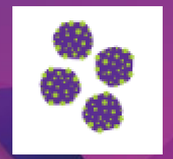
EVIDENZE SCIENTIFICHE E PREVENZIONE: IL RAZIONALE DELLA VACCINAZIONE ANTI HPV A 12 ANNI PER LA RIDUZIONE DELL'INCIDENZA DI LESIONI E TUMORI

Gianvincenzo Zuccotti

Dipartimento di Pediatria
Ospedale dei Bambini V. Buzzi
Università degli Studi di Milano

Regione Lombardia

HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV): UN PÒ DI STORIA



1983: Harald zur Hausen **dimostra per primo un nesso causale** tra tumore alla cervice uterina e infezione da papilloma virus umano

1991: Ian Frazer e Jian Zhou **iniziano a sviluppare un primo prototipo** di vaccino contro l'HPV composto da "virus like particles"

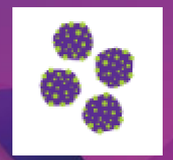
2006: Approvazione da FDA e **messa in commercio del primo vaccino anti-HPV quadrivalente**, che fornisce copertura per i 4 ceppi più diffusi di HPV (HPV 6-11-16-18)

2007: Approvazione e **messa in commercio del vaccino bivalente** (HPV 16-18)

2014: Approvazione e **messa in commercio vaccino nonavalente** (HPV 6-11-16-18-31-33-45-52-58)

Regione Lombardia

HPV: IL VIRUS



- genere Papillomavirus, famiglia Papillomaviridae
- circa 100 diversi sierotipi
- ceppi ad alto rischio di cancerogenesi: 16-18 (70% tumori cervice) seguiti da 45, 31, 33, 52, 58, 35 (20% tumori cervice uterina)

Trasmissione*:* sessuale (o contatto intimo skin-to-skin)

Clinica:

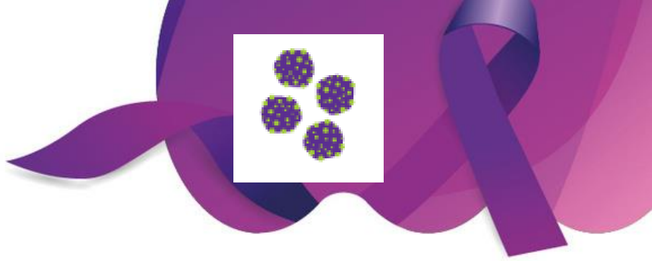
- asintomatica (60-70%); nel 90% dei casi si risolve in 2 anni senza evoluzione
- condilomi anogenitali (possono recidivare anche dopo trattamento) (sierotipi 6 e 11)
- papillomatosi respiratoria ricorrente (papillomatosi laringea o glottica): malattia rara, anche del bambino sotto i 5 anni per contagio materno (sierotipi 6 e 11)

Evoluzione neoplastica dell'infezione*:*

- carcinoma della cervice uterina (infezione persistente, lesione precancerosa, tumore): **tutti i tumori della cervice dipendono da un'infezione da HPV!!**
- neoplasie ano-genitali (ano, pene, vulva e vagina)
- neoplasie orofaringe (anche base della lingua e tonsille)

Regione Lombardia

HPV: PREVENZIONE



- Riduzione del rischio di contagio: profilattico
- Prevenzione secondaria: Pap-test e HPV test
- **PREVENZIONE PRIMARIA: VACCINAZIONE**

Previene il 90% dei tumori secondari ad HPV (vaccino 9valente)

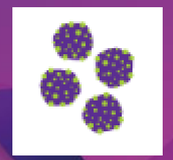
Vaccinazioni raccomandate
ad offerta attiva e gratuita, senza obbligo vaccinale:

- Anti-meningococco B
- Anti-meningococco C o A, C, Y, W 135
- Anti-pneumococcica
- Anti-rotavirus
- **Anti-papillomavirus**
- Anti-influenzale

Ministero della Salute
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA
Ufficio 5 Prevenzione delle Malattie Trasmissibili e Profilassi Internazionale

