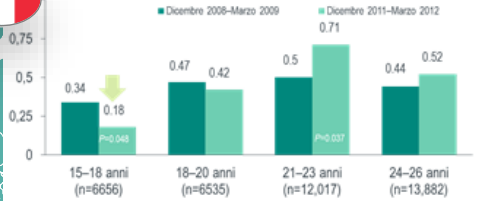
riduzioni dell'incidenza di condilomi genitali nelle ragazze

Sex Trans Dis. 2016;43:238–242

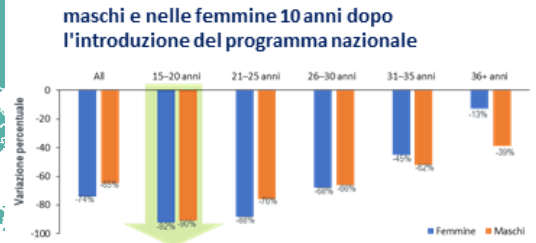
Dati indicano riduzione anche nel sesso maschile dopo introduzione nel sesso femminile «immunità di gregge»



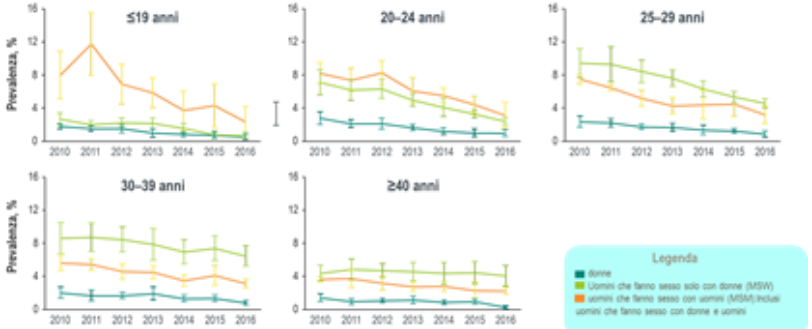
Vaccine. 2017;35:3342–3346



Sex Health. 2016;13:49–54

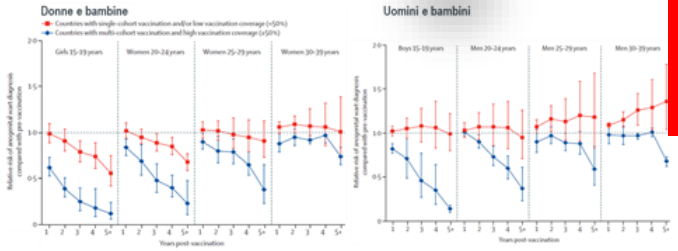


32nd International Papillomavirus Conference; 2–6 October 2018; Sydney, Australia



J Inf Dis. 2019;219:1389–1397

Riduzione anche nel sesso maschile (anche MSM) di tutte le età



Lancet. 2019;394:497–509

Herd immunity in dipendenza della copertura vaccinale raggiunta

Evidenze sulla riduzione

Della prevalenza dei tipi vaccinali di HPV

- diminuita significativamente nelle popolazioni di diversi paesi dopo l'implementazione dei programmi di vaccinazione con il vaccino per HPV quadrivalente

Dei condilomi genitali

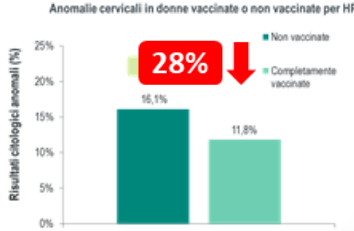
- Dieci anni dopo l'introduzione di un programma di vaccinazione nazionale per sole donne con il vaccino per HPV quadrivalente, la prevalenza di condilomi genitali è diminuita significativamente del anche nei maschi
- È stato osservato un calo significativo dell'incidenza dei condilomi genitali sia nei maschi che nelle femmine nei paesi con elevata copertura vaccinale

Cali rapidi e significativi sono stati osservati in tutte le fasce d'età nei paesi con vaccinazioni multicoorte.

