

# MEDICINA GENERALE CONVENZIONATA, DIRITTO DELL'INDIVIDUO.

CONGRESSO NAZIONALE  
**78**  
FIMMG-METIS 2021

**RESIDENZIALE  
E VIDEOCONFERENZA**

4 OTTOBRE 2021

9 OTTOBRE 2021

**FAD ASINCRONE**

12 OTTOBRE 2021

15 NOVEMBRE 2021



SCELTA FIDUCIARIA  
PROSSIMITÀ  
DOMICILIARITÀ

**FIMMG**<sup>®</sup>  
Federazione Italiana Medici di Famiglia

**METIS**<sup>®</sup>  
SOCIETÀ SCIENTIFICA DEI MEDICI  
DI MEDICINA GENERALE



# Il punto sulla vaccinazione anti-HPV in Italia

Giovanni Gabutti

## **G. Gabutti**

### **Coordinatore Nazionale GdL Vaccini e Politiche Vaccinali della SItI**

Ha ricevuto finanziamenti e rimborsi da parte di MSD Italia, Sanofi Pasteur MSD, GSK Biologicals SA, Sanofi Pasteur Italia, Seqirus, Pfizer, Emergent BioSolutions per partecipazione ad advisory boards, expert meetings, per essere stato relatore e/o organizzatore di congressi/convegni e come responsabile di UO nell'ambito di trial clinici.

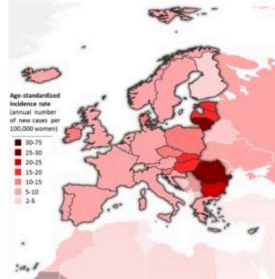


Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction  
**2020**  
www.ecdc.europa.eu

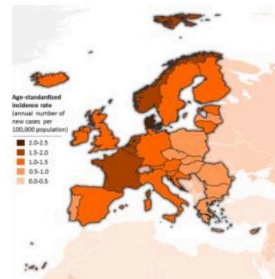
## Tumori HPV-correlati in Europa

Figure 1. Age-standardised incidence rates per 100 000 of cancer cases attributable to HPV in 2012

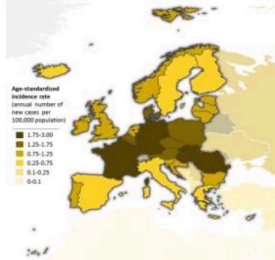
A. Cervical cancer (vulvar, vaginal, anal and penile)



B. Other HPV-attributable anogenital cancers



C. HPV-attributable head and neck cancers (oropharynx, oral cavity and larynx)



Adapted from GLOBOCAN 2012, IARC -27.6.2016, de Martel C, Int J Cancer. 2017

Patologia	Nuovi casi attribuibili ad HPV (range o N)	
	Femminie	Maschi
Ca. cervicale	34.939	-
Ca. vulvare	1.554	-
Ca. vaginale	1.562	-
Ca. anale	4.062	2.440
Testa-collo	1.396	5.834
Pene	-	1.227
<b>TOTALE</b>	<b>53.014</b>	
CIN2+	263.227-503.010	-
VIN 2/3	12.164-24.135	-
VaIN 2/3	2.487-4.551	-
AIN 2/3	1.477	1.045
Condilomi genitali	379.330-510.492	376.608-427.720

Cancer Incidence In Five Continents (CI5) Volume X (database available from International Agency for Research on Cancer, IARC)



## Introduzione della vaccinazione HPV in Europa

- Entro il 2019, la maggior parte dei paesi dell'UE aveva introdotto la vaccinazione HPV nei propri programmi di immunizzazione nazionali
- La maggior parte dei programmi attuali si rivolge a ragazze preadolescenti di età compresa tra 9 e 14 anni
- Negli ultimi anni, diversi paesi hanno anche ampliato, o amplieranno presto, la vaccinazione ai ragazzi della stessa età
- L'impatto dei diversi programmi varia notevolmente in Europa. La diffusione del vaccino HPV varia non solo tra i paesi, ma anche all'interno dei paesi a livello regionale



