



CAGLIARI T HOTEL

14 APRILE 2018

**LE VACCINAZIONI PEDIATRICHE
E DEGLI ADULTI:
I PIÙ RECENTI AGGIORNAMENTI**



Presidente del Convegno
Dott. Gabriele Mereu

CREDITI FORMATIVI ECM RICHIESTI

Cagliari
Sabato 14 aprile 2018

La massima protezione per la patologia da HPV: la vaccinazione universale

Paolo Castiglia
Ordinario di Igiene Università di Sassari



Dichiarazione ai sensi del Codice Etico SItI 2015

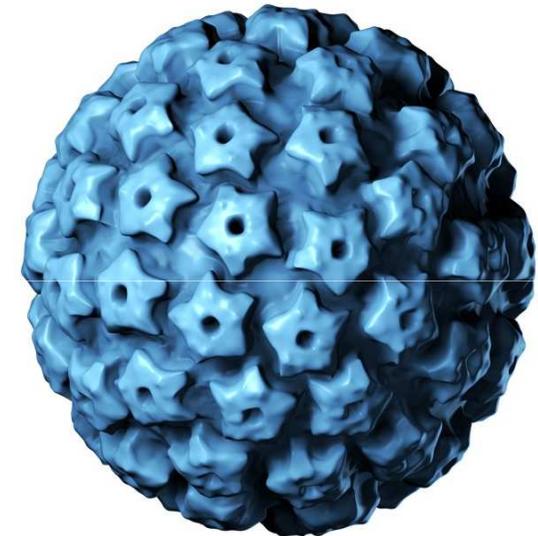
- Professore ordinario di Igiene, Università di Sassari.
- Nessuna compartecipazione a quote di impresa o altri rapporti professionali continuativi con aziende private
- Negli ultimi 3 anni
 - ha condotto studi clinici vaccinali
 - è stato advisor anche a livello internazionale
 - ha ottenuto fees per consulenze
 - ha ottenuto contributi per studi epidemiologici e clinici su malattie prevenibili da vaccini
 - è stato invitato a parlare a Congressi anche Internazionali da parte di
 - -GSK - Merk - Pfizer -Sanofi
- Per la presente relazione non percepisce alcun fee né benefit da case farmaceutiche

La prevenzione vaccinale dell'HPV è stata dall'inizio indissolubilmente legato al CCU

CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA



E

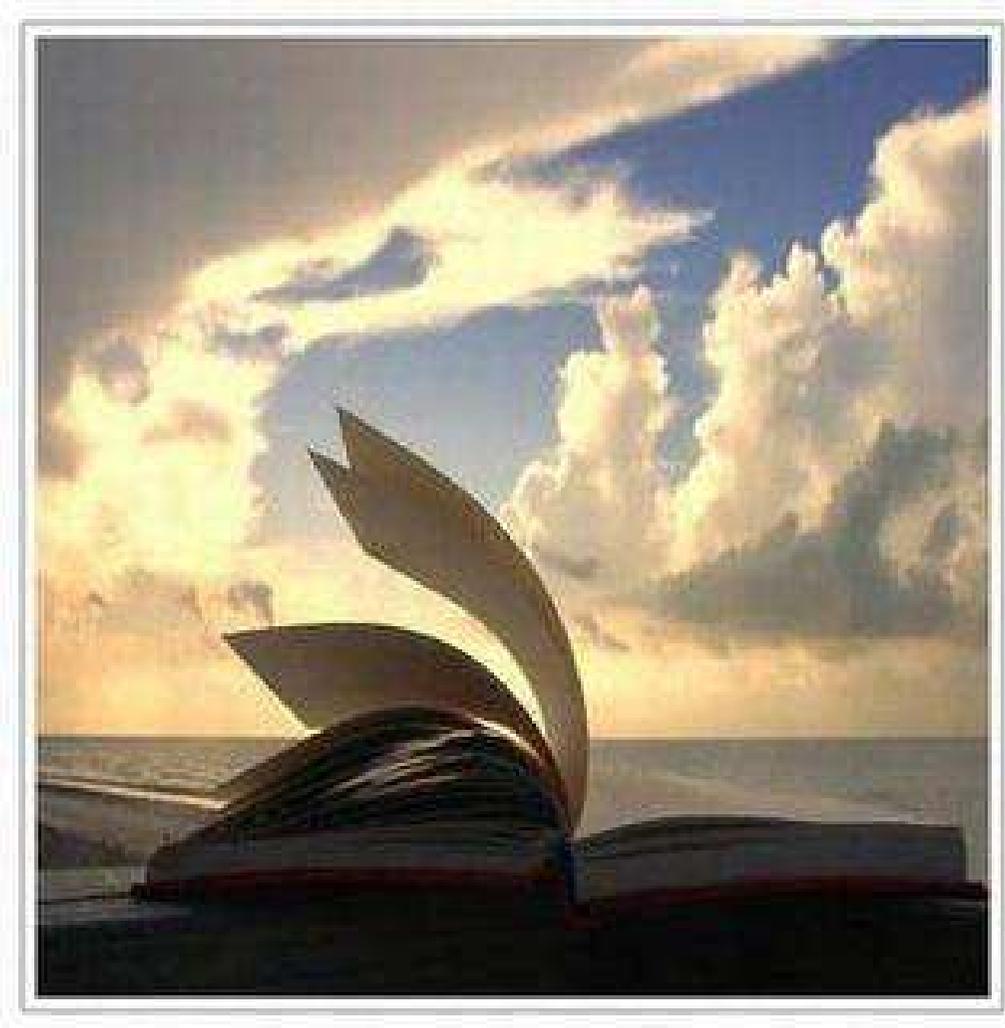


PAPILLOMA VIRUS UMANO

...per l'importanza che questo tumore ha da sempre rivestito...

La Storia

La descrizione



dalle prime descrizioni nei papiri egizi.....

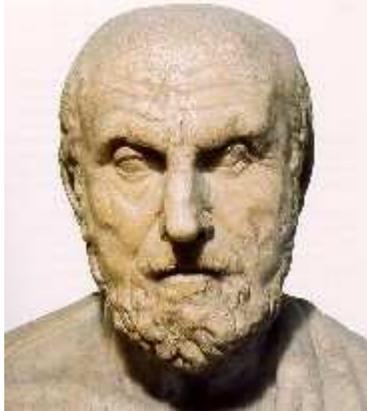
The Ebers Papyrus (1550 bC)



The Smiths Papyrus (ab 1500 bC)



.....attraverso le più precise descrizioni



**Hippocrates
(460-370 bC)**

Hippocrates first coined the term "cancer" and, among others, described what the uterine cervix



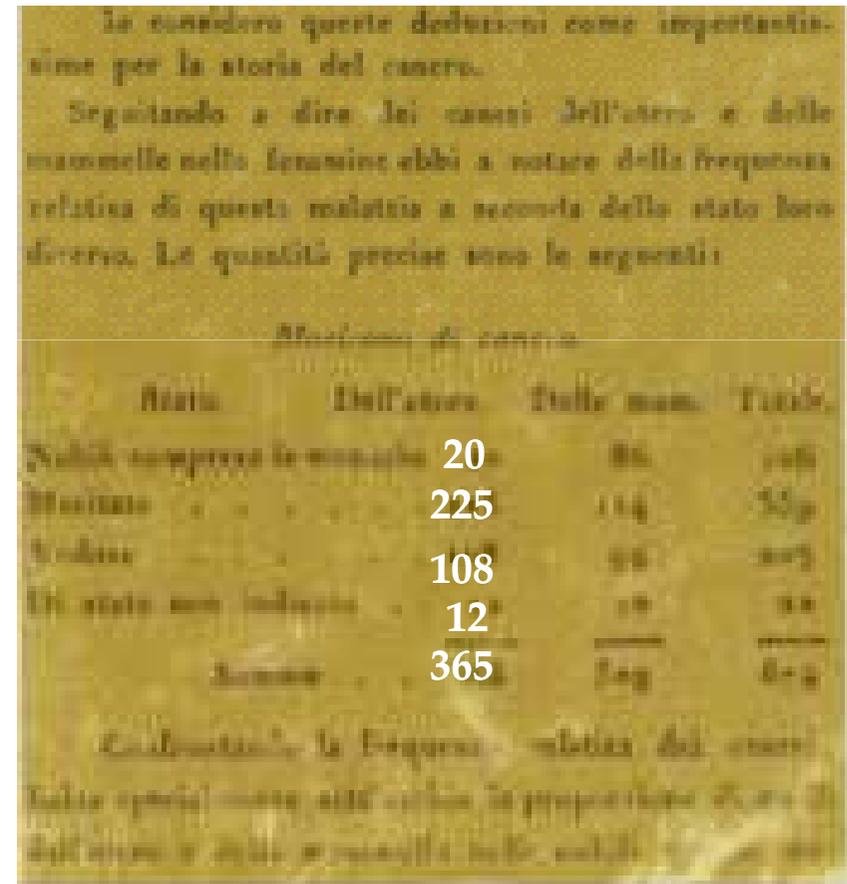
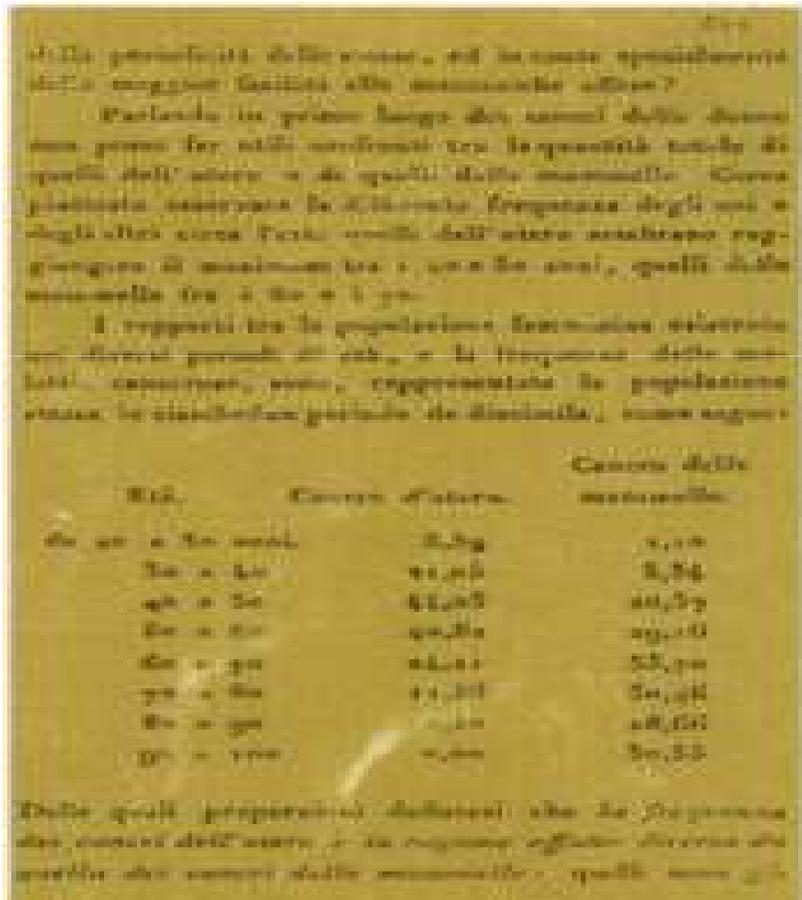
Tu breuis, obfcuro, nec voculis, nec fere prius.
Gloria Cappadociae, et Hippocrati es.
Goupylusà tinea, et Hippocrati es.
Induit Aufonia veftis: legere diu.

**Areteo
(138-81 bC)**

Aretaeus (Αρεταῖος) of Cappadocia described cervical cancer as superficial and deep ulcers which later infiltrated the uterus, distinguishing it from another tumor that was growing in the uterus swelling it ab initio

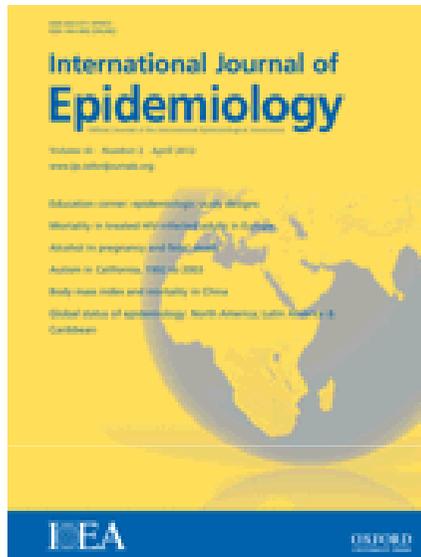
.....e le prime criticate associazioni epidemiologiche

Rigoni-Stern "description in nuns", (1842)



Rigoni-Stern DA. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. Giornale per servire ai progressi della Patologia e della Terapia 1842;2:507-17.

...fino all'Epidemiologia Moderna



© International Epidemiological Association 2002 Printed in Great Britain

International Journal of Epidemiology 2002;31:202–209

CANCER

Risk factors of invasive cervical cancer in Mali

Siné Bayo,^a F Xavier Bosch,^b Silvia de Sanjosé,^b Nubia Muñoz,^c Alba Lucia Combita,^d Pierre Coursaget,^d Mireia Diaz,^b Amardou Dolo,^e Adriaan JC van den Brule^f and Chris JM Meijer^f

Background Cervical cancer is the most common cancer in women in Mali and the second commonest cause of cancer mortality.

Methods As part of an international effort to evaluate the role of human papillomavirus (HPV) in the aetiology of cervical cancer, we conducted a hospital-based case-control study in three medical centres in Bamako during 1994–1995. A total of 82 cases (invasive cervical cancer patients) and 97 controls matched to the cases for age were included. Information on risk factors was collected through personal interview. Serum antibodies to HPV 16, 18 and 31 virus like particles (VLP) were detected using ELISA assays. Polymerase chain reaction was used to detect HPV DNA in frozen biopsies of cases.

Results Human papillomavirus 6, 18, 31 VLP were detected in 60.4% of cases and 45.4% of controls ($P = 0.03$). Overall, HPV DNA was identified in 96.9% of the cervical cancer cases. Risk factors for cervical cancer were parity >10 versus <5 children ([odds ratio] OR = 4.8, 95% CI: 1.5–14.7), never having practised vaginal douching (OR = 17.6, 95% CI: 4.2–74.7), re-using home-made feminine napkins (OR = 45.9, 95% CI: 8.8–238.7) and having a husband with more than two wives (OR = 5.3, 95% CI: 1.3–21.3).

Conclusions These data provide further evidence on the role of HPV in cervical cancer and show that high parity and poor genital hygiene conditions were the main co-factors for cervical cancer in this population with prevalent HPV infection.

.....facendo ipotizzare da subito la possibilità di una base infettiva che doveva però essere dimostrata



The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

APRIL 11, 2002

NUMBER 15



MALE CIRCUMCISION, PENILE HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION, AND CERVICAL CANCER IN FEMALE PARTNERS

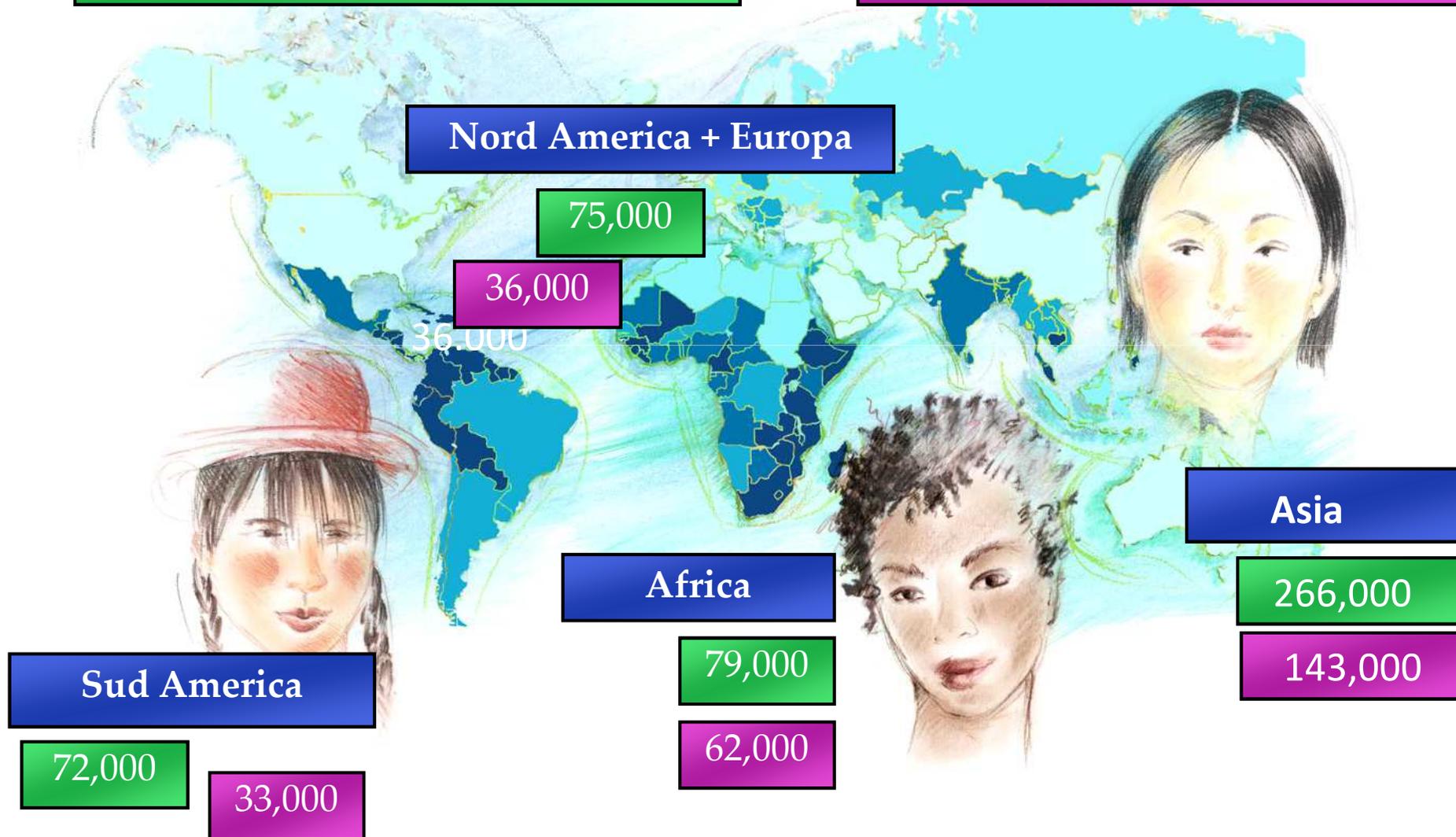
XAVIER CASTELLSAGUÉ, M.D., F. XAVIER BOSCH, M.D., NUBIA MUÑOZ, M.D., CHRIS J.L.M. MEIJER, PH.D.,
KEERTI V. SHAH, DR.P.H., SILVIA DE SANJOSÉ, M.D., JOSÉ ELUF-NETO, M.D., CORAZON A. NGELANGEL, M.D.,
SAIBUA CHICHAREON, M.D., JENNIFER S. SMITH, PH.D., ROLANDO HERRERO, M.D., AND SILVIA FRANCESCHI, M.D.,
FOR THE INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER MULTICENTER CERVICAL CANCER STUDY GROUP

Conclusions Male circumcision is associated with a reduced risk of penile HPV infection and, in the case of men with a history of multiple sexual partners, a reduced risk of cervical cancer in their current female partners. (N Engl J Med 2002;346:1105-12.)