Real-World Evidence di Effectiveness dei vaccini per HPV verso l'incidenza della patologia cervicale

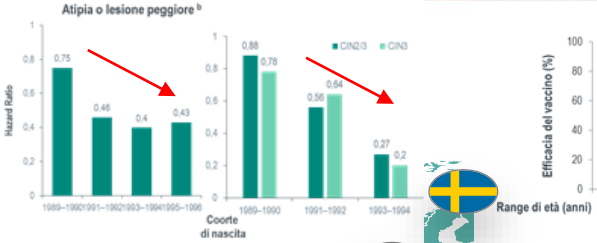
GISCi – Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

27 - 28 ottobre, Verona – CONVEGNO NAZIONALE GISCi 2022

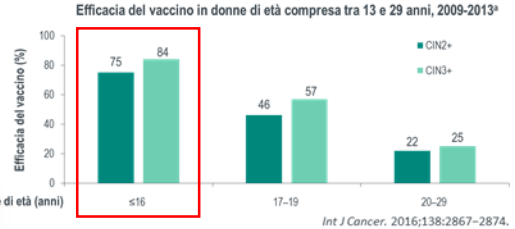


CMAJ. 2016;188(12):E281–E288.

ridotto significativamente le anomalie cervicali di alto grado



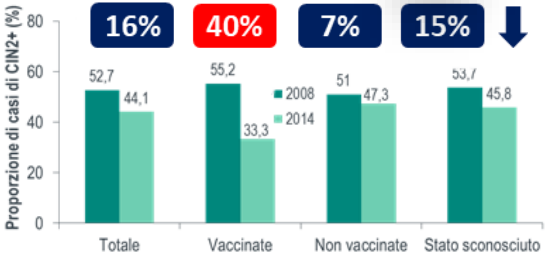
J Natl Cancer Insitiute. 2014;106:djt460.

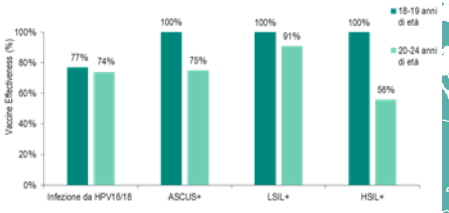


Int J Cancer. 2016;138:2867–2874.

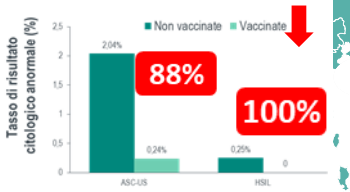
Effectiveness contro CIN2+ e CIN3+ soprattutto per ragazze vaccinate in giovane età

Riduzione di tutte le forme a 5 anni dall'introduzione





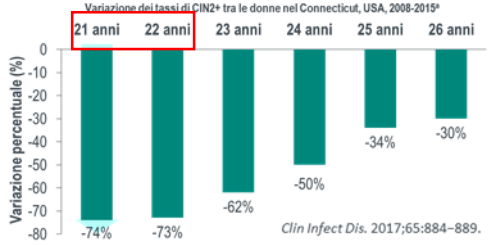
Cancer Epidemiol. 2016;41:152–158



J Obstet Gynaecol Res. 2017;43:1597–1601

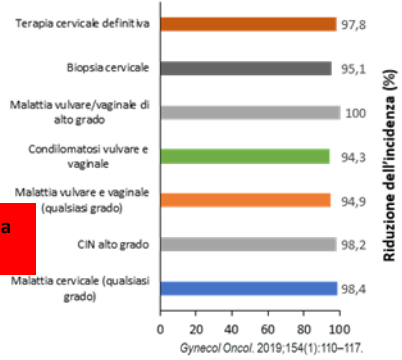
citologia cervicale

Tohuku J Exp Med. 2017;243:329–334.



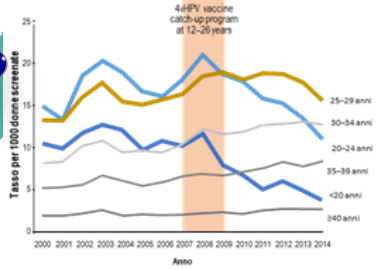
Clin Infect Dis. 2017;65:884–889.