Regione Lombardia

HPV: IL VACCINO

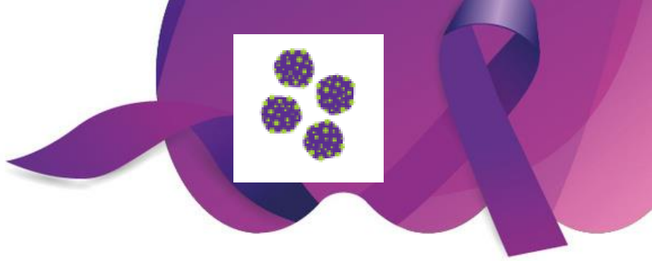


Vaccino ricombinante adiuvato
Vaccino composto da “virus like particles”, ovvero molecole contenenti alcuni specifici antigeni del virus in grado di indurre una risposta umorale da parte del sistema immunitario

Tramite la tecnica del DNA ricombinante si produce la proteina L1 della capsula virale dell’HPV, che ha la capacità di auto-assemblarsi in aggregati che assomigliano al virus dell’HPV

La proteina L1 viene successivamente purificata e costituisce la base del vaccino insieme a un adiuvante: non vi è rischio di infettarsi con il virus tramite la vaccinazione poiché non contiene DNA virale.

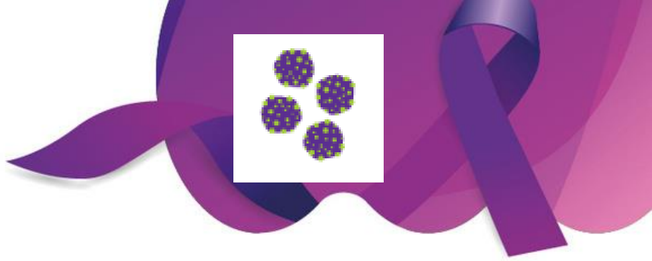
HPV: IL VACCINO



- 2-valente: sierotipi **16,18**
- 4-valente: sierotipi 6,11,**16,18**
- **9-valente: sierotipi 1,6,11,16,18,33,45,52,58**

Ceppi ad alto rischio di cancerogenesi: 16 -18 (70% tumori cervice) seguiti da 45, 31, 33, 52, 58, 35 (20% tumori cervice uterina)

HPV: IL VACCINO 9-VALENTE



Principi attivi:
Proteina[2] [3] L1 Tipo 6 di HPV
Proteina[2] [3] L1 Tipo 11 di HPV
Proteina[2] [3] L1 Tipo 16 di HPV
Proteina[2] [3] L1 Tipo 18 di HPV
Proteina[2] [3] L1 Tipo 31 di HPV
Proteina[2] [3] L1 Tipo 33 di HPV
Proteina[2] [3] L1 Tipo 45 di HPV
Proteina[2] [3] L1 Tipo 52 di HPV
Proteina[2] [3] L1 Tipo 58 di HPV

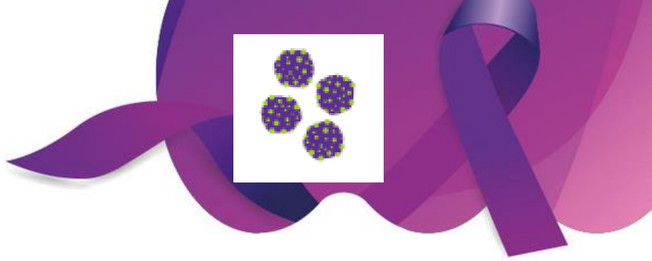
[2] proteina L1 sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.
[3] adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo

<u>Eccipienti:</u>
Sodio cloruro, L-istidina, Polisorbato 80, Borace, Acqua per preparazioni iniettabili

www.ema.europa.eu

Regione Lombardia

HPV: STUDI EPIDEMIOLOGICI



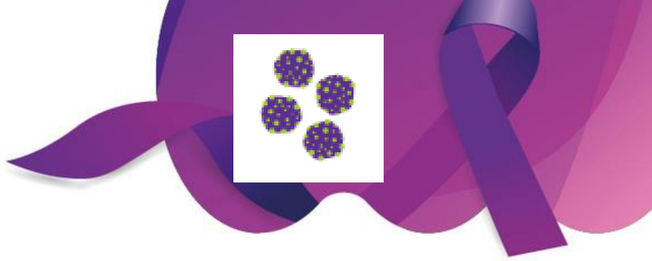
Suggeriscono che il vaccino HPV 9valente protegga contro i sierotipi responsabili del:

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

www.ema.europa.eu

Regione Lombardia

HPV: STUDI REGISTRATIVI



L'efficacia e/o l'immunogenicità del vaccino HPV 9valente sono state valutate in 10 studi clinici

Valutazione dell'efficacia del vaccino HPV 9valente vs vaccino HPV quadrivalente (qHPV)

(contro placebo non etici in quanto era già stata dimostrata l'efficacia del qHPV)

INDICAZIONE DI HPV 9VALENTE È BASATA SU:

- dimostrazione di efficacia del vaccino qHPV nel prevenire l'infezione persistente e la malattia correlata ai tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 in donne di età compresa tra 16 e 45 anni e in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni.
- dimostrazione dell'immunogenicità non inferiore tra HPV 9valente e il vaccino qHPV per i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 nelle ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni, in donne e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni
- dimostrazione di efficacia contro l'infezione persistente e la malattia correlata ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 in ragazze e donne di età compresa tra 16 e 26 anni

www.ema.europa.eu

Regione Lombardia

HPV: STUDI REGISTRATIVI QHPV CONTRO I TIPI DI HPV 6, 11, 16, 18

Efficacia valutata su popolazione PPE: individui che avevano ricevuto tutte e 3 le vaccinazioni con vaccino qHPV e **sieronegativi** per sierotipi HPV 6, 11, 16, e 18 dalla dose 1 fino ad un mese dopo la dose 3

DONNE TRA 16 E 26 ANNI (N=20.541) L'EFFICACIA:

- 98.2 % (IC 95 %: 93,5; 99,8) contro CIN 2/3 (neoplasie intraepiteliali collo utero), AIS (adenocarcinomi in situ) o cancro al collo dell'utero correlati ai tipi di HPV 16 e 18 (4 anni)
- 96.0 % (IC 95 %: 92,3; 98,2) contro le malattie correlate ai tipi di HPV 6, 11, 16 o 18
- 100 % (IC 95 %: 67,2; 100) per VIN 2/3 (neoplasie vulvari intraepiteliali)
- 100 % (IC 95 %: 55,4; 100) per VaIN 2/3 (neoplasie vaginali intraepiteliali)
- 99.0 % (IC 95 %: 96,2; 99,9) per condilomi genitali

DONNE DI ETÀ COMPRESA TRA 24 E 45 ANNI (N=3.817) L'EFFICACIA

- dell'88.7 % (IC 95 %: 78,1; 94,8). contro infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS e cancri del collo dell'utero, correlati ai tipi di HPV 6, 11, 16 e 18

HPV: STUDI REGISTRATIVI QHPV CONTRO I TIPI DI HPV 6, 11, 16, 18

UOMINI DI ETÀ COMPRESA TRA 16 E 26 ANNI (N=4.055) L'EFFICACIA

- 74.9 % (IC 95 %: 8,8; 95,4) per AIN 2/3 (neoplasie anali intraepiteliali) (mediana della durata del follow-up di 2,15 anni) contro le malattie correlate ai tipi di HPV 6, 11, 16 o 18
- 100 % (IC 95 %: -52,1; 100) per neoplasia intraepiteliale del pene/perineale/perianale (PIN) 1/2/3
- 89.3 % (IC 95 %: 65,3; 97,9) per condilomi genitali (mediana della durata del follow-up di 4 anni).

HPV: STUDI REGISTRATIVI QHPV CONTRO I TIPI DI HPV 6, 11, 16, 18. RISULTATI A LUNGO TERMINE

In donne di età compresa tra 16 e 23 anni (n = 2 121), non è stato osservato alcun caso di CIN di alto grado **fino a circa 14 anni**.