L'importanza derivava dall'impatto della malattia (CCU)

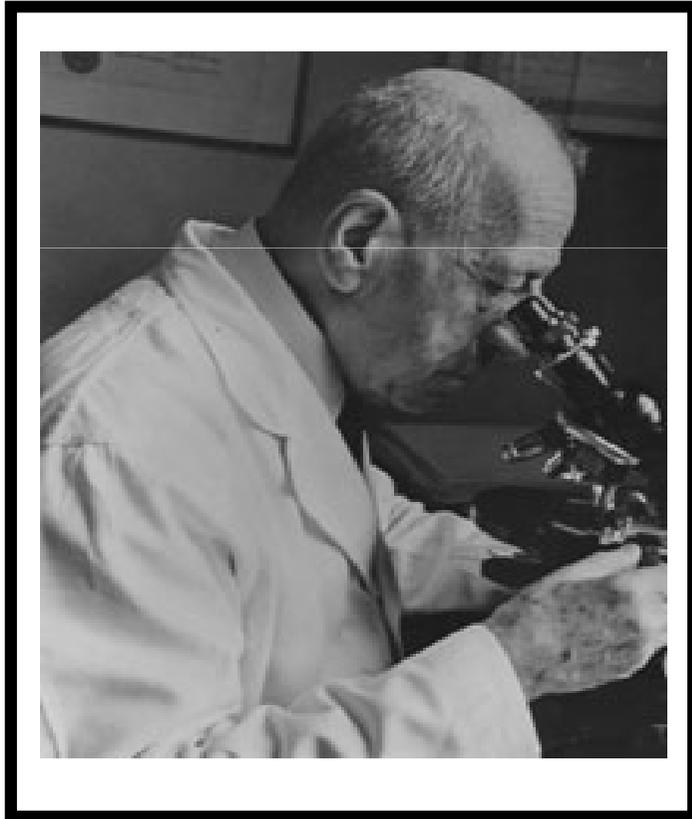
Nuovi casi /anno: ~ 500,000

Morti/anno: ~ 270,000



Tasso di mortalità 9/100,000 (tutte le

...per far fronte al quale la prevenzione secondaria sembrava sufficiente



Dr G. Papanicolaou (1883-1962)

- 'Il Pap test' – screening citologico
- Il virus provoca cambiamenti cellulari che possono essere visti precocemente
- Tutta la popolazione deve essere controllata perché lo screening sia socialmente efficiente
- Alti costi e elevato utilizzo di risorse logistiche e umane

....ma grazie alla ricerca...

Il Premio Nobel 2008 per la Medicina dà riconoscimento alla scoperta che il Papilloma Virus Umano **è la causa necessaria** del cancro della cervice uterina



Harald zur Hausen

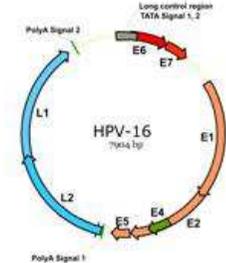
"His discovery has led to characterisation of the natural history of HPV infection, an understanding of mechanisms of HPV-induced carcinogenesis and the development of prophylactic vaccines against HPV acquisition."

Nobel Assembly of the Swedish Karolinska Institute



"... Dr. zur Hausen went against current dogma by postulating **that the virus caused cervical cancer**"

Nobel Assembly of the Swedish Karolinska Institute



Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:3812-5.

...si è potuto ricomporre il puzzle

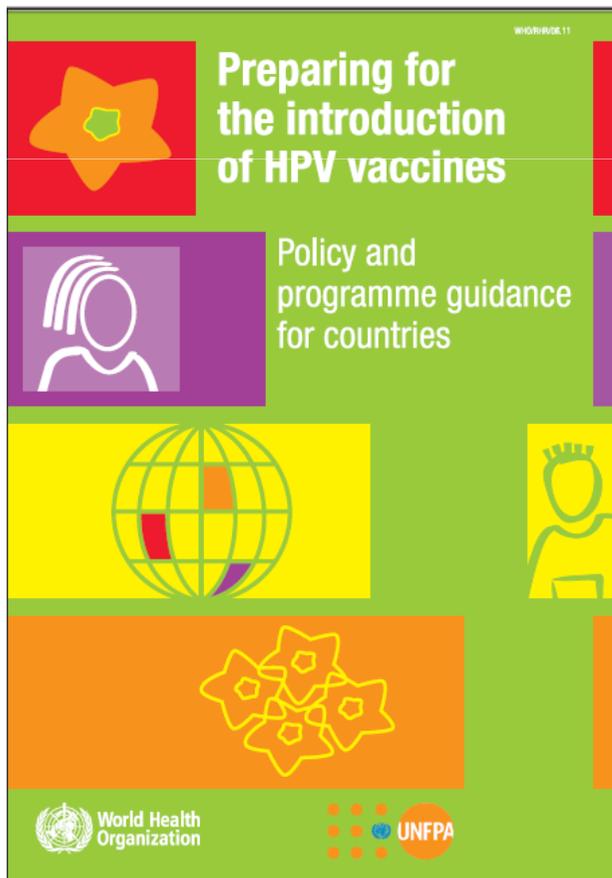
- 100% dei casi di neoplasia cervicale è attribuibile ad HPV
- Gli HPV sono virus ubiquitari
- Fino al 50% delle adolescenti acquisisce un'infezione da HPV entro 3 anni dall'inizio dei rapporti sessuali e fino all'80% delle donne nel corso della propria vita
- Possibilità di nuove infezioni e/o reinfezioni
 - Impatto epidemiologico rilevante nel mondo
 - Limiti intrinseci dello screening nell'arginare il fenomeno
 - Necessità di una prevenzione primaria



WHA58.22 Cancer prevention and control

(6) to encourage the scientific research necessary to increase knowledge about the burden and causes of human cancer, giving priority to tumours, such as cervical and oral cancer, that have a high incidence in low-resource settings and are amenable to cost-effective interventions;

November
2006



WHO/RDCE.11

Preparing for the introduction of HPV vaccines

Policy and programme guidance for countries

World Health Organization UNFPA

La Strategia

World Health Assembly resolution on prevention and control of cancer

the vaccines are expected to prevent cervical cancer in 70% of HPV-naive women

La tattica

Target populations for HPV immunization

The target age range will be specified in national licensing standards, and appropriate service delivery strategies will need to be developed to reach the primary target population (young age cohort). In addition, strategies may be needed to provide “catch-up” vaccination for secondary populations

Abbiamo avuto a disposizione due vaccini

21-11-2007 G U REPUBBLICA ITALIANA Serie generale n. 271 3-2007 G U REPUBBLICA ITALIANA Serie generale - n. 52

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 29 ottobre 2007.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale «Cervarix» (vaccino papillomavirus umano), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determinazione/C n. 168/2007).

bivalente

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 28 febbraio 2007.

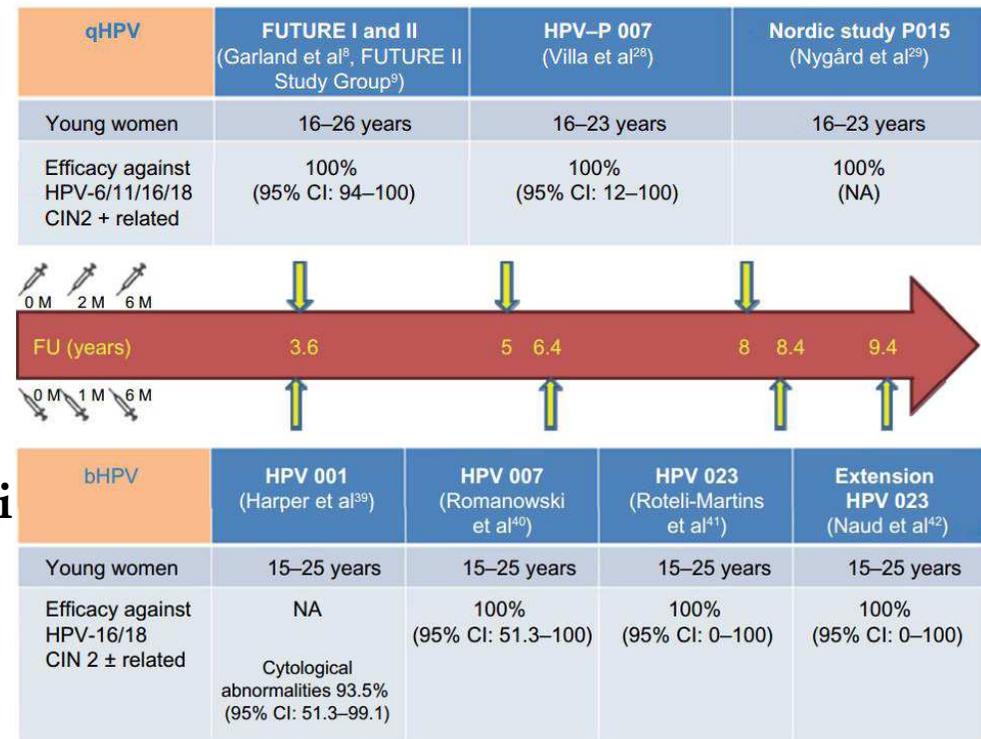
Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Gardasil» (vaccino papillomavirus umano), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determinazione/C n. 129/2007).

quadrivalente

Composizione	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18	40 µg HPV 16 20 µg HPV 18 20 µg HPV 6 40 µg HPV 11
Schedula	0, 1, 6 mesi	0, 2, 6 mesi
Adiuvante	AS04: 500 µg Alluminio idrossido + 50 µg MPL	Alum: 225 µg Alluminio idrossifosfato solfato

VACCINI HPV: QUALI EVIDENZE?

- Elevata immunogenicità con tassi di siero-conversione >98% per tutti i tipi di HPV target
- Elevata efficacia nel prevenire le lesioni CIN2/3, VIN2/3, VaIN 2/3, AIN (qHPV), condilomi genitali (qHPV) nelle persone senza evidenza di pregressa infezione
- Buon profilo di sicurezza su oltre 10.000 soggetti vaccinati nell'ambito dei programmi di sviluppo clinico di ciascun vaccino e dopo 8 anni dall'immissione in commercio, dati raccolti in più di un milione di soggetti nel mondo, pubblicati in 15 studi di "safety".
- Efficacia nel prevenire successive malattie HPV correlate in donne trattate per CIN, VIN, VaIN o condilomi genitali, e in MSM trattati per HG-AIN (qHPV)



Strategia vaccinale contro l'HPV in Italia



Intesa tra il Governo, le Regioni e le P.A. di Trento e Bolzano “Strategia per l’offerta attiva del vaccino contro l’infezione da HPV in Italia” (2011/2/2007)

- Offerta attiva e gratuita alle ragazze nel 12° anno di vita



Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014

- Inserimento della vaccinazione anti-HPV nei LEA
- Offerta attiva e gratuita alle ragazze nel 12° anno di vita

**Intesa Governo-
Regioni 2007**

**CV≥95%
Coorte 2001**

PNPV 2012-2014

**CV≥80%
coorte 2002**

**CV≥95%
Coorte 2003**

Coorti target primario (nate 1997-2001)

→ Copertura ancora lontana dal 95% (obiettivo fissato dal PNPV 2012-2014)¹



Coorte di nascita	Coperture al 31 /12/2014 ¹ Media nazionale		Differenze di copertura dal 31/12/2013 (12 mesi intervallo) ^{1,2}
	1 [^] dose	Ciclo completo	Ciclo completo (Δ %)
1997	74,4%	70,6%	+1,8
1998	74,8%	70,3%	+1,8
1999	75,3%	71,2%	+2,7
2000	74,7%	69,7%	+4,8
2001	72,6%	64,7%	+31,2

→ Il trend di copertura appare stabile attorno al **70%**

→ Circa il 4% delle coorti non completa il ciclo

→ Il catch up delle ritardatarie continua

Data Update by Istituto Superiore di Sanità (ISS) on 12/11/2015:

1. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/06/2013

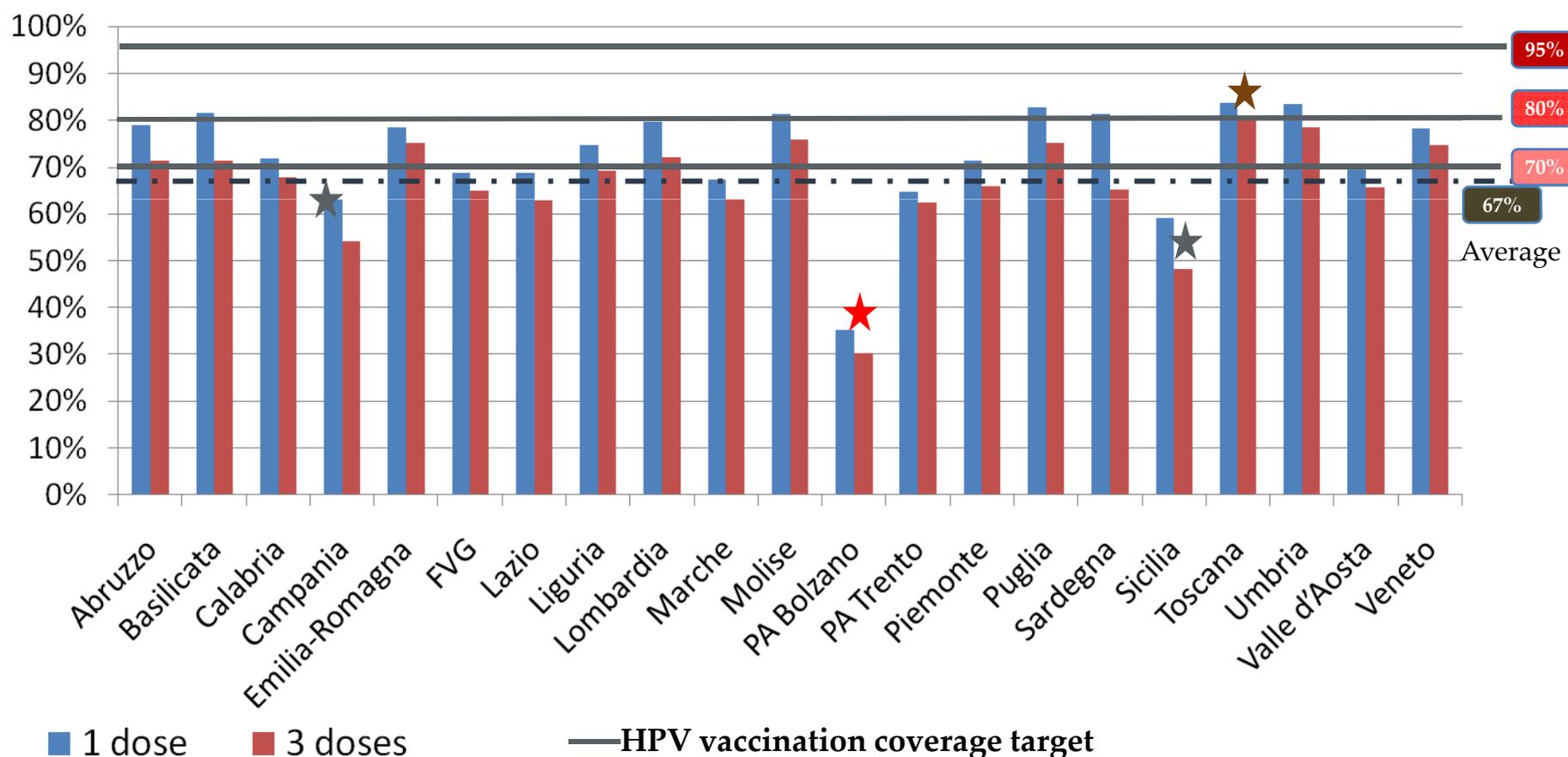
http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/HPV_30-06-2013.pdf

2. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per 2. l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/06/2014

[http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HP_V_30062014_validato%20\(1\).pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HP_V_30062014_validato%20(1).pdf)

Copertura (3 dosi) nelle dodicenni, coorte 2001 : → grandi differenze da regione a regione