Riduzioni più elevate nelle donne più giovani vaccinate



Gynecol Oncol. 2019;154(1):110–117.

Riduzione della malattia e chirurgia cervicale



Med J Aust. 2016;204:184–185.

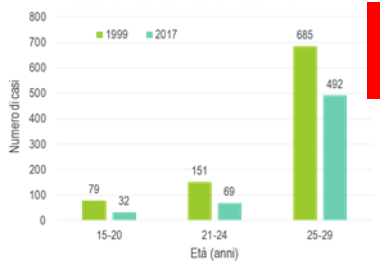
Riduzione della lesioni precancerose 7 anni dopo implementazione programmi di recupero (20-29)

Real-World Evidence dell'*effectiveness* dei vaccini per HPV sui tumori correlati all'HPV

GISCi – Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

27 • 28 ottobre, Verona – CONVEGNO NAZIONALE GISCi 2022

Tassi cancro cervicale: 1999 - 2017



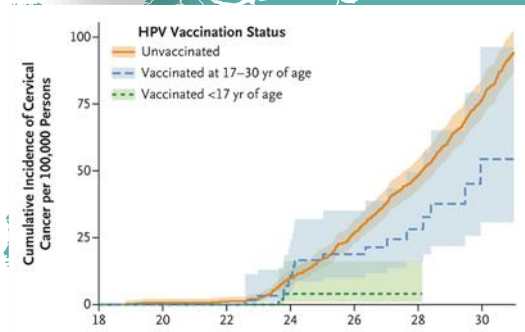
Int J Cancer. 2016;138:2867–2874

ridotte significativamente in donne di età compresa tra 15 e 20 anni, un gruppo non tipicamente sottoposte a screening

Tassi di incidenza dei tumori associati all'HPV nelle donne vaccinate a 14-17 anni di età con il vaccino per HPV bivalente o quadrivalente vs femmine non vaccinate di 14-19 anni

Cancro associato ad HPV	Donne vaccinate per HPV (n=9,529)			Donne Non vaccinate per HPV (n=17,838)		
	Anni persona	n	Tasso (95% CI)	Anni persona	n	Tasso (95% CI)
Cancro cervicale	65.656	0	–	124.245	8	6,4 (3,2, 1,3)
Cancro vulvare	65.656	0	–	124.245	1	0,8 (0,1, 5,7)
Cancro dell'orofaringe	65.656	0	–	124.245	1	0,8 (0,1, 5,7)
Cancro anale, vaginale	65.656	0	–	124.245	0	–
Tutti i tumori associati ad HPV	**65.656**	**0**	**–**	**124.245**	**10[a]**	**8,0 (4,3, 15)**

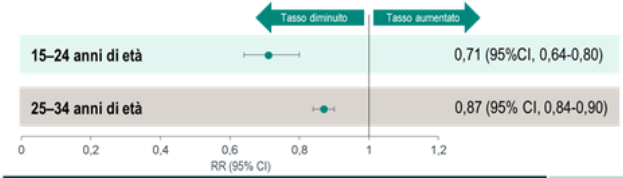
Int J Cancer. 2018;142:2186–2187



Am J Prev Med. 2018;55(2):197–204.

L'efficacia del vaccino del 100% (95% CI: 16.100) è stata osservata contro i tumori correlati all'HPV in un'analisi combinata per donne finlandesi vaccinate a 14-19 anni di età

Rapporto del tasso di incidenza del cancro cervicale per 1.000.000 di persone
Confronto tra il 2011-2014 e il 2003-2006



Tasso medio di incidenza annuale del cancro cervicale per 1.000.000 di persone			Riduzione
Range età (anni)	Era Pre vaccino (2003–2006)	Era vaccine 4vHPV (2011–2014)	
15–24	8.4	6.0	29%
25–34	87.8	76.1	13%

Am J Prev Med. 2018;55(2):197–204.