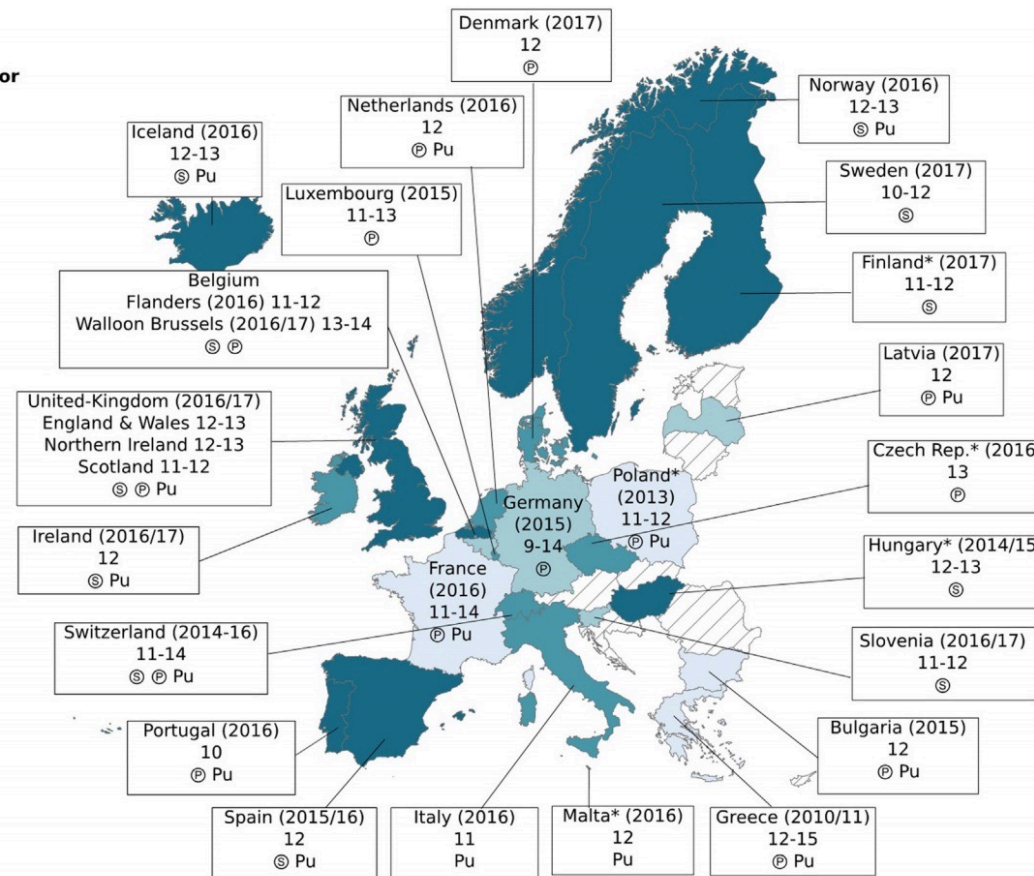
**HPV VCR for 1 dose(\*) or complete schedule, from 2010-2017:**