Nelle estensioni di studi clinici a lungo termine, non è stato osservato alcun caso di neoplasia intraepiteliale di alto grado e alcun caso di condilomi genitali:

- per 10.7 anni nelle ragazze (n = 369) e per 10.6 anni nei ragazzi (n = 326), di età compresa tra 9 e 15 anni al momento della vaccinazione

- per 11.5 anni in uomini (n = 917), di età compresa tra 16 e 26 anni al momento della vaccinazione e per 10.1 anni in donne (n = 685), di età compresa tra 24 e 45 anni al momento della vaccinazione

www.ema.europa.eu

HPV: STUDI REGISTRATIVI EFFICACIA HPV 9 VALENTE VS. QHPV PER I SIEROTIPI 31, 33, 45, 52 E 58

Endpoint della malattia	Gardasil 9 N=7 099		Vaccino qHPV N=7 105		%Efficacia** (IC 95 %)
	n	Numero di casi*	n	Numero di casi*	
CIN 2/3, AIS, Cancro al collo dell'utero, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancro Vulvare e Cancro Vaginale[α] correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 o AIS[α] correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 949	1	5 943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 949	0	5 943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	6 009	0	6 012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infezione Persistente ≥ 6 Mesi[§] correlata ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infezione Persistente ≥ 12 Mesi[¶] correlata ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US HR-HPV Positivo o Anomalia del Pap Test[#] correlati ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58	5 883	37	5 882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Terapie definitive al collo dell'utero correlate ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52, 58†	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0; 96,8)

www.ema.europa.eu

Regione Lombardia

HPV: STUDI REGISTRATIVI HPV 9 VALENTE. RISULTATI A LUNGO TERMINE

Nella popolazione PPE un sottogruppo di soggetti è stato sottoposto a follow-up da 10 a 14 anni dopo la vaccinazione

Protocollo 001, non sono stati osservati casi di CIN di alto grado correlati ai tipi di HPV contenuti nel vaccino, ***fino a 13.6 anni dopo la dose 3*** (follow-up mediano di 10,4 anni) in donne (n = 1 628) di età compresa tra 16 e 26 anni al momento della vaccinazione

Protocollo 002, non sono stati osservati casi di neoplasia intraepiteliale di alto grado o condilomi genitali ***fino a 11.0 anni dopo la dose 3*** (follow-up mediano di 10,0 anni) in ragazze (n = 872) e ***fino a 10.6 anni dopo la dose 3*** (follow-up mediano di 9,9 anni) in ragazzi (n = 262) di età compresa tra 9 e 15 anni al momento della vaccinazione

www.ema.europa.eu

HPV: STUDI IN SINTESI

Efficacia dei vaccini anti-HPV in Scheda Tecnica					
Popolazione di studio	End point	2-valente	4-valente	9-valente	
		Efficacia (%) 95%IC	Efficacia (%) 95%IC	Efficacia (%) 95%IC	
				HPV 6/11/16/18	HPV 31/33/45/52/58
Donne 15/16-25/26 anni	CIN 2/3 o AIS	94.9	98.2	98.2	97.1
	CIN 3	91.7	96.9	96.9	100
	VIN 2/3	71	100	100	100
	VaIN 2/3		100	100	100
	Condilomi genitali	/	99	99	
Donne 24-45 anni	CIN/LGE	/	95.7	95.7	
Maschi 16-26 anni	AIN	/	77.5	77.5	
	AIN 2/3	/	74.9	74.9	
	Condilomi genitali	/	89.4	89.4	

Regione Lombardia

HPV: STUDI SUL CAMPO

Disegno dello studio:

- Studio osservazionale, con modello Poisson età-periodo-coorte per stimare il rischio relativo di cancro cervicale in tre coorti vaccinate rispetto alle tre coorti precedenti che non erano vaccinate per HPV

- Introduzione in UK del vaccino HPV bivalente nel 2008 nelle ragazze di 12-13 anni; recupero delle ragazze di 14-18 anni tra il 2008-2010

- Sono stati valutati per diagnosi di cancro cervicale e CIN3 i dati del registro dei tumori basato sulla popolazione, relativamente al periodo dal 1° gennaio 2006 al 30 giugno 2019

- E' stato effettuato un aggiustamento per i fattori confondenti utilizzando informazioni sui cambiamenti nella politica di screening cervicale e negli eventi storici che hanno influenzato l'incidenza del cancro cervicale

The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study

Milena Falcaro[1], Alejandra Castañon[1], Busani Ndlela[2], Marta Checchi[3], Kate Soldan[3], Jamie Lopez-Bernal[4], Lucy Elliss-Brookes[5], Peter Sasien