Studio di popolazione

Stato della vaccinazione	Numero casi	Tasso di incidenza per 100.000 anni-persona	Rapporto del tasso di incidenza aggiustato (95% CI)
Non vaccinato	538	5.27	Reference
Vaccinato per HPV	19	0.73	0.37 (0.21, 0.57)
Vaccinato con età <17 anni	2	0.10	0.12 (0.00, 0.34)
Vaccinato con età compresa tra 17-30 anni	17	3.02	0.47 (0.27, 0.75)

N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348

Evidenze

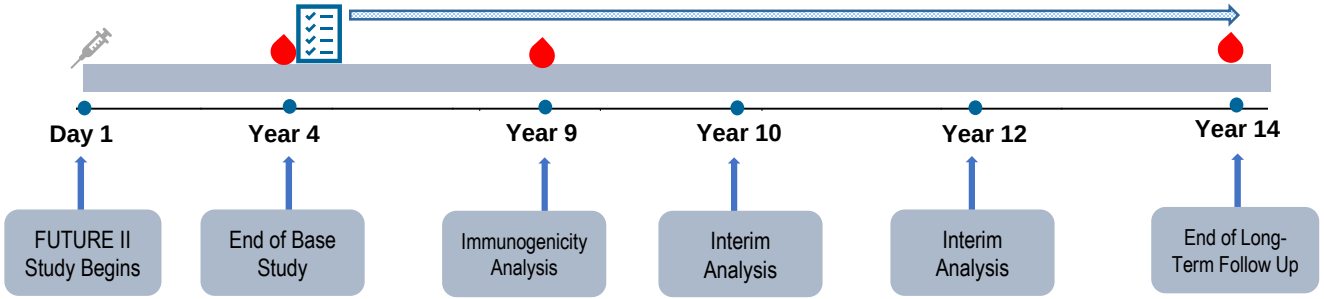
Malattia cervicale

- Si conferma la riduzione di alcuni endpoint di malattie cliniche correlate all'HPV, come i condilomi genitali e le lesioni cervicali
- Il declino delle lesioni precancerose cervicali si è verificato nelle donne di età compresa tra i 25 ei 29 anni 7 anni dopo aver ricevuto il vaccino per HPV quadrivalente come parte del programma di recupero in Australia.
- In molti Paesi vi è l’evidenza di una riduzione significative del rischio di atipia cervicale, CIN2 e CIN3 tra le donne vaccinate con il vaccino per HPV quadrivalente rispetto alle donne non vaccinate.

Neoplasia cervicale

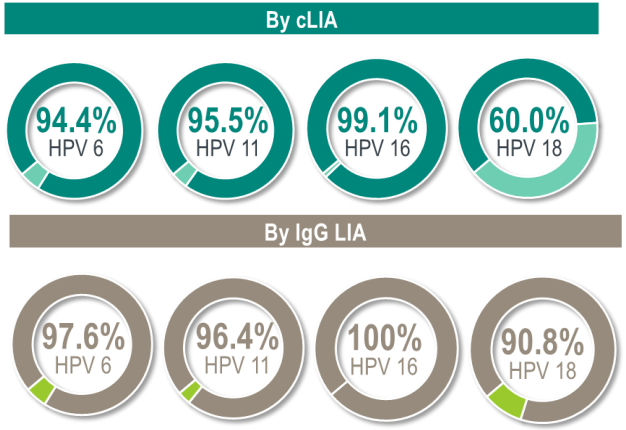
- La vaccinazione per HPV ha dimostrato efficacia contro il cancro cervicale invasivo a livello di popolazione evidenziato soprattutto nelle donne vaccinate più precocemente
- L'incidenza del carcinoma a cellule squamose che dell'adenocarcinoma diminuiscono significativamente tra le donne di età compresa tra 15 e 20 anni.

Long-Term Data: 4-Valent HPV Vaccine Females 24-45 Years of Age



- Antibody Testing in Long-Term Follow-Up
- Vaccination at Month 0, 2, 6
- Efficacy Evaluations throughout Long-Term Follow-Up

New Engl J Med 2015;372(8):711-723



Clin Vaccine Immunol 2015 Aug;22(8):943-948

No new cases of HPV 16/18-related CIN 2 or worse, or HPV 6/11/16/18-related CIN, vulvar cancer, and vaginal cancer among the PPE population were observed.