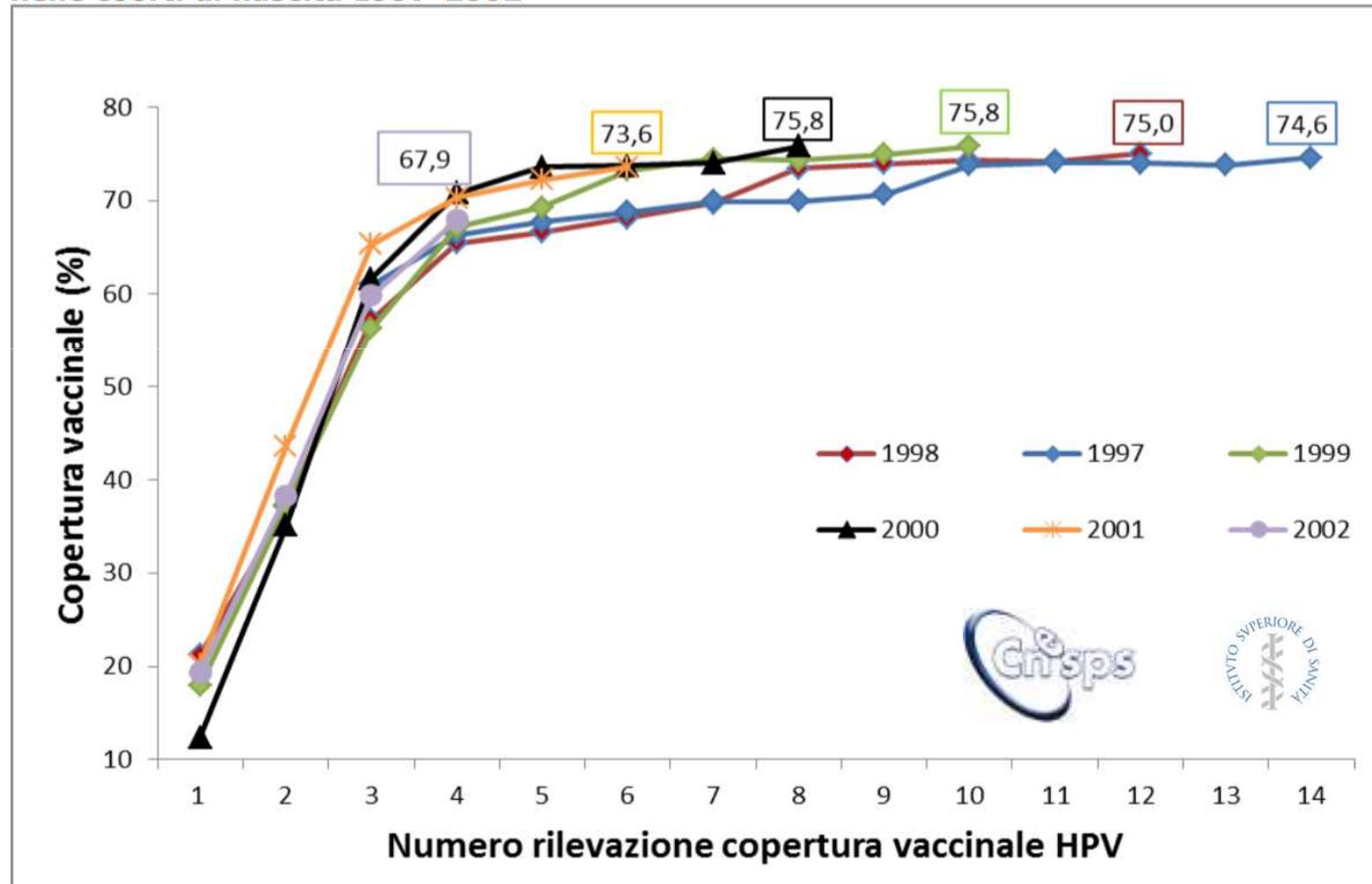
- Media 70%



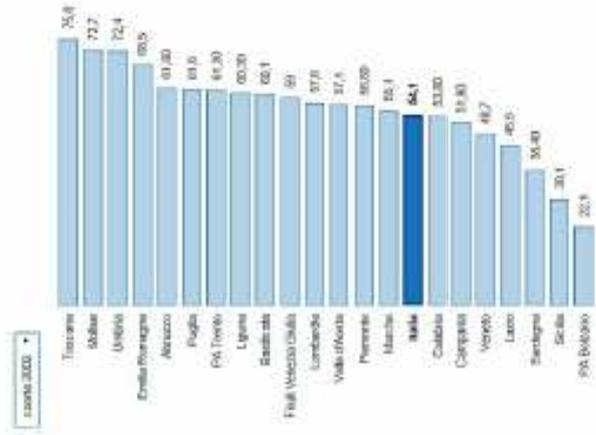
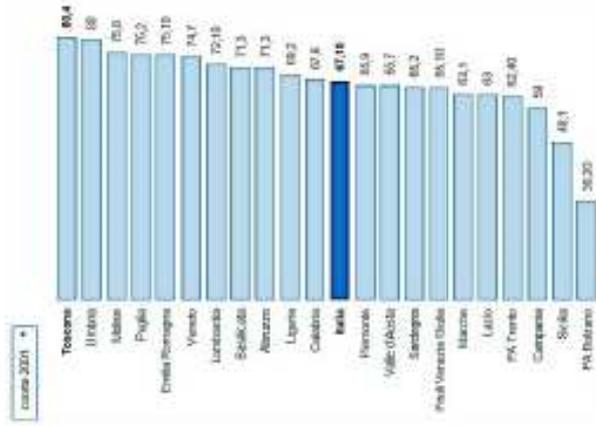
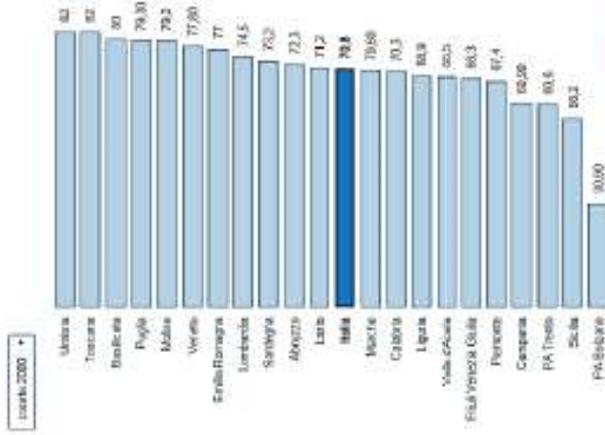
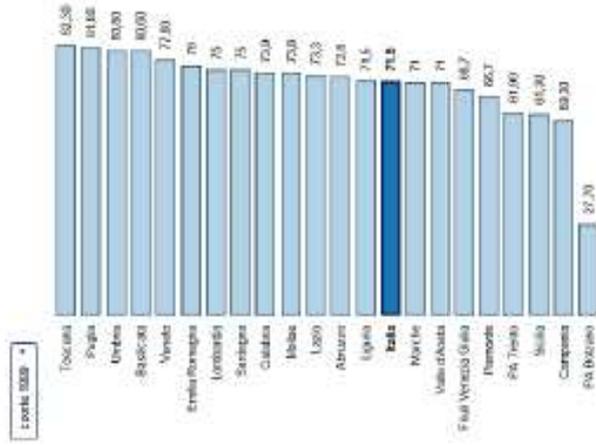
From : Data Update by Istituto Superiore di Sanità (ISS) on 12/11/2015: Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/06/2014 [http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento HPV_30062014_validato%20\(1\).pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPVP_30062014_validato%20(1).pdf)

Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2014

Figura 1. Andamento della copertura con almeno una dose di vaccino contro l'HPV nelle coorti di nascita 1997-2002



Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV (aggiornamento 31/12/2014)



% vaccinate con ciclo completo Target primario della vaccinazione: offerta attiva e gratuita nel 12° anno di vita *tutti i dati sono aggiornati al 31/12/2014 (eccetto Veneto al 30/09/2014) - fonte Iss

**Vaccinazione di coorti aggiuntive:
18enni, 25enni, etc..?**

Estensione target secondari oltre 12enni femmine (2007)

2007

- Basilicata e Valle d'Aosta avviano la campagna. La Basilicata offre il vaccino a 4 coorti; la Valle d'Aosta a due coorti (12° e 16° anno)

2008

- tutte le Regioni avviano l'offerta attiva alle ragazze nel 12° anno. FVG e Piemonte lo offrono a una seconda coorte (15° e 16° anno rispettivamente)

2009

- Toscana estende l'offerta alle ragazze nel 16° anno

2010

- Puglia e Liguria estendono l'offerta alle ragazze nel 18° e 16° anno rispettivamente

2012

- PA Trento estende l'offerta alle ragazze nel 15° anno e l'Emilia-Romagna ai soggetti HIV positivi

2015

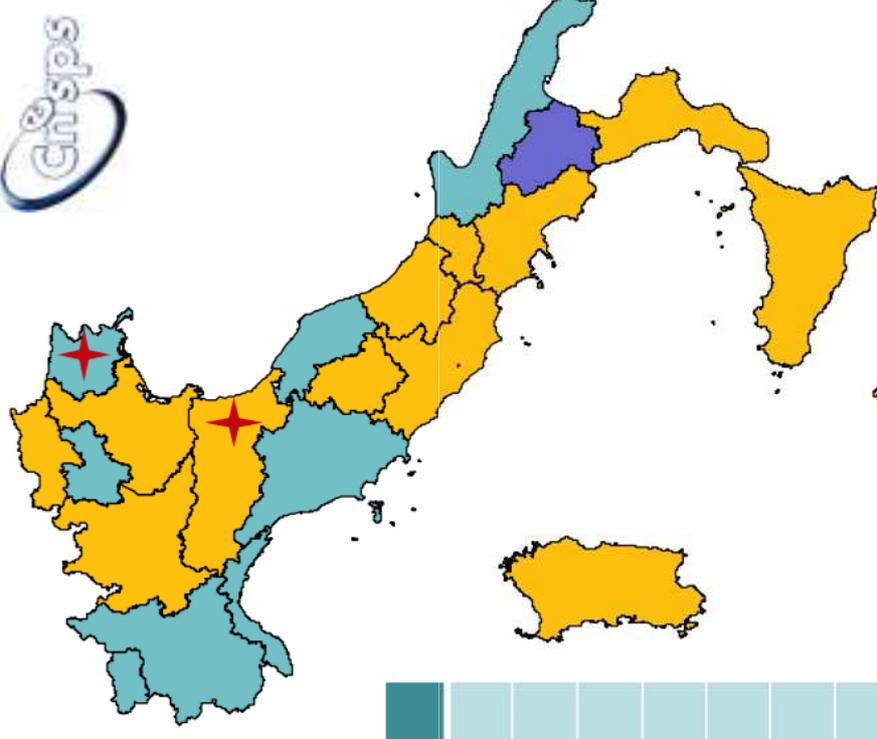
- Liguria, Veneto, Puglia e Sicilia estendono l'offerta ai maschi nel 12° anno; FVG la estende ai maschi nel 12° anno, ai soggetti HIV positivi e ai maschi omosessuali

Offerta attiva e gratuita del vaccino contro l'HPV nelle ragazze (Aprile 2015)



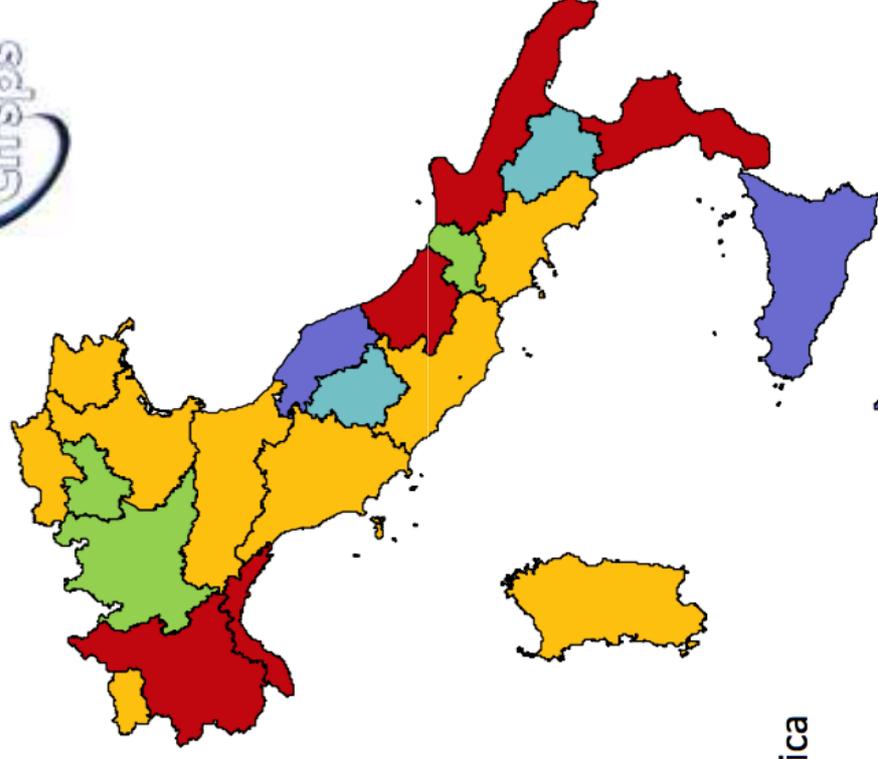
- 1 coorte: ragazze nel 12° anno
- 2 coorti
- 4 coorti (12-15-18-25°anno)

★ Offerta attiva ai soggetti HIV positivi
(fino ad età massima prevista in scheda tecnica)



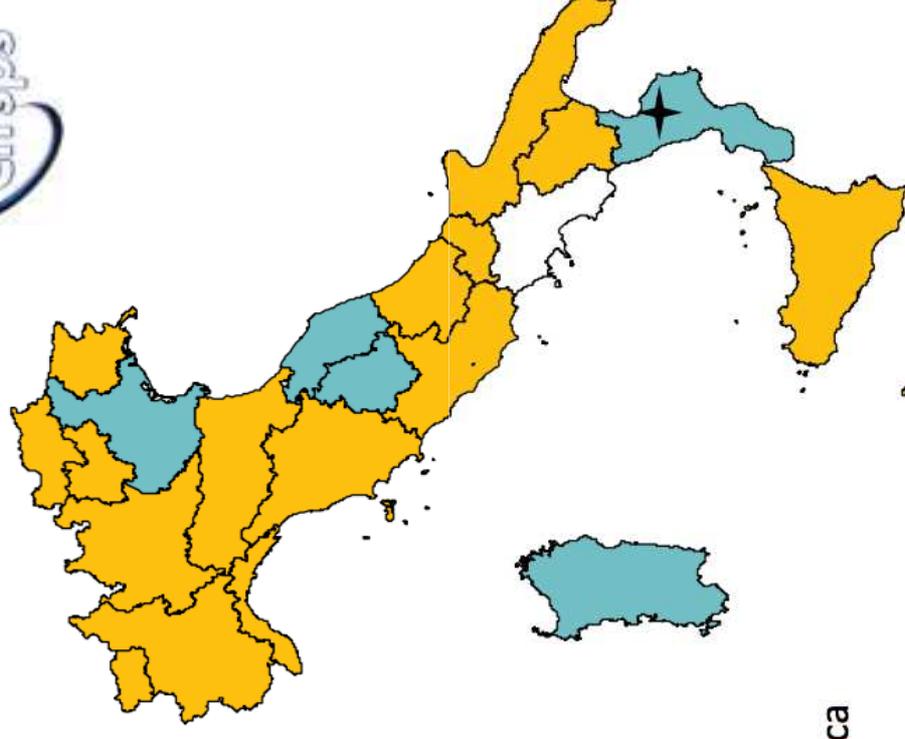
Regione	Seconda coorte
Valle D'Aosta	16° dal 2007
Piemonte,	16° dal 2008
Liguria	16° dal 2010
Toscana	16° dal 2009
Marche	18° dal 2009
Friuli Venezia Giulia	15° dal 2008
PA Trento	15° dal 2012
Puglia	18° dal 2010 - 25° dal 2014

Per quanto è mantenuto il diritto alla gratuità (coorti femminili)? (Aprile 2015)



-  Fino a 18 anni
-  Fino a 25 anni
-  Fino alla massima età prevista in scheda tecnica
-  Fino a 15-16 anni
-  Per i primi anni dopo la chiamata

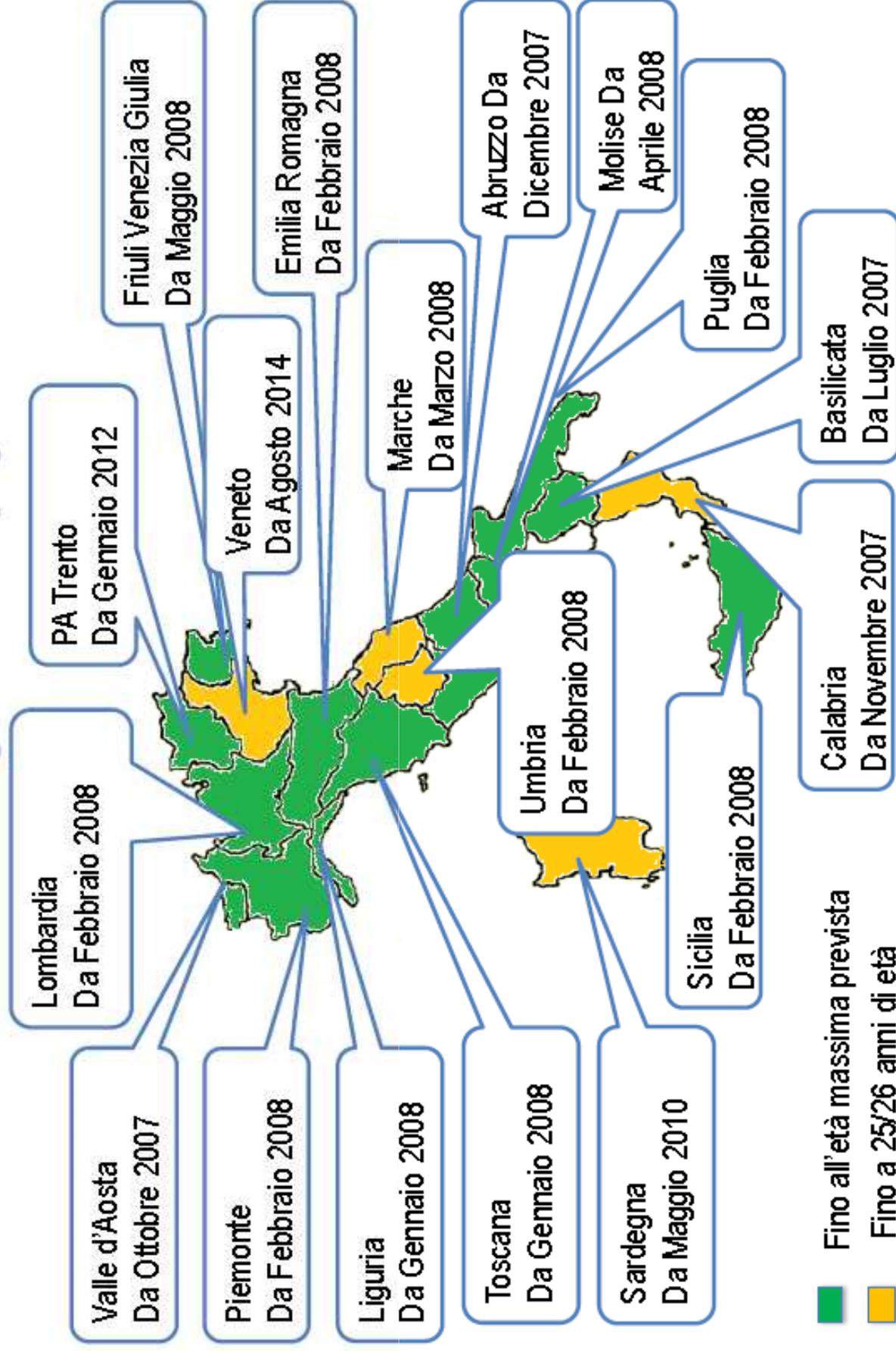
Coorti femminili con pagamento agevolato (Aprile 2015)