Lancet • 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092

Regione Lombardia

Risultati: dati di un totale di 13.7 milioni di anni di follow-up di donne di età compresa tra 20 anni e meno di 30 anni

La riduzione relativa stimata nei tassi di cancro cervicale in base all'età all'offerta del vaccino è stata

- 34% (95% CI 25-41) per ragazze vaccinate a 16-18 anni rispetto alla coorte di riferimento non vaccinata
- 62% (52-71) a 14-16 anni
- **87% (72-94) a 12-13 anni**

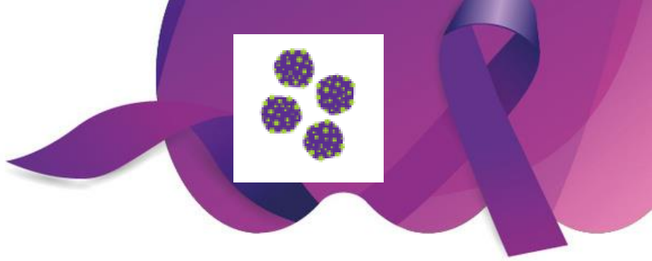
Le corrispondenti riduzioni del rischio per CIN3 sono state:

- 39% (95% CI 36-41) per ragazze vaccinate a 16-18 anni
- 75% (72-77) a 14-16 anni
- **97% (96-98) a 12-13 anni**

The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study
Milena Falcaro [1], Alejandra Castañon [1], Busani Ndlela [2], Marta Checchi [3], Kate Soldan [3], Jamie Lopez-Bernal [4], Lucy Elliss-Brookes [5], Peter Sasien

Lancet. 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092

Regione Lombardia



CONCLUSIONI:

- sostanziale riduzione del cancro cervicale e dell'incidenza di CIN3 nelle giovani donne dopo l'introduzione del programma di immunizzazione contro l'HPV in Inghilterra

- **RIDUZIONE È MOLTO RILEVANTE NEGLI INDIVIDUI A CUI ERA STATO OFFERTO IL VACCINO ALL'ETÀ DI 12–13 ANNI.**

- Il programma di immunizzazione contro l'HPV ha quasi eliminato con successo il cancro cervicale nelle donne nate dal 1° settembre 1995

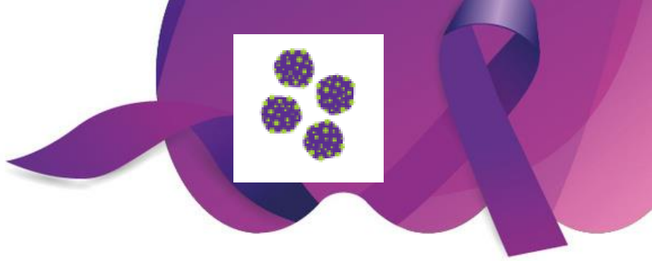
The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study

Milena Falcaro[1], Alejandra Castañon[1], Busani Ndlela[2], Marta Checchi[3], Kate Soldan[3], Jamie Lopez-Bernal[4], Lucy Elliss-Brookes[5], Peter Sasien

Lancet • 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092

Regione Lombardia

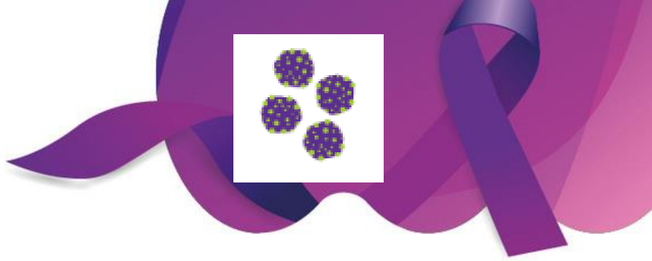
HPV IN ITALIA



- Introduzione vaccinazione anti-HPV dal *Piano Nazionale Vaccinazioni 2008-2010*
- 2009 il vaccino anti-HPV è offerto gratuitamente alle ragazze nel dodicesimo anno di vita (a partire dalla coorte 1997)
- Offerta vaccinale anche i ragazzi tra i 12 e i 18 anni (a partire dalla coorte 2006) dal *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019*

Regione Lombardia

HPV: RACCOMANDAZIONI IN ITALIA



Per chi:

- Offerta del vaccino anti-HPV a tutta la popolazione fino ai 26 anni, a partire dalla coorte 1998
- Offerta a MSM e sex workers di entrambi i sessi, soggetti con comportamenti a rischio di infezione di entrambi i sessi
- Offerta alle donne con diagnosi di lesioni di tipo CIN2 o di grado superiore

Regione Lombardia

RACCOMANDAZIONE ATTIVA E VACCINO GRATUITO A 11 ANNI

Schema di vaccinazione

1° DOSE	2°DOSE	3°DOSE
11-14 ANNI	Da 5 a 13 mesi dopo la I dose	NO
DAI 15 ANNI Nota bene: ▪ può essere somministrato dai 9 anni ▪ In studio nuovi schemi di somministrazione ad 1 dose	DOPO 2 MESI DALLA I DOSE	DOPO 6 MESI DALLA I DOSE (NON PRIMA DI 3 DALLA II)

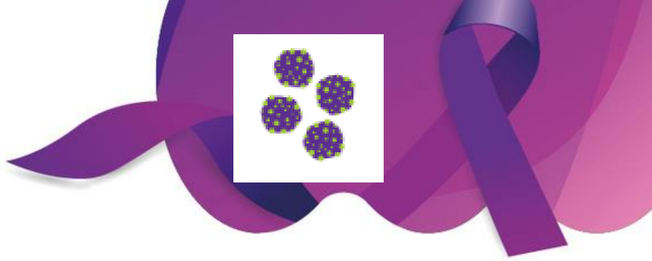
HPV: RACCOMANDAZIONI

I soggetti precedentemente vaccinati con un regime a 3 dosi di vaccino HPV quadrivalente possono ricevere 3 dosi di quello 9 valente; per questi soggetti al momento non vi è raccomandazione o offerta attiva

LA VACCINAZIONE NON SOSTITUISCE LA PREVENZIONE SECONDARIA (PAP test, HPV test): - nessun vaccino è efficace al 100 % - vaccino 9 valente non protegge contro ogni tipo di HPV, - non protegge contro infezioni da HPV presenti al momento della vaccinazione

Regione Lombardia

HPV: CONTROINDICAZIONI VACCINO



Papillomavirus (HPV)	
Controindicazioni	• gravidanza • reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose • reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino
Controindicazioni temporanee	• gravidanza
Precauzioni	• malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre • orticaria generalizzata immediata dopo somministrazione di una precedente dose • reazione allergica grave (anafilassi) al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)
False controindicazioni	• allattamento • infezione da HPV nota • immunosoppressione • malattia acuta lieve • precedenti rapporti sessuali • precedenti Pap test positivi • storia di condilomi genitalii

Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni (aggiornamento 2018)
A cura di G. Gallo, R. Mel, E. Ros e A. Filia
RAPPORTI ISTISAN 19|3
ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Regione Lombardia

PRINCIPALI EVENTI AVVERSI DELLA VACCINAZIONE

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Linfoadenopatia*
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità*
	Non nota	Reazioni anafilattiche*
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
	Non comune	Sincope talvolta accompagnata da movimenti tonico-clonici*
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
	Non comune	Vomito*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Artralgia*, mialgia*
Patologie generali e condizioni relative al sito di somministrazione	Molto comune	Al sito di iniezione: dolore, gonfiore, eritema
	Comune	Piressia, stanchezza Al sito di iniezione: prurito, ecchimosi
	Non comune	Astenia*, brividi*, malessere*, nodulo in sede di iniezione*

*Eventi avversi segnalati durante l'uso post-marketing di Gardasil 9. La frequenza è stata stimata sulla base di studi clinici pertinenti. Per gli eventi non osservati negli studi clinici la frequenza viene riportata come "Non nota".

Regione Lombardia

PRINCIPALI COMPLICANZE DELLA MALATTIA NATURALE

HPV	
Cancro cervice uterina	V tumore femminile (III nelle donne 15-44 anni)
Neoplasie ano-genitali o del cavo orale	6.5/100.000

Regione Lombardia

GRAZIE

Gianvincenzo Zuccotti

Dipartimento di Pediatria
Ospedale dei Bambini V. Buzzi
Università degli Studi di Milano

Regione Lombardia