EUROGIN 2015 Abstract 0C 6-1 2015

No new cases of HPV 16/18-related CIN 2 or worse were observed in the per-protocol population after 9,437 person-years of follow-up.

No cases of HPV 6/11/16/18-related CIN, vulvar cancer, or vaginal cancer.

Clinical Infectious Diseases 2018;66(3):339-345

No new cases of HPV 16/18-related CIN 2+ in PPE through 14 years

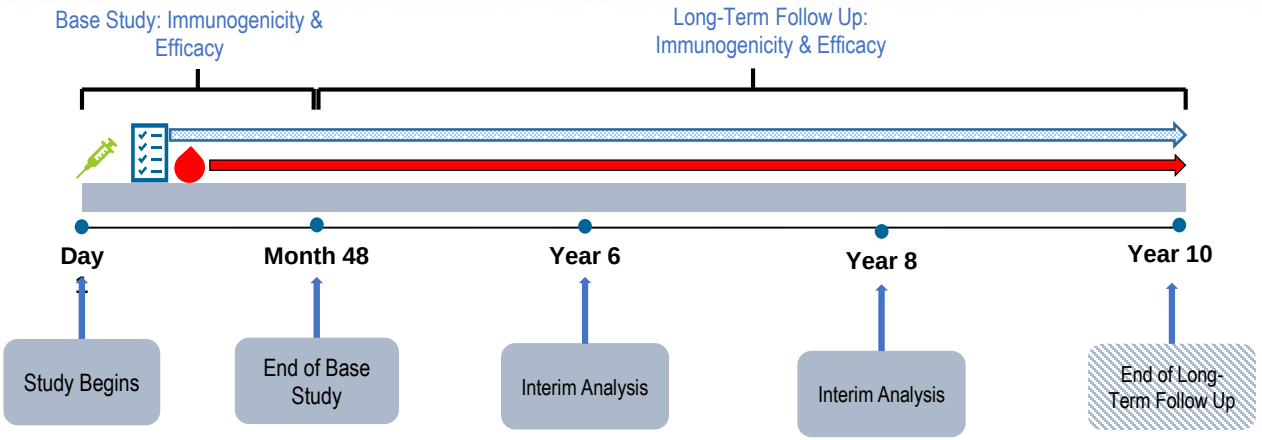
Seropositivity Rates at Year 14		
>90% for HPV Types 6, 11, and 16 by cLIA assay	52% for HPV Type 18 by cLIA assay	>90% for all 4 vaccine HPV types by IgG assay

EClinicalMedicine. 2020 Jun 20;23:100401

4-valent HPV vaccine appears to **provide durable protection against HPV16/18-related high-grade** cervical dysplasia for over 12 years, with a trend toward continued protection through 14 years post-vaccination.

No evidence of waning immunity, **suggesting no need for a booster dose during this period.**

Long-Term Follow-Up: 9-Valent HPV Vaccine (16-26 anni)



Vaccine Doses on Day 1, Month 2, 6

Antibody testing conducted throughout extension

Efficacy Evaluations conducted beginning at Month 7, and every 6 months thereafter

- **97.4%** (95% CI: 85.0, 99.9) for high-grade cervical/vulvar/vaginal disease
- **97.7%** (95% CI: 93.3, 99.4) for any grade cervical/vulvar/vaginal disease
- **100%** (95% CI: 39.4, 100) for CIN 3
- **96.0%** (95% CI: 94.6, 97.1) for 6-month persistent infection
- **96.7%** (95% CI: 95.1, 97.9) for 12-month persistent infection
- **92.9%** (95% CI: 90.2, 95.1) for Pap test abnormalities
- **90.2%** (95% CI: 75.0, 96.8) for cervical definitive therapy

9-valent HPV vaccine prevented infection, cytological abnormalities, high-grade lesions, and cervical procedures related to HPV 31, 33, 45, 52, and 58 at 6 years after first dose.