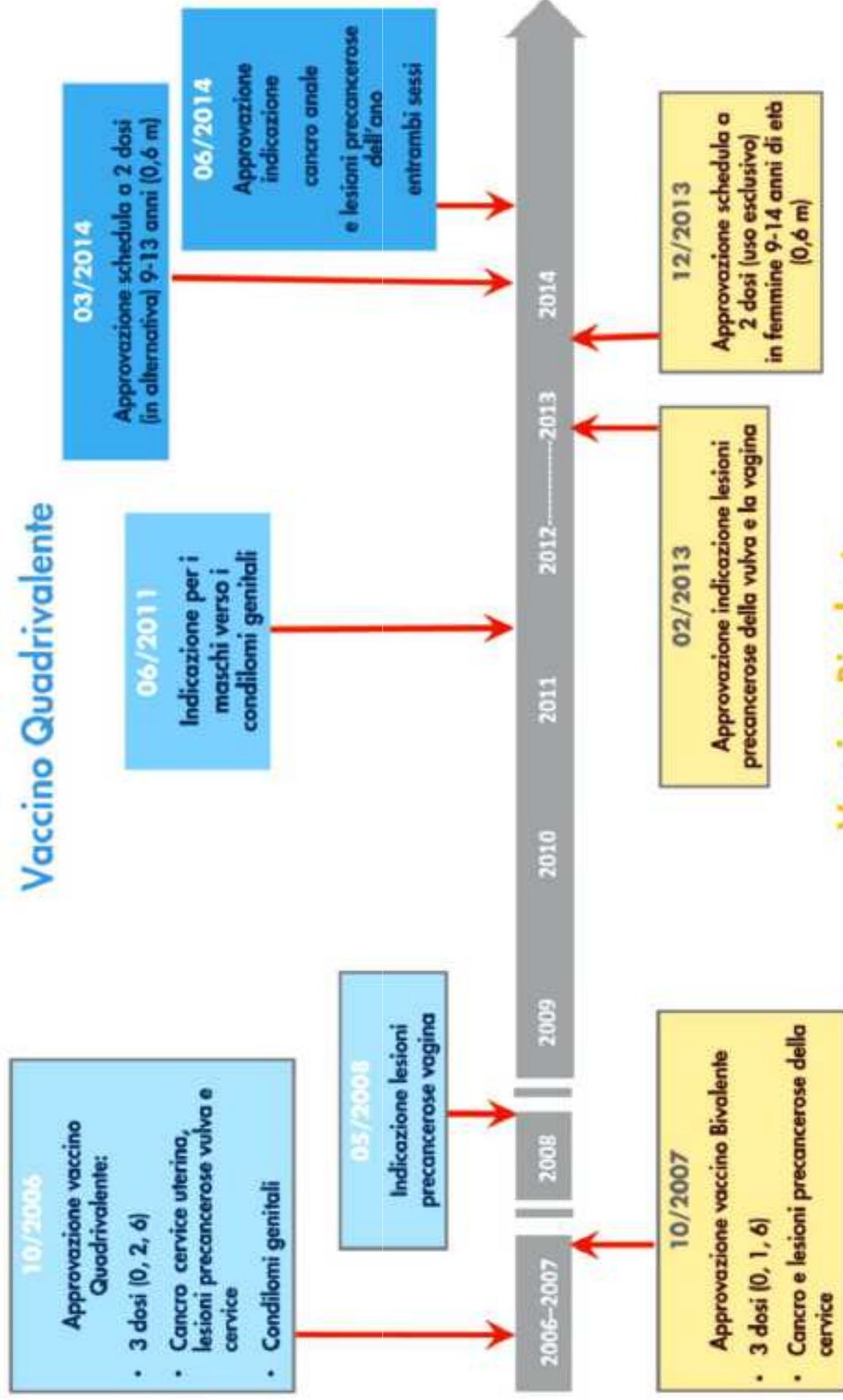
- Fino all'età massima prevista in scheda tecnica
- Fino al 25/26° anno
- Nessuna coorte con pagamento agevolato

★ Solo-ASP Reggio Calabria

Strategie regionali per la vaccinazione anti-HPV: offerta in regime di co-payment



I vaccini anti-HPV disponibili: evoluzione delle indicazioni e della schedula nel tempo



Vaccinazione dei maschi

Prevalenza dell'infezione da HPV nella popolazione maschile e femminile nel corso della vita

- Mentre nella donna la prevalenza del virus è alta nei primi anni dopo l'inizio dell'attività sessuale, per poi scendere (**linea rossa**),
- Nell'uomo rimane elevata nel corso di tutta la vita (**istogrammi verdi**)



Fonte: adattato da Giuliano A, et al. CEBP 2008

De Vuyst H et al. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2632-2639

Profilo di Efficacia (RCP) (Popolazione Per-Protocol – Naive ai tipi vaccinali)

QUADRIVALENTE

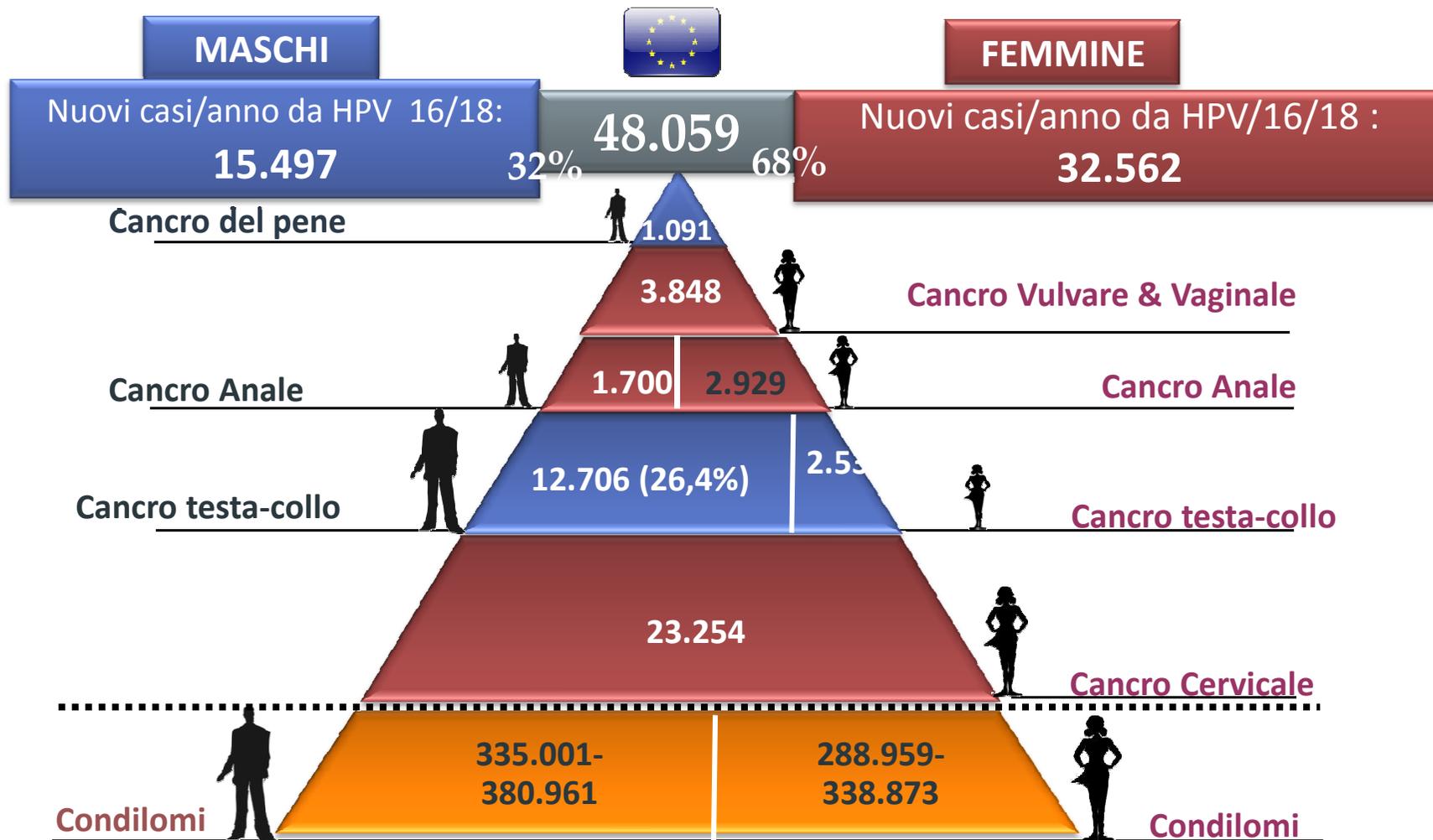
Popolazione	Infezioni da HPV 6/11/16/18	Popolazione per-protocol Efficacia (%) 95% IC	Efficacia post-hoc (%)
Donne 16-26 anni	CIN 2/3	98.2	
	VIN 2/3	100	
	VaIN 2/3	100	
	Condilomi genitali	99.0	
Maschi 16-26 anni	Condilomi genitali	89.4	
	AIN	77.5	91.1
	AIN 2/3	74.9	91.7
Donne 24-45 anni	CIN, LGE**	95.7	

Kjaer SKK et al. Cancer Prev Res; The FUTURE I/II Study Group. BMJ 2010; Giuliano AR et al. N Engl J Med 2011,

***LGE: Lesioni genitali esterne: include vulva, vagina neoplasia intraepiteliale (VIN e VaIN) e condilomi Ferris D presented at IPC 2010 congress Montréal, Canada*

Castellsagué, Munoz. Br J Cancer. 2011 Jun 28; 105(1): 28–37

CANCRO HPV IN EUROPA: IMPATTO NELLE DONNE E NEGLI UOMINI



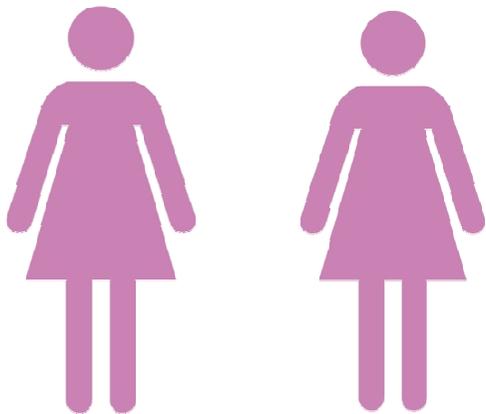
Sources: Forman et al 2012 Vaccine based on de Martel et al Lancet Oncol 2012 (cancers) and Hartwig et al. BMC Cancer 2012 (genital warts) ESTIMATES UK HPA 2007 AND GERMANY

IMPATTO DEL CANCRO HPV-CORRELATO IN ENTRAMBI I SESSI IN EUROPA

32.562 casi in Europa/anno
HPV 16/18-correlati nella donna

VS

15.497 casi in Europa/anno
HPV 16/18-correlati nel maschio



Per ogni due casi di
cancro HPV 16/18
correlato nelle
femmine in Europa,
ci sarà un caso nei
maschi:

2:1



HPV Cause a Subset of Head and Neck Cancers Predominantly in the Oropharynx¹

● The areas within the oropharynx include⁵

- The back third of the tongue
- The soft area at the back of the roof of the mouth (the soft palate)
- The tonsils and two ridges of tissue in front of and behind the tonsils (called the tonsillar pillars)
- The back wall of the throat

● Most common HPV locations Oropharynx²

- Tonsillar cancer
93% related to HPV³
- Base of tongue cancer
84% related to HPV⁴

The Oropharynx

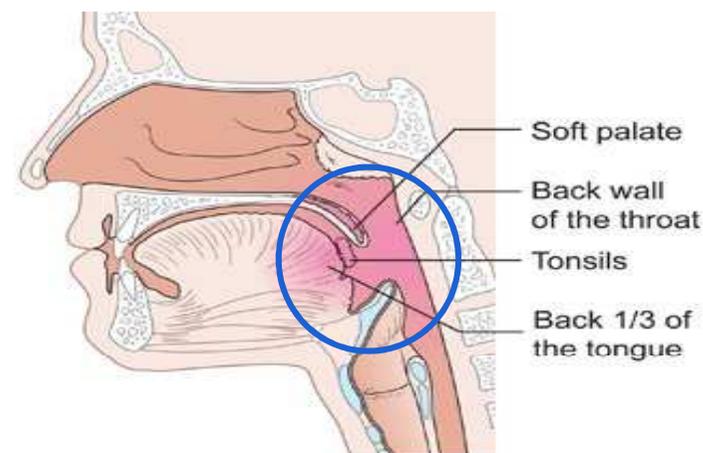
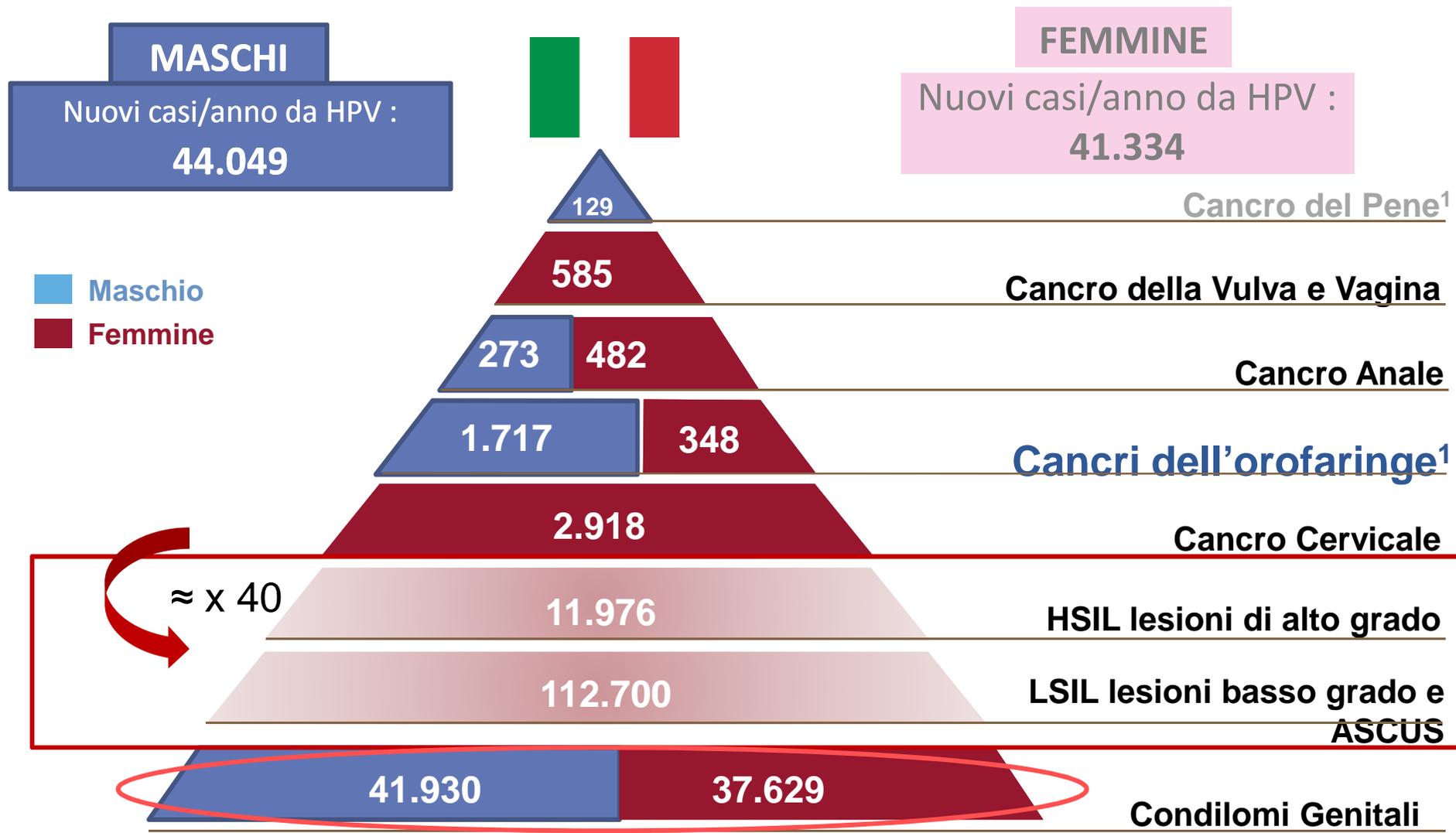


Diagram showing the parts of the oropharynx
© Copyright CancerHelp UK

Picture adapted from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/mouth-cancer/about/the-mouth-and-oropharynx>

1. Kreimer AR et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005
2. Dahlstrand HM et al. Adv Cancer Res 2005
3. Nasman A et al. Int J cancer 2009
4. Attner P et al. In tJ Cancer 2010
5. Cancer research UK website:
<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/mouth-cancer/about/the-mouth-and-oropharynx>

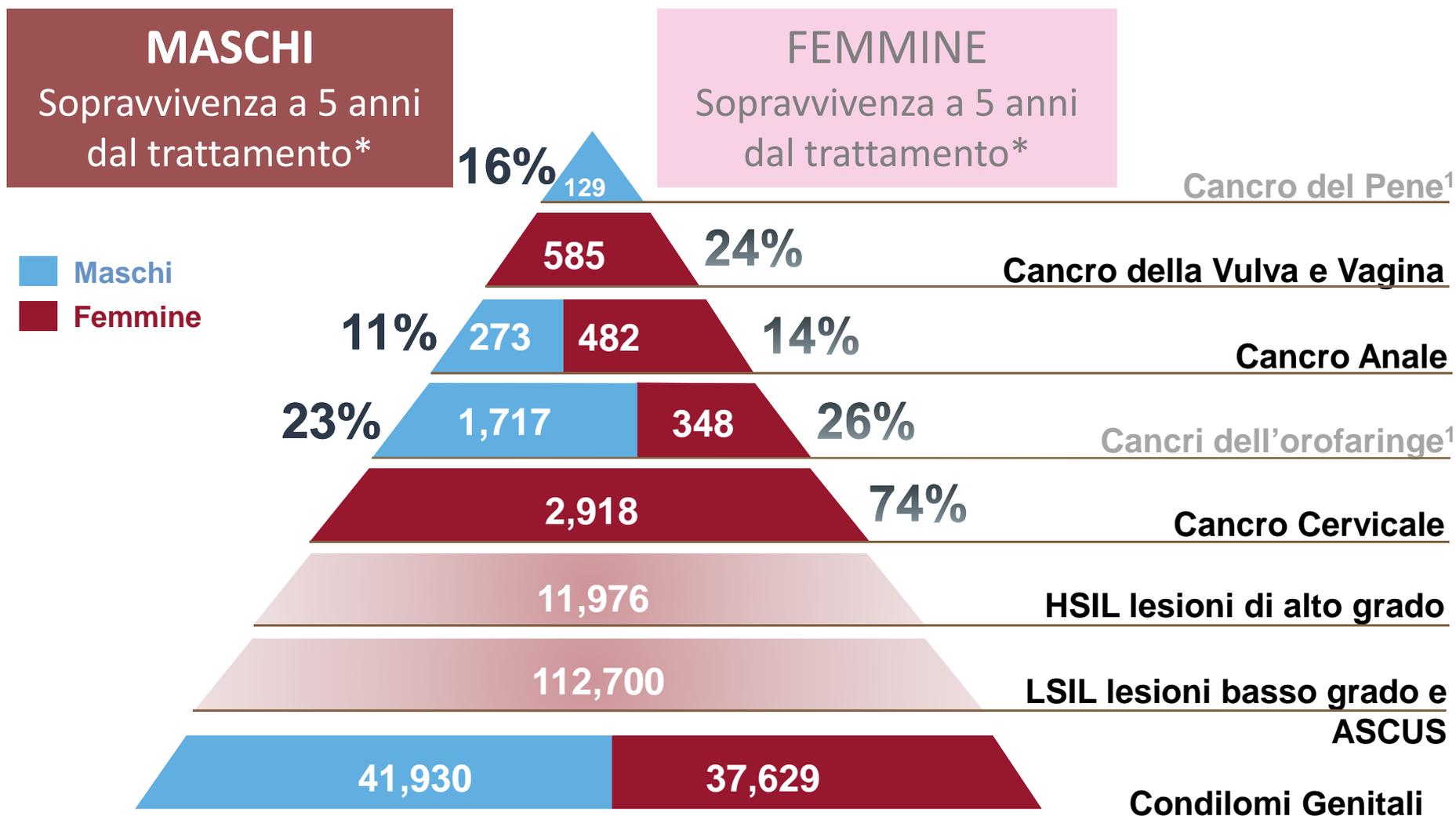
Carico delle malattie HPV-correlate in Italia: stime annuali dei tumori e delle lesioni precancerose di alto-grado in Femmine e Maschi



Fontes: Forman et al 2012 Vaccine based on de Martel et al Lancet Oncol 2012 (cancers) and Hartwig et al. BMC Cancer 2012 (genital warts) ESTIMATES UK HPA 2007 AND GERMANY
 * Dati di sopravvivenza AIRTUM 2014

Fonte: Il numero annuale di nuovi casi di cancro calcolato sulla base dei tassi di incidenza grezzi del database di IARC (1998-2002) e della stima sulla popolazione in Eurostat 2008; stima Globocan 2008 per cancro del collo dell'utero; tassi di prevalenza HPV pubblicati (per l'Europa, ove disponibili)

La sopravvivenza a 5 anni ai tumori HPV varia dall'11% al 26% dei pazienti per i tumori che non hanno lo screening come il cancro cervicale



Sources: Forman et al 2012 Vaccine based on de Martel et al Lancet Oncol 2012 (cancers) and Hartwig et al. BMC Cancer 2012 (genital warts) ESTIMATES UK HPA 2007, Baio et al . Burden of HPV disease in Italy
* Dati di sopravvivenza AIRTUM 2014

* Fonte: Annual number of new cancer cases calculated based on crude incidence rates from IARC database (1998-2002) and population estimate Eurostat 2008; estimate Globocan 2008 for cervical cancer; published HPV prevalence rates were applied (for Europe, when available)

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)

HPV 16 E 18 SONO ASSOCIATI ALLA MAGGIORANZA DELLE LESIONI PRE-CANCEROSE

	HPV (tutti tipi) Prevalenza	Cancri 16/18 HPV+
Cancro del collo dell'utero	>99%	70-75%
Cancro Anale	84%	> 90%
Cancro della Vagina	70%	80-90%
Cancro della Vulva	40%	> 90%
Cancro del Pene*	47%	> 80%
Cancri Testa e collo		
Cancro dell'orofaringe	36%	> 95%
Cancro della cavita orale	23%	> 95%

> 90% dei condilomi genitali sono causati dai tipi HPV 6 e 11 e quasi tutti i casi di Papillomatosi respiratoria ricorrente (RRP)

¹De Vuyst Eur J Cancer 2009; ² De Vuyst Int J Cancer 2009; ³ Miralles-Guri J Clin Pathol 2009;

⁴ Kreimer Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; ⁵ von Krogh Eur J Dermatol 2001

Le infezioni sessualmente trasmesse: dati relativi ai condilomi genitali (1991-2012)

- Nelle femmine

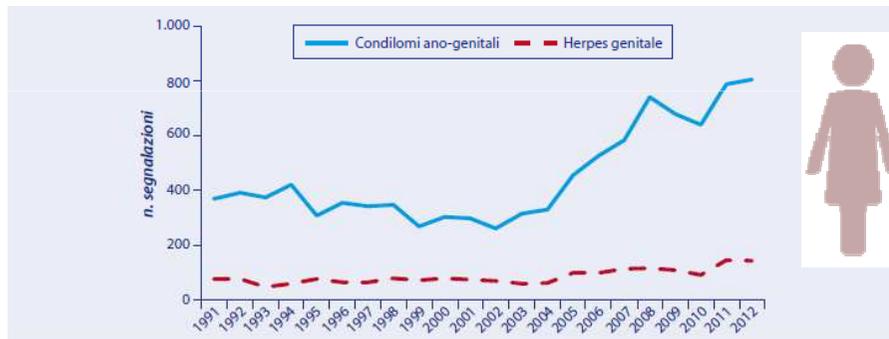


Figura 10 - Andamento delle segnalazioni delle principali IST virali, in donne (Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2012)

- Nei maschi

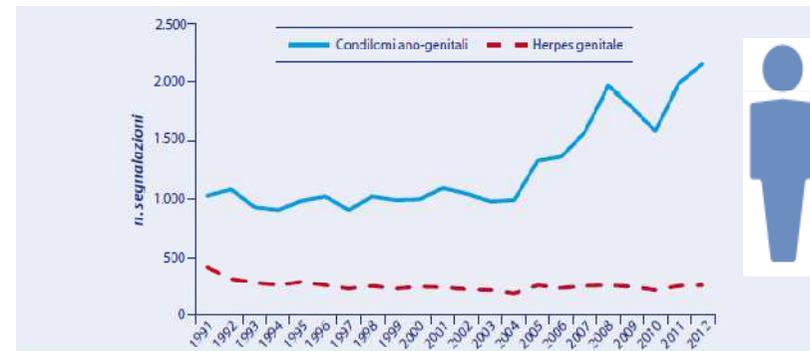


Figura 12 - Andamento delle segnalazioni delle principali IST virali, in uomini (Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, 1991-2012)

Impatto economico dell'HPV in Italia*

OPEN ACCESS Freely available online

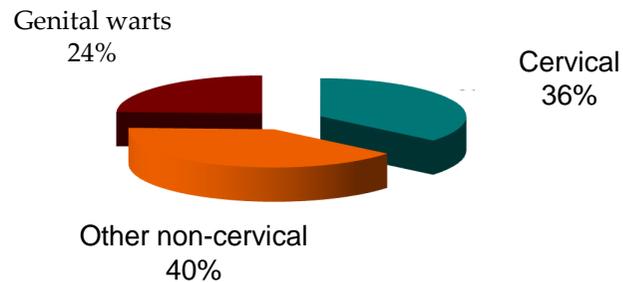
PLOS ONE

Economic Burden of Human Papillomavirus-Related Diseases in Italy

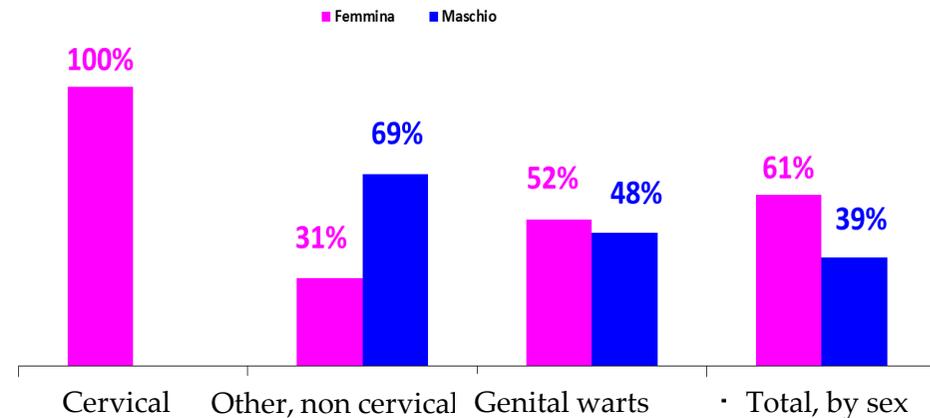
Gianluca Baio^{1,2}, Alessandro Capone³, Andrea Marcellusi⁴, Francesco Saverio Mennini^{3,4}, Giampiero Favato^{3*}

¹ Department of Statistical Science, University College London, London, United Kingdom, ² Biostatistics Unit, Department of Statistics, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy, ³ Institute of Leadership and Management in Health (ILMH), Kingston University London, London, United Kingdom, ⁴ CEIS Sanità (CHEM – Centre for Health Economics and Management), Faculty of Economics, University of Tor Vergata, Rome, Italy

Economic burden of diseases (%)

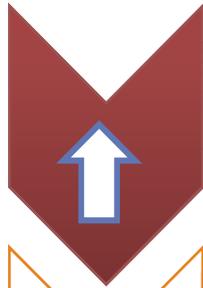


Economic burden of diseases, by sex

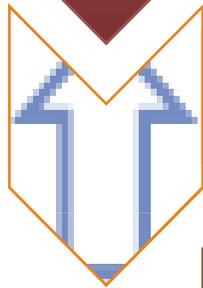


* Disease related to HPV types 6, 11, 16 and 18

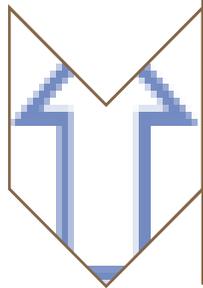
La vaccinazione contro l'HPV nei maschi



- Il vaccino quadrivalente ha mostrato una buona immunogenicità, efficacia e sicurezza nei maschi



- I dubbi principali che alimentano la discussione sull'estensione della vaccinazione ai maschi sono legati alla costo-efficacia di questo intervento



- Sebbene l'estensione della vaccinazione ai ragazzi potesse essere vantaggiosa per entrambi i sessi, *tale azione non sembrava essere costo-efficace*. La maggior parte delle analisi di costo-efficacia analizzate concludevano che è molto più costo-efficace migliorare le coperture vaccinali nelle donne piuttosto che introdurre la vaccinazione universale dei maschi *

*European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of Hpv vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012

- Conclusions

In Europe, the vaccination of 12-year old boys and girls against HPV 6, 11, 16 and 18 would be **associated with substantial additional clinical benefits in terms of reduced incidence of HPV-related genital warts and carcinomas** versus girls-only vaccination. The **incremental benefits of adding boys vaccination are highly dependent on coverage in girls**. Therefore, further analyses should be performed taking into account the country-specific situation. In addition to clinical benefits, substantial economic benefits are also anticipated and warrant further investigation as do the social and ethical implications of including boys in vaccination programs.



BMC Cancer. 2013; 13:
10.

Published online 2013
Jan 8. doi: 10.1186/1471-
2407-13-10

*Estimating the clinical
benefits of vaccinating boys
and girls against HPV-
related diseases in Europe*

Rémi Marty, Stéphane Roze,
Xavier Bresse, Nathalie
Largerion and Jayne Smith-
Palmer

La vaccinazione contro l'HPV nei maschi

C

- L'Oms conclude che la vaccinazione dei maschi non è raccomandata come priorità, soprattutto nei Paesi a risorse limitate, poiché le evidenze disponibili mostrano che la principale priorità dovrebbe essere la riduzione del cancro della cervice attraverso la tempestiva immunizzazione delle giovani donne e il raggiungimento in questo target di alte coperture per tutte le dosi.*

- **Tuttavia gli studi e i modelli più recenti, che hanno tenuto conto di altri parametri, quali l'impatto su tutte le patologie HPV-correlate (non solo sul cancro cervicale), la copertura vaccinale delle coorti femminili, il prezzo del vaccino (notevolmente ridotto) e l'introduzione della schedula a due dosi, hanno notevolmente migliorato il profilo di costo-efficacia dell'introduzione della vaccinazione contro l'HPV nei maschi.**

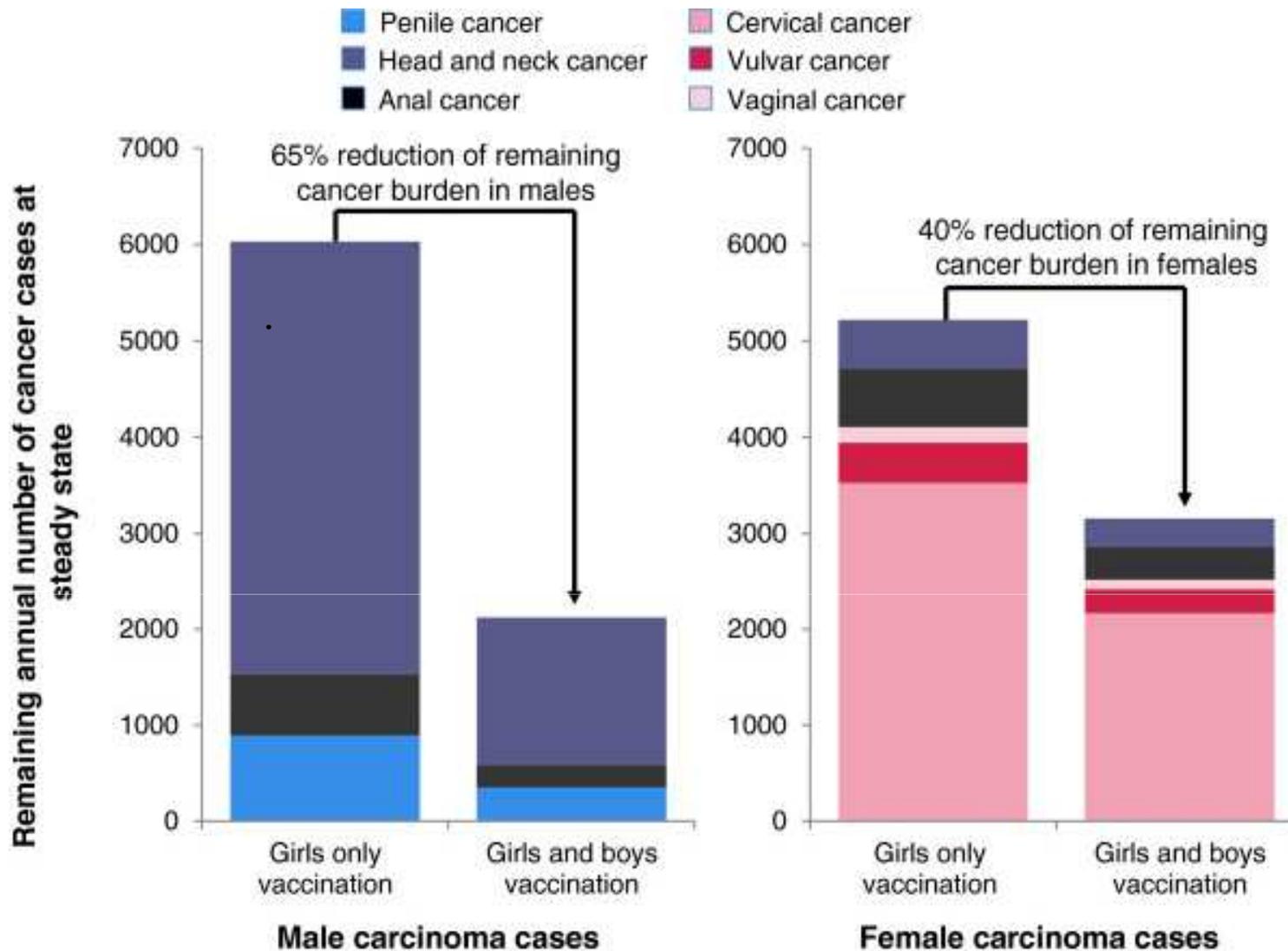
*WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record, 2014; 89 (43):465-492

Conclusions:
Universal HPV
vaccination is found
to be a cost-effective
choice when
compared with
either cervical
cancer screening or
female-only
vaccination within
the Italian context.

*Value in Health, 18 (2015)
956-968*

**Cost-Effectiveness
Analysis of Universal
Human Papillomavirus
Vaccination Using a
Dynamic Bayesian
Methodology: The BEST
II Study**

Katrin Haeussler, MSc^{1,*}, Andrea
Marcellusi,, Francesco Saverio
Mennini,, Giampiero Favato,
Mauro Picardo,, Giorgia
Garganese, Marco Bononi,
Silvano Costa, Giovanni
Scambia, Peter Zweifel,
Alessandro Capone, Gianluca
Baio,



Annual number HPV 16/18 related carcinoma cases among males and females when considering a vaccination strategy of boys and girls aged 12 versus girls only vaccination aged 12 (**70% vaccine coverage rates assumed for all cohorts**) - base case analysis presented at steady-state, 100 years. The remaining annual burden of male HPV-related carcinomas is shown in the chart on the left side; remaining burden of female HPV-related carcinomas is shown in the chart on the right hand side

**Human Papillomavirus Vaccination
Recommendations of the Advisory Committee
on Immunization Practices (ACIP)**

- *ACIP recommends routine vaccination with HPV4 or HPV2 for females aged 11 or 12 years and with HPV4 for males aged 11 or 12 years.*
- *Vaccination also is recommended for females aged 13 through 26 years and for males aged 13 through 21 years who were not vaccinated previously.*
- *Males aged 22 through 26 years may be vaccinated.*
- *ACIP recommends vaccination of men who have sex with men and immunocompromised persons (including those with HIV infection) through age 26 years if not previously vaccinated.*

RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI: VACCINAZIONE DI ROUTINE DEI MASCHI



<p>US_Advisory Committee in Immunization Practices (ACIP) (MMWR_23/12/2011)</p> <p>Vaccinazione universale (m+f)</p>	<p>Australia_Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC) (19/12/2011)</p> <p>Raccomandazione positiva</p>	<p>Canada_National Advisory Committee on Immunization (NACI) (CCDR_Gennaio 2012)</p> <p>Raccomandazione Grado A</p>
<p>-Vaccinazione di routine per i bambini di 11 o 12 anni</p> <p>- + catch-up dai 13 ai 21 anni</p>	<p>-Vaccinazione nelle scuole per i ragazzi di 12-13 anni</p> <p>- + 2 anni di catch-up per i ragazzi di 14-15 anni</p>	<p>- Vaccinazione per i maschi dai 9 ai 26 anni (vaccinazione di routine tra i 9 e i 13 anni)</p>



Nel mese di agosto 2011, l'European Medicines Agency (EMA) ha dato parere positivo all'estensione delle indicazioni del vaccino quadrivalente nei maschi fino a 26 anni

Nazioni che raccomandano la vaccinazione universale in Europa

- **In Sassonia (Germania)** il SIKO ha raccomandato l'estensione dell'offerta vaccinale anti-HPV anche ai maschi tra i 13 e i 18 anni di età
- **In Austria** la raccomandazione della vaccinazione anti-HPV è stata estesa ai maschi di 12 anni di età. Da Gennaio 2014 viene offerta in modo universale come priorità sanitaria
- **In Svizzera** offerta gratuita ai maschi dodicenni

..... in ITALIA

Ampio consenso della Comunità Scientifica

Crosignani et al BMC Public Health 2013, 13:642
http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/642



Ottobre 2013
Risultati presentati a Eurogin 2013

DEBATE Open Access

Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination

Piergiorgio Crosignani¹, Antonella De Stefani², Gaetano Maria Fasano³, Carlo Antonio Liverani⁴, Alberto Lombardi⁵, Francesco Saverio Mezzadama⁶, Andrea P. Peracino^{7,13*}, Carlo Signorelli¹⁴ and Gian Vincenzo Zuccato¹⁵

Ginecologi

Calendario Vaccinale per la Vita 2014

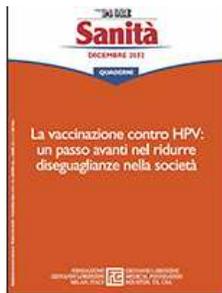
<<Si raccomanda di adottare una strategia di offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'HPV ai dodicenni maschi e un simultaneo coinvolgimento di una seconda coorte femminile