Lancet. 2017 Nov 11;390(10108):2143-2159

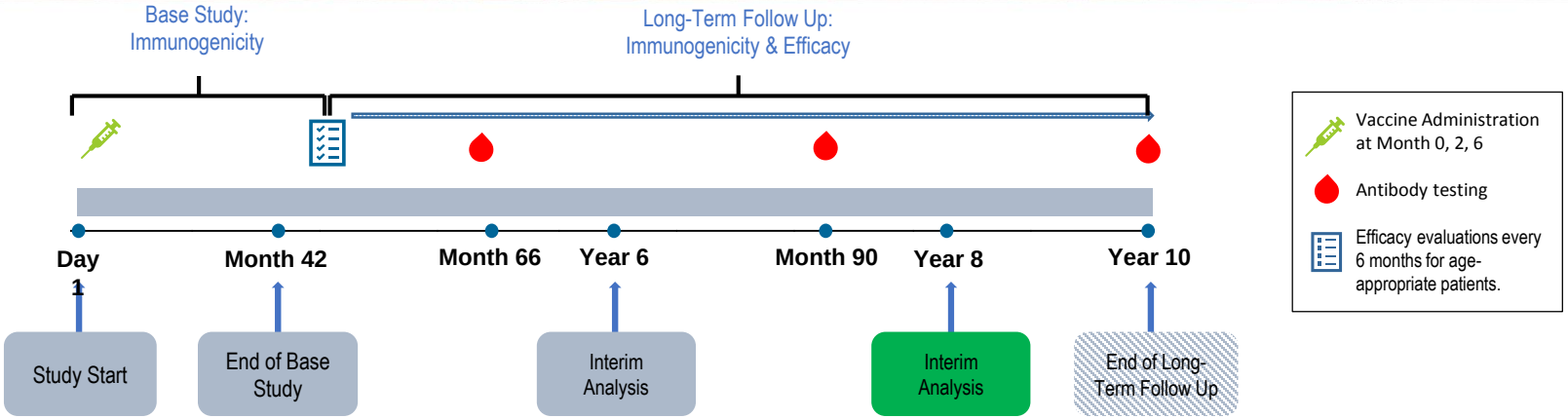
EUROGIN 2019. Abstract 0439.

	n	No. Cases	Person-Years of Follow-Up	Incidence per 100,000 Person-Years Follow-Up Estimate (95% CI)	Vaccine Effectiveness Estimate (95%CI)
HPV 16/18/31/33/45/52/58-related CIN2, CIN3, AIS, and cervical cancer	1448	0	4084.2	0.0 (0.0, 90.3)	100 (79.4, 100)
Time Since Start of Long-Term Follow-Up					
>0 to 2 Years	1448	0	2682.5	0.0 (0.0, 137.5)	
>2 to 4 Years	1094	0	1351.0	0.0 (0.0, 273.1)	
>4 to 6 Years	194	0	50.8	0.0 (0.0, 7266.3)	

9-valent HPV vaccine provided continued protection through at least 6 years following vaccination with a trend toward continued effectiveness for up to 8 years.

Hum Vaccin Immunother. 2021 Apr 3;17(4):943-949.

Long-Term Follow-Up: 9-Valent HPV Vaccine (adolescenti 3 dosi)