.....nella fascia di età tra i 15 e i 18 anni, mentre è raccomandata l'offerta alle 25enni nelle Regioni che abbiano chiuso la vaccinazione della seconda coorte adolescenziale per fusione delle coorti immunizzate >>



Documento di consenso: Aprile 2013

- sulla vaccinazione nel maschio
- Pubblicato su: BMC, SOLE 24 ore, sito della FGL
- Consensus conference



Luglio 2013

- Consensus document sulla vaccinazione nel maschio – pubblicato sul sito della FIMP e distribuita on line e nei congressi



condilomi nelle femmine condotto da una rete di ginecologi dell'AOGOI e dell'ISS (GW2)- Lo studio GW3 è in corso. su Minerva surveillance to assess the prevalence of genital warts vaccination: lessons

Pubblicato a Settembre 2013

Studio di accettabilità nel maschio condotto a Brescia. "HPV vaccination acceptability in young Boys". S Pecorelli et al



Agosto 2013

- Consensus Conference pubblicazione «Le malattie da HPV nei maschi»
- Nedhacom Study – network di dermatologi una regione ha raccolto l'incidenza dei condilomi nei maschi

Calendario per la vita 2014 : SITL, FIMP, SIP, FIMMG

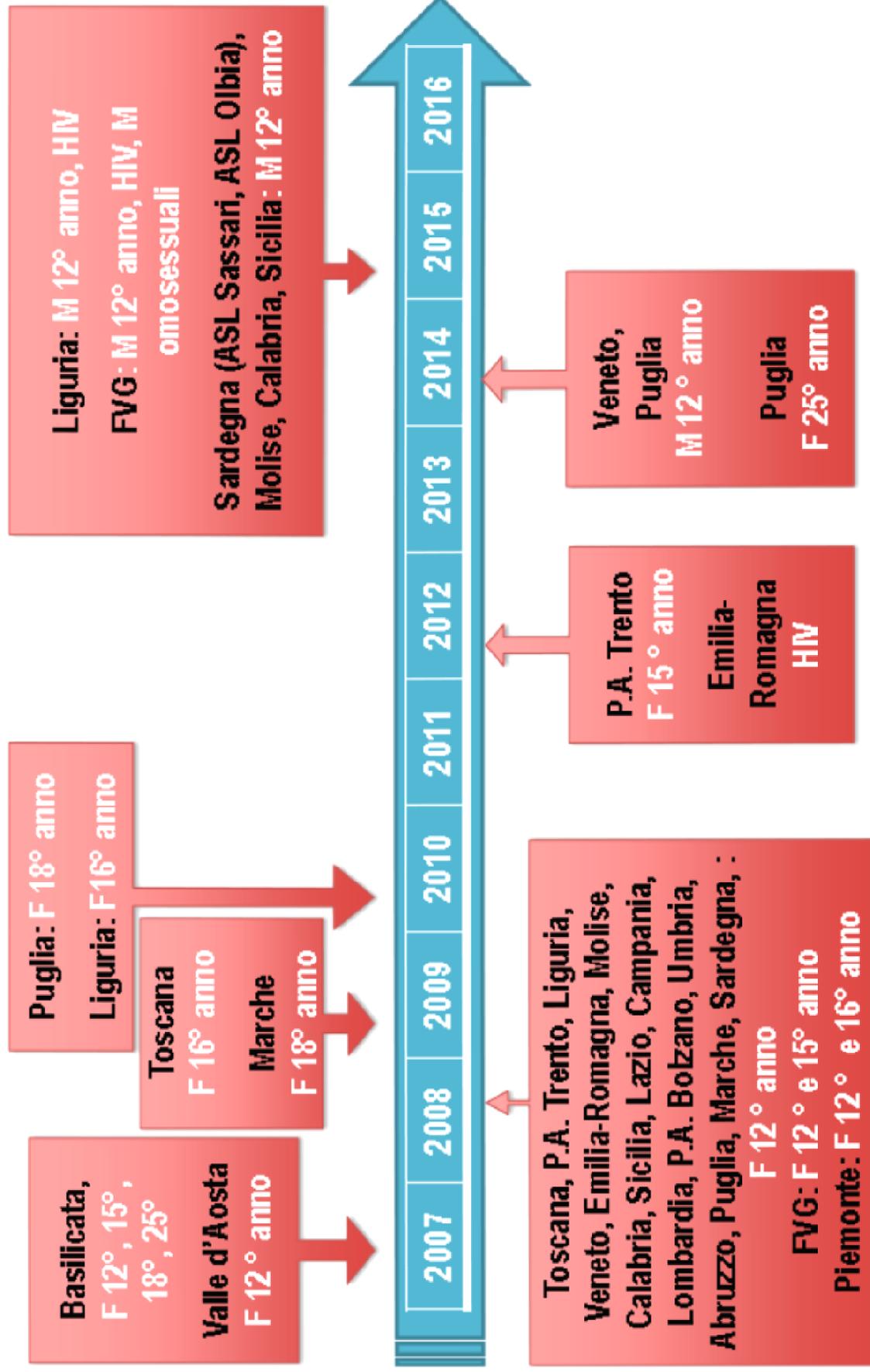
Calendario Vaccinale per la Vita 2014 (SITL, SIP; FIMP, FIMMG)

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		3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Epatite B															
Hib															
Pneumococ									3 ^{AA}			PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13	
MPRV											MPRV				
MPR											oppure MPR +	MPR			
Varicella											+	+			2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato				MenACWY coniugato 1dose		
Meningococco B		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B						
HPV													HPV ^o : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino) fino a età massima in scheda tecnica		
Influenza								Influenza**				1 dose all'anno		1 dose all'anno	
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A									EpA###			EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)	

- HPV: 2 o 3 dosi per maschi e femmine al 12 anno di vita
- Una coorte extra di donne 25 anni
- Raccomandata la vaccinazione anche delle donne adulte come offerta singola

Cosomministrare nella stessa seduta	Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate
Somministrare in seduta separata	Vaccini per categorie a rischio

Strategie regionali per la vaccinazione anti-HPV: offerta attiva e gratuita



Vaccinazione universale in Italia: 9 Regioni



1. ICO HPV Information Centre <http://www.hpvcntr.net/statistics/reports/XEX.pdf> page 1952. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2014 [http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento HPV 31122014Completo.pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HP_V_31122014Completo.pdf)
3. ASSLSassari, Sardegna del.n.293 del 17.12.2014

Il PNPV 2017-2019, già approvato dalla Conferenza Stato-Regioni, ed approvato come LEA, propone l'estensione dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'HPV a tutti i dodicenni, maschi e femmine.

Vantaggi dell'estensione della vaccinazione contro l'HPV ai maschi:

contributo allo sviluppo dell'immunità di gregge, cioè alla diminuzione della circolazione del virus che andrebbe a ridurre il carico di malattia anche delle donne non vaccinate

prevenzione delle lesioni ano-genitali e dei tumori (ano, pene, testa-collo) maschili correlati all'HPV

protezione dei maschi omosessuali, che non godono dell'immunità indiretta conferita dalle campagne di vaccinazione rivolte alle donne.

Vaccinazione Universale anti HPV: Razionale

- La vaccinazione è la strategia di prevenzione primaria più efficiente¹¹ ed efficace per la protezione contro l'HPV.
- Quando i programmi di prevenzione secondaria non funzionano o non esistono, (come nel caso dei maschi) la vaccinazione universale è la migliore strategia⁵⁻⁸
- Una politica di vaccinazione universale senza barriere renderebbe più accettabile la vaccinazione sia per i maschi che per le femmine^{9,12}

La strategia più efficace per prevenire le malattie da HPV, sulla base delle nuove evidenze, sarebbe la vaccinazione universale (ECDC Guidance 2012, page 14)¹⁰

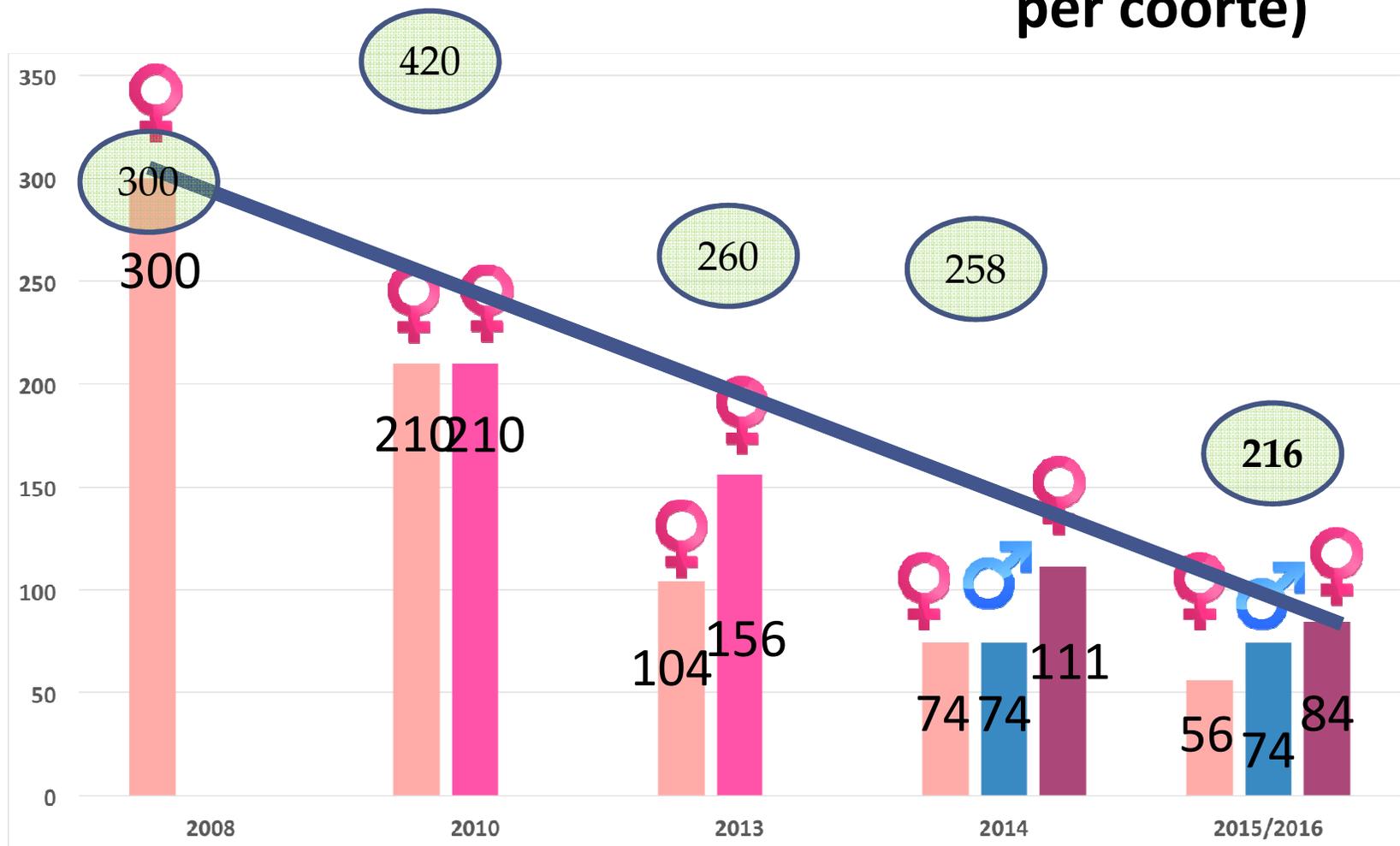
- La vaccinazione universale garantisce una maggiore equità sociale nella prevenzione delle malattie HPV correlate che interessano tanto i maschi quanto le femmine⁹
- I maschi omosessuali non hanno nessun vantaggio da una vaccinazione di genere
- Anche quando le coperture vaccinali sono inferiori al 50%, la vaccinazione dei maschi, grazie all'immunità di gregge crociata, aumenterebbe l'impatto del programma vaccinale.

1. Giuliano AR and Salmon D. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:805-808. 2. Robertson SE et al. Bulletin of the World Health Organization. 1997;75:69-80. 3. Kane 2012; 4. Burchell AN et al. Vaccine. 2006;24S3:S3/52-S3/61. 5. Markowitz LE et al. MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-2):1-24. 6. Screening for Penile Cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/penile-cancer/about/screening-for-penile-cancer>. Accessed December 5, 2012. 7. Screening for Vulvar Cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/vulval-cancer/about/screening-for-vulval-cancer>. Accessed December 5, 2012. 8. Screening for Vaginal Cancer. Cancer Research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/vaginal-cancer/about/screening-for-vaginal-cancer>. Accessed December 5, 2012. 9. Hull SO et al. Public Health Genomics. 2009;12:362-367. 10. ECDC Guidance 2012 p 14; 11. Plotkin SL and Plotkin SA. Chapter one: A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds. Vaccines. 5th Ed. Philadelphia: Saunders; 2008.p1-16; 12. X Bosch, Vaccine 2012

Quali strategie di offerta?

**Vaccinazione universale HPV
L'esperienza della Puglia**

Esempio della Puglia: dalla strategia multicoorte alla vaccinazione universale (costi in euro totali e per coorte)



Offerta attiva
12enni

Offerta attiva
12enni e 17enni

Offerta attiva 12enni F+M
e nelle 25enni

La strategia della chiamata alla vaccinazione

Sono state sperimentate due diverse soluzioni organizzative, sia **per modalità di chiamata** che **per luogo di esecuzione** della vaccinazione, al fine di individuare, per il futuro, il percorso più efficace per il rapido raggiungimento degli obiettivi di copertura



strategia classica
Centri vaccinali

strategia alternativa
Scuola



Strategia “classica”



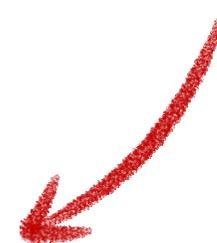
Utilizzata da 11 Centri Vaccinali della ASL di Taranto



chiamata attiva attraverso l'invio della lettera d'invito alle famiglie dei soggetti target al loro domicilio



esecuzione della vaccinazione presso gli ambulatori vaccinali locali



Strategia “sperimentata”



Utilizzata da 18 Centri Vaccinali della ASL di Taranto



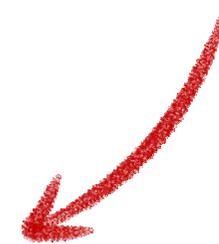
coinvolgimento delle scuole
secondarie di primo grado



chiamata attiva
attraverso l’invio della
lettera d’invito (a firma
anche del dirigente
scolastico) alle famiglie
dei soggetti target al loro
domicilio



esecuzione della
vaccinazione
all’interno degli
stessi istituti
scolastici



Perché la scelta del setting scolastico

La Scuola è da considerarsi uno degli ambienti organizzati di vita più favorevoli per "fare prevenzione" nell'età evolutiva

Esistenza di consolidati rapporti di collaborazione tra il DdP con il mondo della scuola

Realizzazione da anni di programmi di Educazione alla Salute

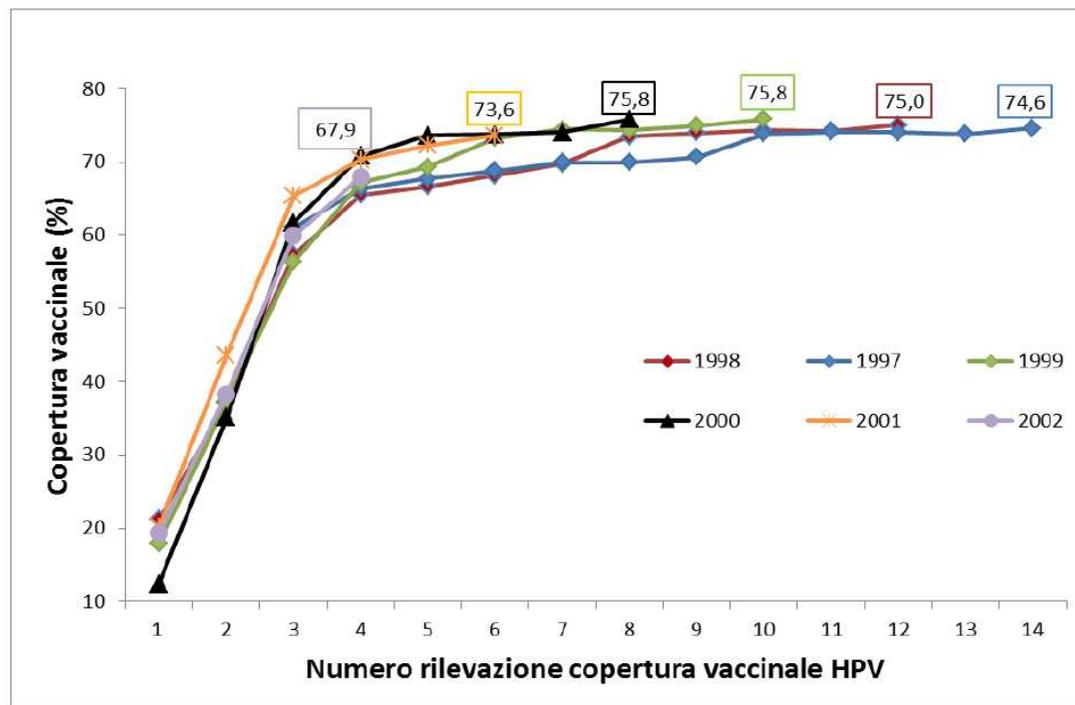


Vantaggio di raggiungere l'intero target in un unico contesto ed in un limitato spazio temporale

Possibilità di parlare a tutte le famiglie attraverso incontri organizzati *ad hoc*

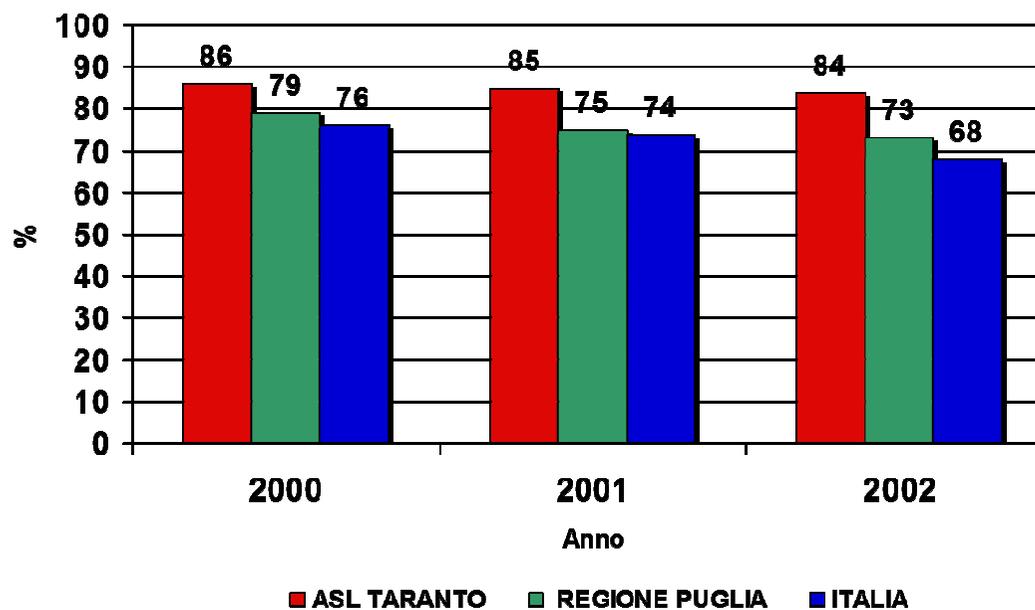
Copertura vaccinale media per HPV In Italia

Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2014
 Cristina Giambi CNESPS, ISS



Vaccinazione anti HPV Coorte 2000-2001-2002 Coperture vaccinali confronto ASL Taranto, Regione Puglia, Italia

Fonte: Giavaweb - ISS



Vaccinazione anti-HPV: insieme siamo arrivati

VACCINI HPV: IL FUTURO PRESENTE



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

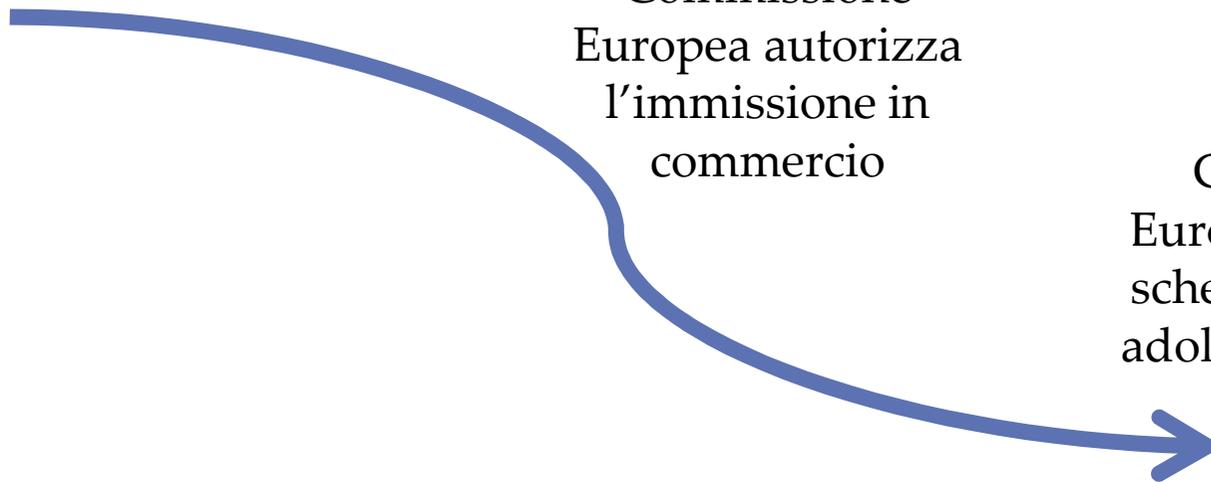
Gardasil 9

human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed)

27/3/2015 Il Comitato
Europeo per i Medicinali
a Uso Umano dell'EMA
(CHMP) esprime parere
positivo

6/2015 La
Commissione
Europea autorizza
l'immissione in
commercio

7/4/2016 La
Commissione
Europea approva la
scheda a 2 dosi in
adolescenti maschi e
femmine



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

- ❖ 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** (Condyloma acuminata) causati dai sottotipi di HPV contenuti nella sua formulazione.
- ❖ Queste **patologie** sono per la maggior parte attribuibili ai **9 tipi di HPV inclusi nel vaccino (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58)**

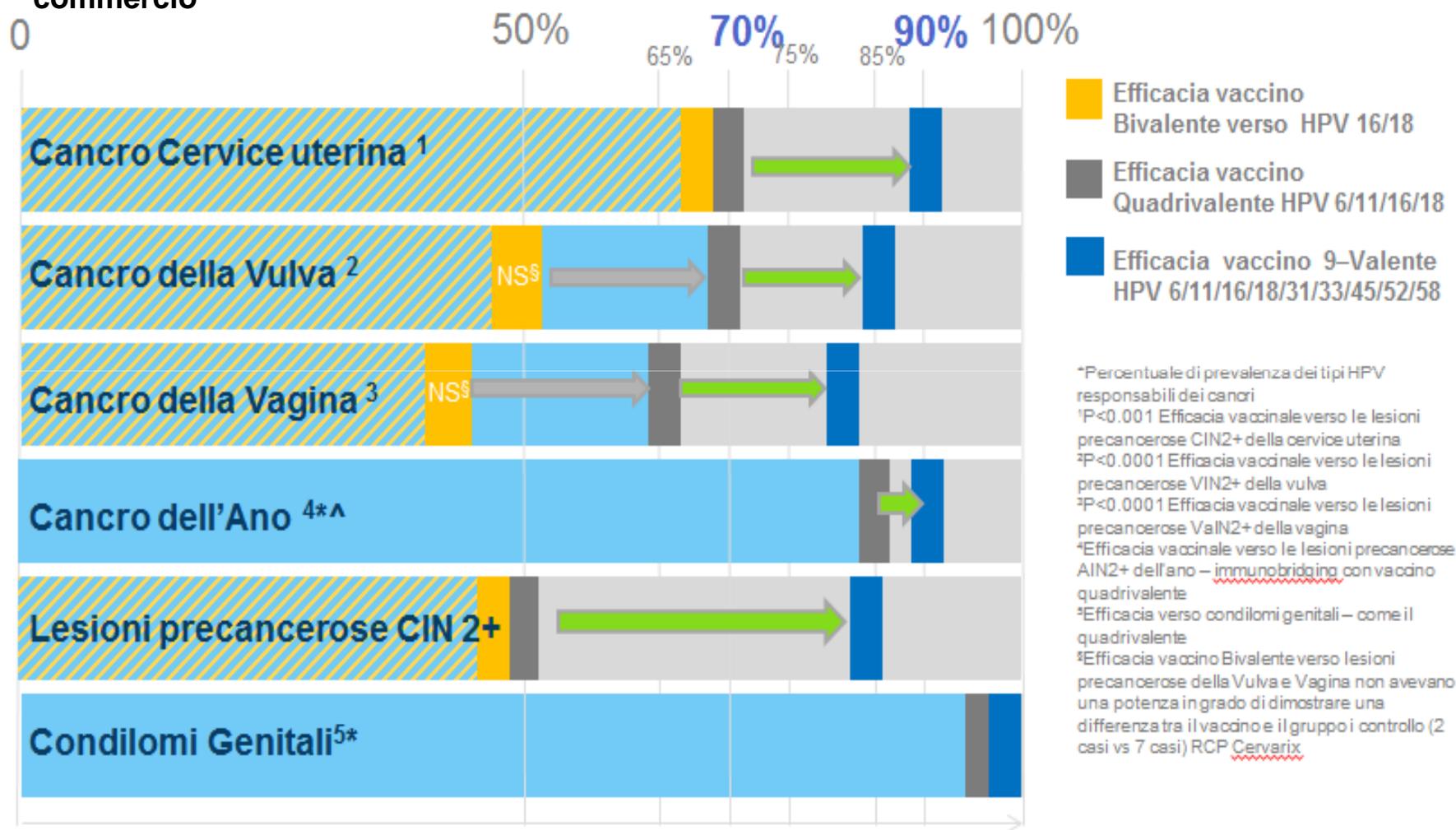
^Data Approvazione EMA: 23/07/2015.

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

Gardasil 9 – RCP ultimo approvato.

Un significativo incremento di efficacia rispetto agli attuali 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

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 2a dose di vaccino viene somministrata prima dei 5 mesi dalla 1a dose , deve essere sempre somministrata una 3a dose . HPV9 può essere somministrato secondo un programma a 3 dosi (0, 2, 6 mesi). La <u>2a dose</u> va somministrata <u>almeno un mese dopo la 1a dose</u> e <u>la 3a dose</u> va somministrata <u>almeno 3 mesi dopo la 2a 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)	La <u>2a dose</u> va somministrata <u>almeno un mese dopo la 1a dose</u> e <u>la 3a dose</u> va somministrata <u>almeno 3 mesi dopo la 2a dose</u> . Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno .

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria

L. Boiron¹, E. Joura², N. Langeron¹, B. Prager³ and M. Uhart^{1*}

Conclusion:

The present evaluation showed that vaccinating 60% of girls and 40% of boys aged 9 in Austria with a 9-valent vaccine will substantially reduce the incidence of cervical cancer, CIN and anal cancer compared to the existing strategy.

The vaccination strategies performed with the 9-valent vaccine in the current study were all found to be cost-effective compared to the current quadrivalent vaccination strategy by considering a cost-effectiveness threshold of 30,000€/QALY gained.



ESTIMATING THE COST-EFFECTIVENESS OF A UNIVERSAL VACCINATION PROGRAMME WITH A NONVALENT HPV VACCINE IN ITALY

Prof. Francesco Saverio Mennini

Research Director, CEIS Economic Evaluation and HTA (CEIS-EEHTA)

Università degli studi di Roma «Tor Vergata»

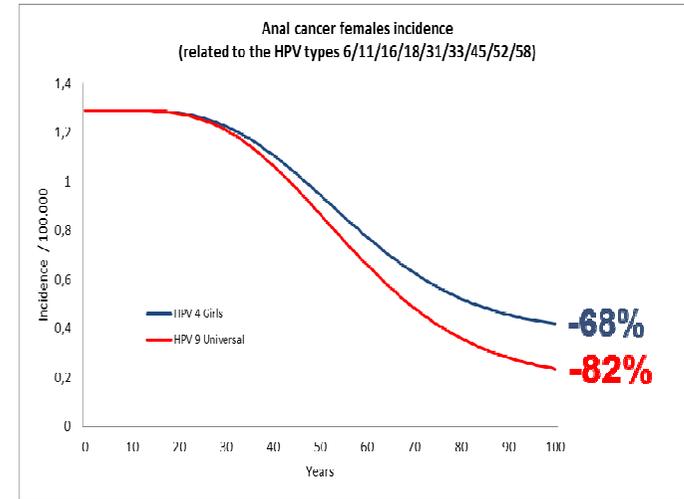
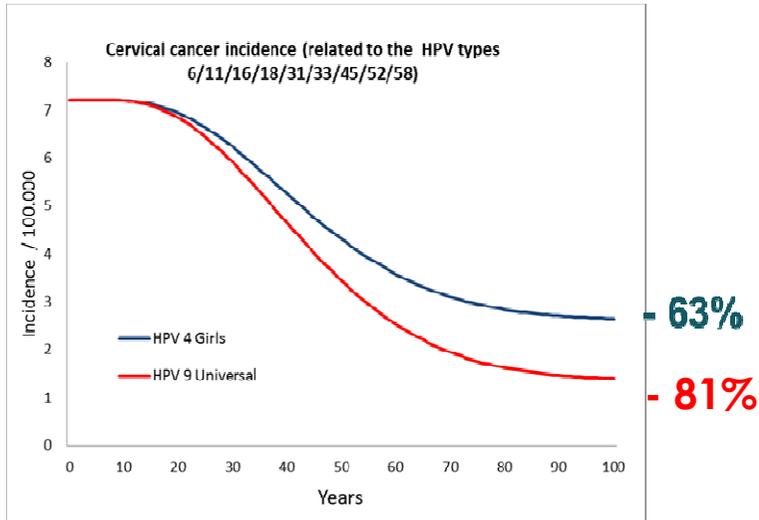
and

Institute for Leadership and Management, Kingston University, London, UK

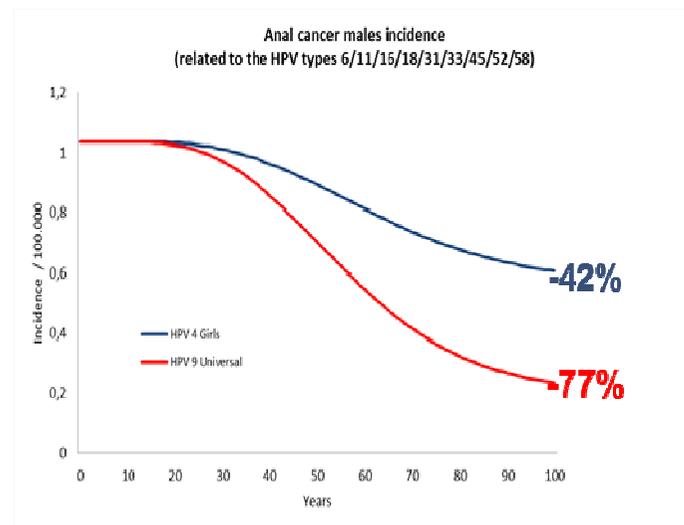
President, ISPOR Italy Chapter, Rome

Authors: Mennini FS¹, Bonanni P⁸, Bianic F², de Waure C⁷, Baio G³, Plazzotta G⁵,
Uhart M, Rinaldi A⁶, Largeron N⁴

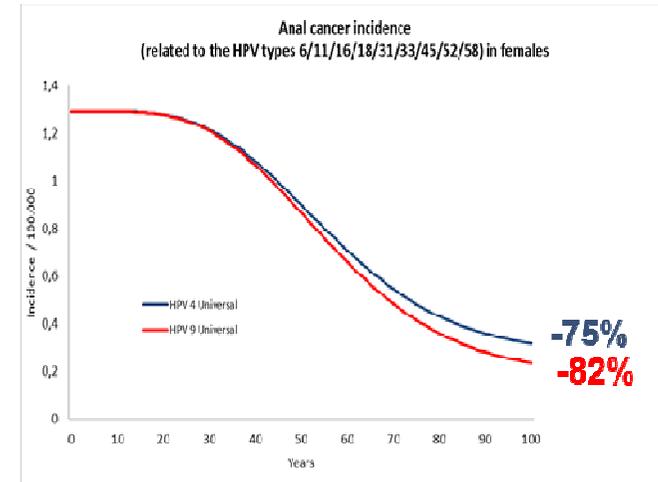
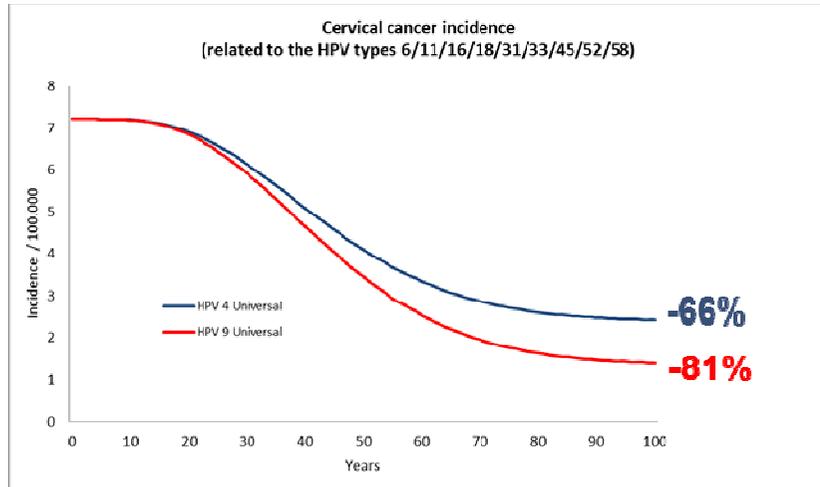
Vaccinazione universale HPV-9 vs HPV-4 nelle sole ragazze



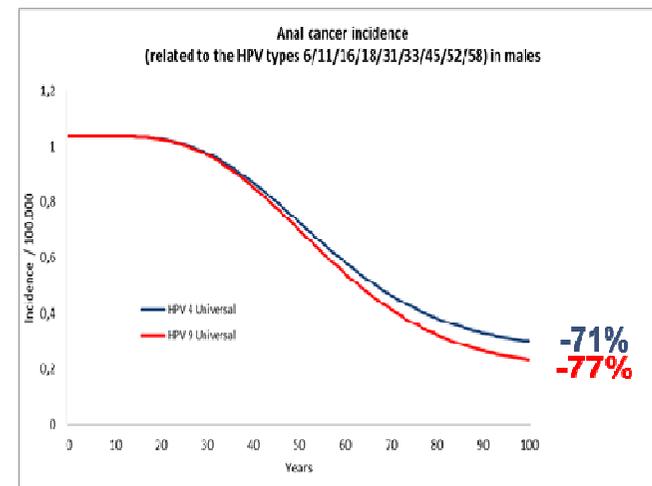
	Casi aggiuntivi evitati	Su 100 anni
Femmine	Cancro cervicale	22.640
	CIN 1	105.431
	CIN 2-3	170.286
	Cancro della vagina e della vulva	218
	Cancro anale	2.619
	Condilomi genitali	358.140
	Morti	6.279
Maschi	Cancro anale	5.492
	Condilomi genitali	1.508.705
	Morti	1.447



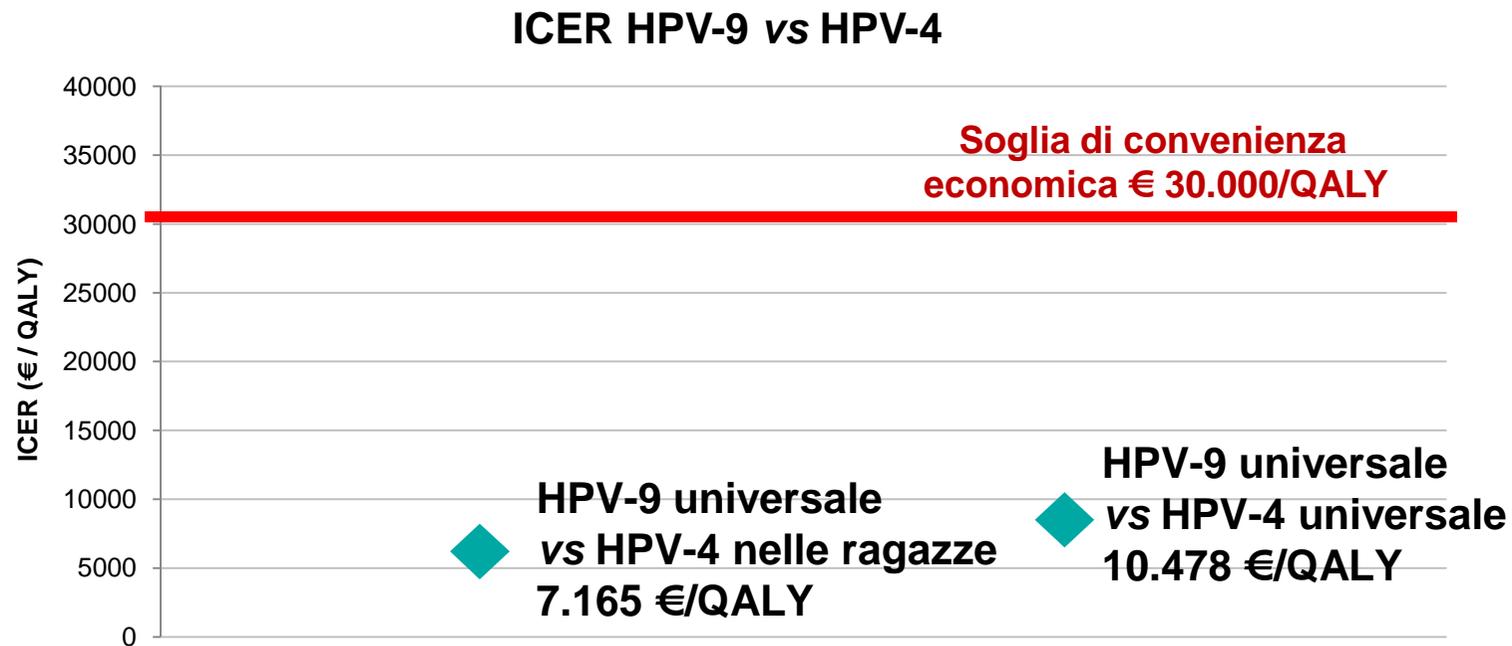
Vaccinazione universale HPV-9 vs vaccinazione universale HPV-4



	Casi addizionali evitati su 100 anni	
Femmine	Cancro cervicale	17.698
	CIN 1	87.490
	CIN 2-3	135.302
	Cancro della vagina e della vulva	0
	Cancro anale	1.129
	Condilomi genitali	0
	Morti	4.590
Maschi	Cancro anale	886
	Condilomi genitali	0
	Morti	231



La vaccinazione Universale con HPV-9 vs la vaccinazione Universale con HPV-4 è altamente costo efficace



- Analisi di sensitività: per tutte le strategie, l'ICER rimane sotto il valore soglia dei €30.000/ QALY
- In alcune strategie di confronto l'intervento con HPV-9 risulta cost-saving rispetto ad HPV-4 e HPV-2

71

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio; QALY=quality-adjusted life-year ; Base case: Vaccine-type efficacy=97%, Non-vaccine type efficacy= 0%; Durata della protezione=Lifelong; Tutte le dosi sono somministrate a 12 anni di età; copertura vaccinale demminile= 71%, Maschile = 71%; Compliance = 90% .