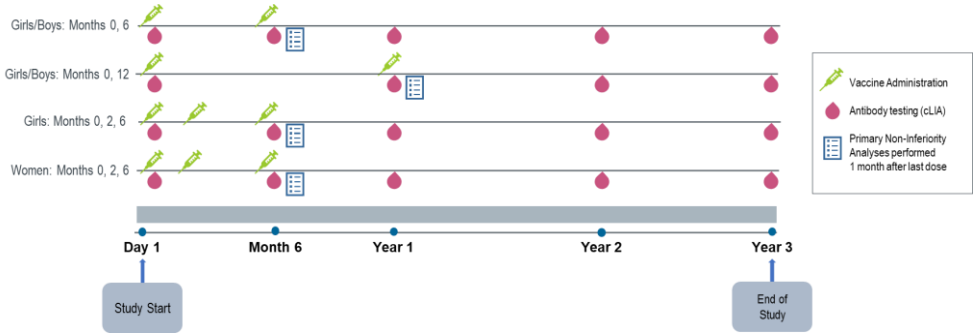


GMTs	Seropositivity Rates	Cases in Per-Protocol Population	Incidence Rates
Peaked around Month 7 and gradually decreased through Month 90, consistent with observed immunogenicity profile in previous studies	**Remained 90%** through Month 90 for each of the 9 vaccine types	**No cases** of cervical, vulvar, or vaginal lesions, external genital lesions, or genital warts related to the 9 vaccine HPV types were observed	**6-month persistent infection** related to the 9 vaccine HPV types were within ranges observed in vaccinated cohorts from efficacy trials of the 4-valent and 9-valent HPV vaccines

Endpoints	N	Number of Cases	Person-Years Follow-Up	Rate per 100,000 Person-Years Follow-Up
Females (N=971)				
Persistent Infection ≥ 6 months	856	14[a]	2843.8	49.2 (26.9–82.6)
Persistent Infection ≥ 12 months	856	7[b]	2851.4	24.5 (9.9–50.6)
CIN (any grade) and EGL	856	1[c]	2865.0	3.5 (0.1–19.4)
Males (N=301)				
Persistent Infection ≥ 6 months	251	3[a]	803.2	37.3 (7.7–109.1)
Persistent Infection ≥ 12 months	251	1[b]	807.4	12.4 (0.3–69.0)
EGL	251	0	808.8	0.0 (0.0–45.6)

Papillomavirus Research, 2020 Dec;10:100203.

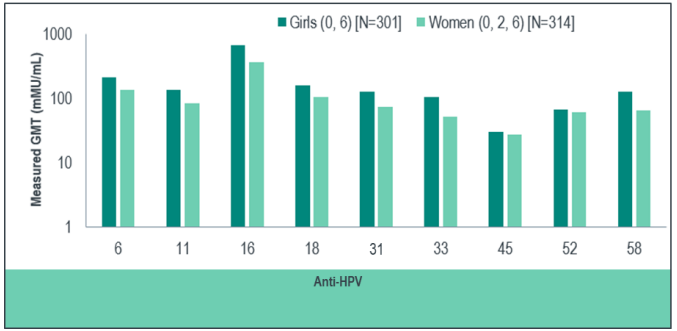
Long-Term Follow-Up: 9-Valent HPV Vaccine (9-14 anni - 2 dosi)



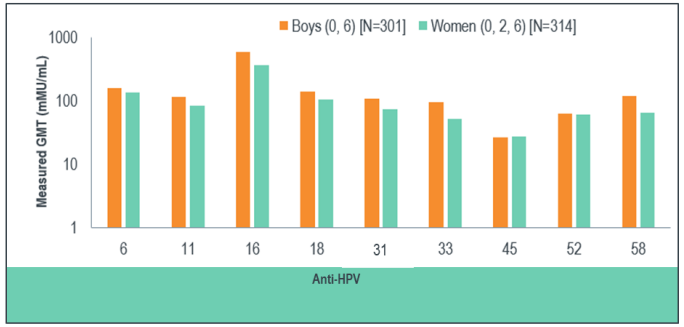
Pediatrics 2021 Jan; 147(1):e20194035

JAMA 2016 Dec 13; 316 (22): 2411-2421

Anti-HPV GMTs at Year 3:
2-Dose Regimen (0, 6) in Girls vs 3-Dose Regimen (0, 2, 6) in Women



Anti-HPV GMTs at Year 3:
2-Dose Regimen (0, 6) in Boys vs 3-Dose Regimen (0, 2, 6) in Women



At 3 years post-vaccination, GMTs in girls and boys in the 2-dose regimens were generally similar to or greater than those in women given 3 doses

Evidenze

Efficacia dimostrata a 14 anni per vaccino 4vHPV indipendentemente

- dall’età
- dal numero di dosi
- dal sesso

Per vaccino 9vHPV

- efficacia a 8 anni per tre dosi
- immunogenicità a 3 anni per le due dosi simile o superiore rispetto alle tre dosi

Grazie per l’attenzione