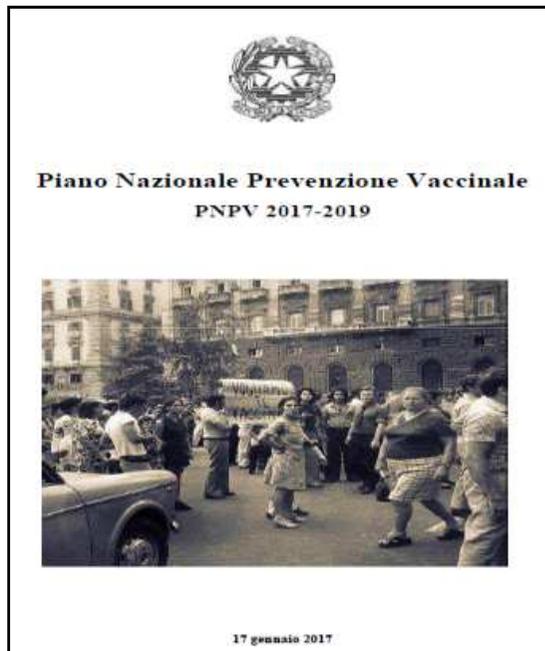
Conclusioni

Passare alla vaccinazione universale con il vaccino 9-valente in Italia:

- **Riduce ulteriormente il burden sulla salute pubblica dei cancri e delle malattie HPV-correlate .**
- **Può portare alla quasi eliminazione dei cancri HPV correlati e dei condilomi.**
- **É altamente costo-efficace**
- **Consente anche di recuperare l'investimento necessario al finanziamento della nuova strategia vaccinale, liberando risorse a sostegno della prevenzione di altre malattie infettive**

VACCINO DEL PAPILOMAVIRUS UMANO 9-VALENTE

È ad oggi il vaccino con la più ampia copertura



La sua implementazione è **in linea con il nuovo obiettivo di sanità pubblica per la vaccinazione anti-HPV di offrire agli adolescenti di entrambi i sessi la massima protezione da tutte le patologie HPV-correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione (Piano Nazionale Di Prevenzione Vaccinale 2017-2019).**

Ricognizione Regionale Vaccinazione Universale 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



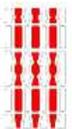
LOMBARDIA
[DGR n. X/7629 del
28.12.2017](#)



LIGURIA
DGR 1701 22
DICEMBRE 2014



TOSCANA
CIRCOLARE
OPERATIVA*
* Ref pagina note.



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



SARDEGNA
DGR 22/25 del
3/5/2017

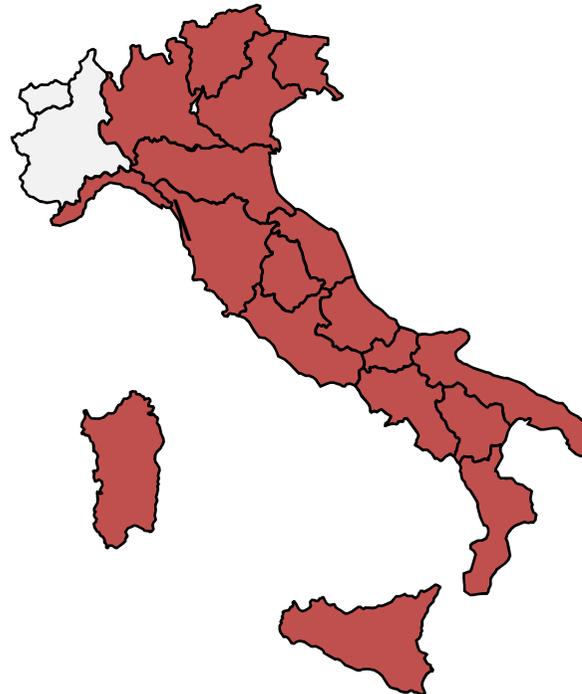


CAMPANIA
DCA n2 del
23/1/2017



SICILIA
DA n 38/2015

CALABRIA
DCA n 43 del 21/5/2015



19 su 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)



Adozione Vaccino HPV9



Rivaccinazione e Interscambiabilità dei vaccini

- **Rivaccinazione:** i soggetti precedentemente vaccinati con un regime a 3 dosi di vaccino HPV quadrivalente tipi 6, 11, 16 e 18, possono ricevere 3 dosi di del Papillomavirus Umano 9-valente
- **Interscambiabilità dei vaccini:**
 - L'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma che, nella pratica clinica, nel caso non fosse possibile completare il ciclo con lo stesso vaccino, si possa somministrare uno dei vaccini disponibili.
 - Anche l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) nel 2016, ha affermato che il vaccino 9-valente può essere utilizzato per continuare o completare un ciclo iniziato con un vaccino differente (bivalente o quadrivalente).

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

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

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

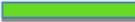
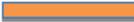
 : already received
  : additional
 *: expected according to currently available data and expert judgment, the role of cross-protection provided by the bi- and quadrivalent was ignored.

Table 1

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

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

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

 : already received  : additional

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

LA VACCINAZIONE ANTI-HPV NEI MASCHI IN UN CONTESTO DI OFFERTA UNIVERSALE

L'estensione della vaccinazione anti-HPV anche ai maschi in un contesto di vaccinazione universale può risultare la strategia più efficace per prevenire le patologie HPV-correlate

- ▶ Nonostante la vaccinazione anti-HPV sia sempre stata associata principalmente alla prevenzione del cancro della cervice uterina e percepita come un intervento rivolto alla sola popolazione femminile, **le evidenze epidemiologiche dimostrano oggi che esiste un importante *burden da HPV* anche per il sesso maschile** (condilomi genitali, cancro anale e suoi precursori, alcuni tumori della zona testa-collo e soprattutto **cancro orofaringeo**).
- ▶ Dal punto di vista epidemiologico, la **prevalenza dell'HPV** risulta **maggiore nei maschi** rispetto alle femmine: il 65-70% dei maschi contrae un'infezione causata da almeno un tipo di HPV (oncogeno e non) durante il corso della propria vita.
- ▶ Il **50% dei condilomi genitali** si presenta **nei maschi**, e questi rappresentano la più frequente manifestazione dell'infezione da HPV nel sesso maschile.
- ▶ **Non esiste per il sesso maschile un programma di screening organizzato per le patologie HPV-correlate** (soprattutto per il cancro anale) che permetta la diagnosi precoce e **non esistono linee guida chiare per la diagnosi standardizzata di queste patologie**. Infatti, la **diagnosi** dei tumori nei maschi avviene di solito **ad uno stadio avanzato** di carcinoma, quindi difficile di trattare.
- ▶ Il maschio ha un **ruolo rilevante nella dinamica dell'infezione da HPV**: dal punto di vista epidemiologico, **il maschio non vaccinato può rimanere sempre un serbatoio del virus**, che può essere trasmesso ad altre persone. Pertanto, **la vaccinazione del maschio può minimizzare la potenzialità di trasmissione dell'infezione tra i due sessi**.
- ▶ La **vaccinazione del maschio** in età pre-adolescenziale **permette di proteggere anche una delle categorie più a rischio, quella degli omosessuali maschi, che non può essere raggiunta con le campagne vaccinali rivolte solo al sesso femminile**.
- ▶ **Dal punto di vista etico e sociale**, la **vaccinazione anti-HPV delle sole femmine** può determinare **disuguaglianze**, mentre una offerta universale può portare pari opportunità nella fruizione dei servizi sanitari.

Grazie per l'attenzione

PROFILO DI SICUREZZA

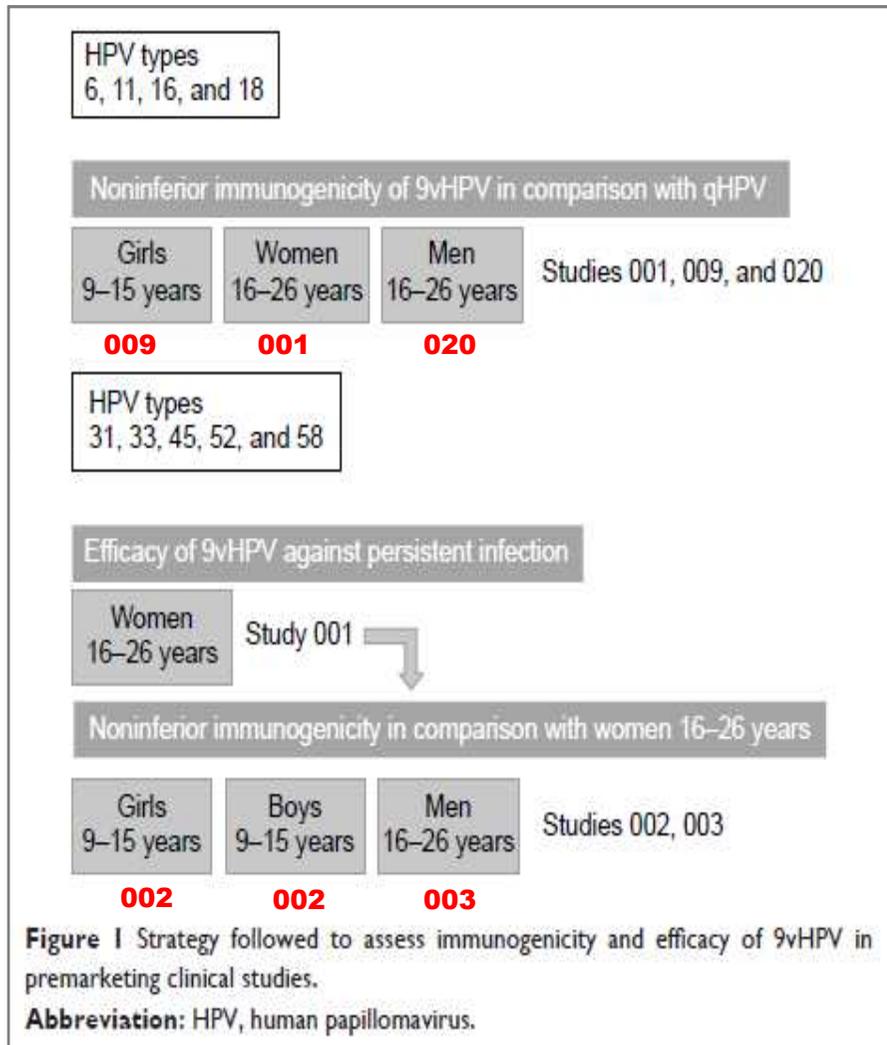
- Nel corso di 7 studi clinici, un totale di **15.776 soggetti** ha ricevuto il vaccino del papillomavirus umano 9-valente: **la somministrazione è generalmente ben tollerata**. Le più comuni reazioni avverse osservate erano relative al sito di iniezione (dolore, gonfiore, eritema) e cefalea. Queste reazioni avverse sono state generalmente di intensità da lieve a moderata.
- In data 12/01/2016 la Commissione Europea ha adottato l'opinione positiva del CHMP 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)**.

Gardasil 9 – RCP ultimo approvato.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002436.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO

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



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

PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO

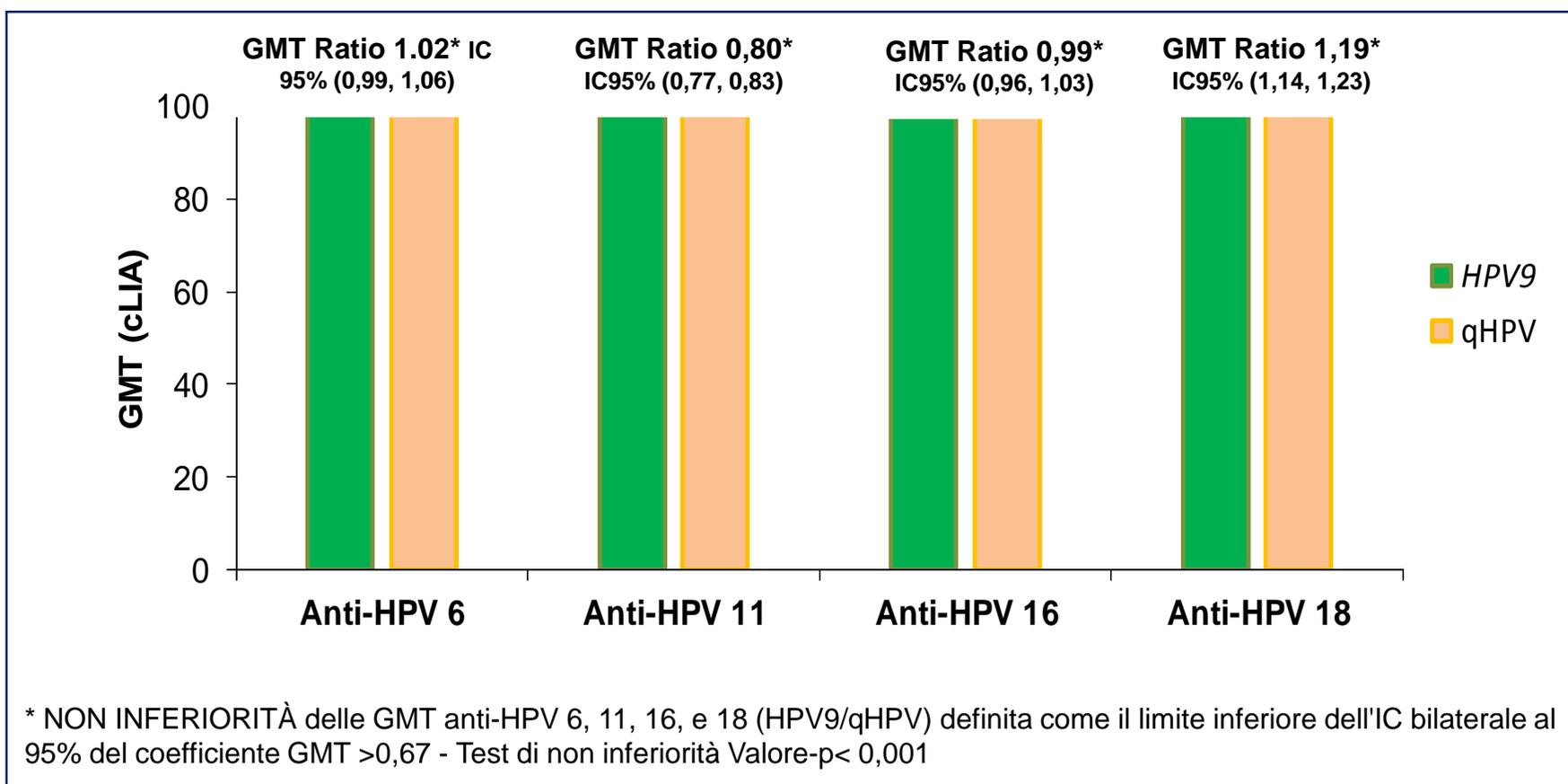
L'efficacia e/o l'immunogenicità del vaccino 9-valente sono state valutate in otto studi clinici 1-11

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 9vHPV e 7.105 hanno ricevuto qHPV
002	Immunogenicità di 9vHPV in ragazze e ragazzi di età 9-15 anni e donne di età 16-26 anni	N=3.066: 1.932 ragazze, 666 ragazzi e 468 donne hanno ricevuto 9vHPV
003	Immunogenicità di 9vHPV in uomini di età 16-26 anni e donne di età 16-26 anni	N=2.515: 1.103 eterosessuali, 313 omosessuali e 1.099 donne hanno ricevuto 9vHPV
006	Somministrazione di 9vHPV in ragazze e donne di età 12-26 anni precedentemente vaccinate con qHPV	N=921: 615 hanno ricevuto 9vHPV e 306 hanno ricevuto placebo
005 e 007	Co-somministrazione di 9vHPV 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 9vHPV in ragazze di età 9-15 anni	N=600: 300 hanno ricevuto 9vHPV e 300 hanno ricevuto qHPV
010	Immunogenicità di due dosi di 9vHPV in ragazze e ragazzi di età 9-14 anni e di 3 dosi di 9vHPV in ragazze di età 9-14 anni e donne di età 16-26 anni	N=1.518: 753 ragazze, 451 ragazzi e 314 donne
020	Valutazione immunogenicità di 9vHPV in uomini di età 16-26 anni	N=500: 249 hanno ricevuto 9vHPV 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.

Il vaccino anti-HPV 9-valente

Dimostrata **non inferiorità immunologica** per tutti e quattro i tipi di HPV al mese 7 (obiettivo primario) e fino al mese 42 in donne di età 16-26 anni (PPI)



**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.

1. Huh WK et al. The Lancet 2017.

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° dose al mese 60 (somministrazioni indicate dagli asterischi).

- I GMT raggiungono un picco dopo la 3° dose, diminuiscono dal mese 7 al mese 36, fino a raggiungere un plateau.
- La somministrazione di una 4° 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° dose).