**(Year of VCR)**

**Target age (years) recommendation for female vaccination**

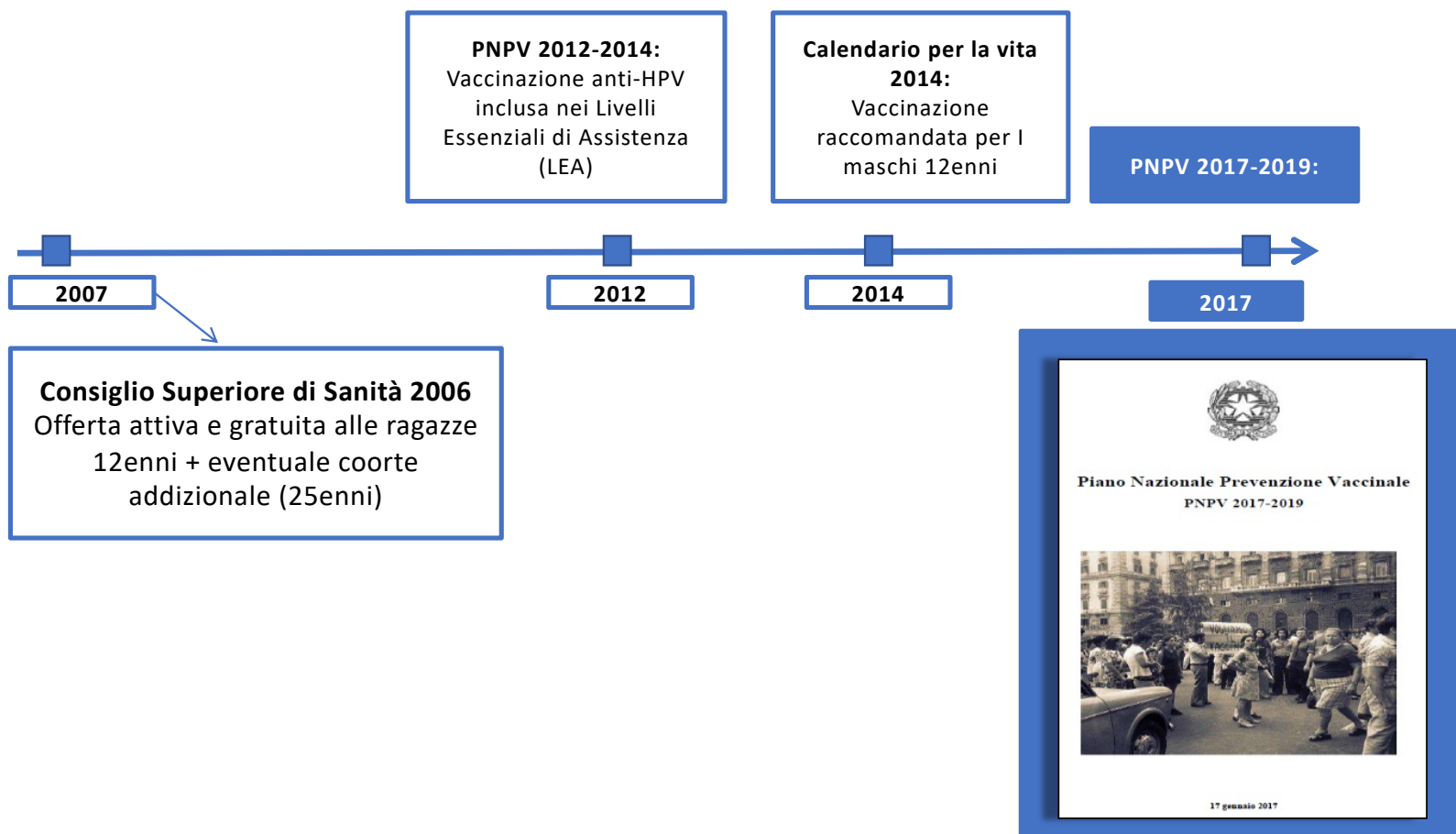
**Vaccination settings:**  
 © School immunisation  
 © Private practice  
 Pu Public or community health clinics



**Fig. 3.** Human Papillomavirus vaccination coverage rates (HPV VCR) in target agegroups in females and vaccination settings in European countries, 2010–2017.



## Vaccinazione anti-HPV: dove siamo?



1. Consiglio Superiore di Sanità - Sessione XLVI - Sezioni congiunte II e III - Seduta del 11 gennaio 2007.
2. PNPV 2012-2014.
3. Calendario per la vita 2014.
4. PNPV 2017-2019.



## Vaccinazione anti-HPV in Italia



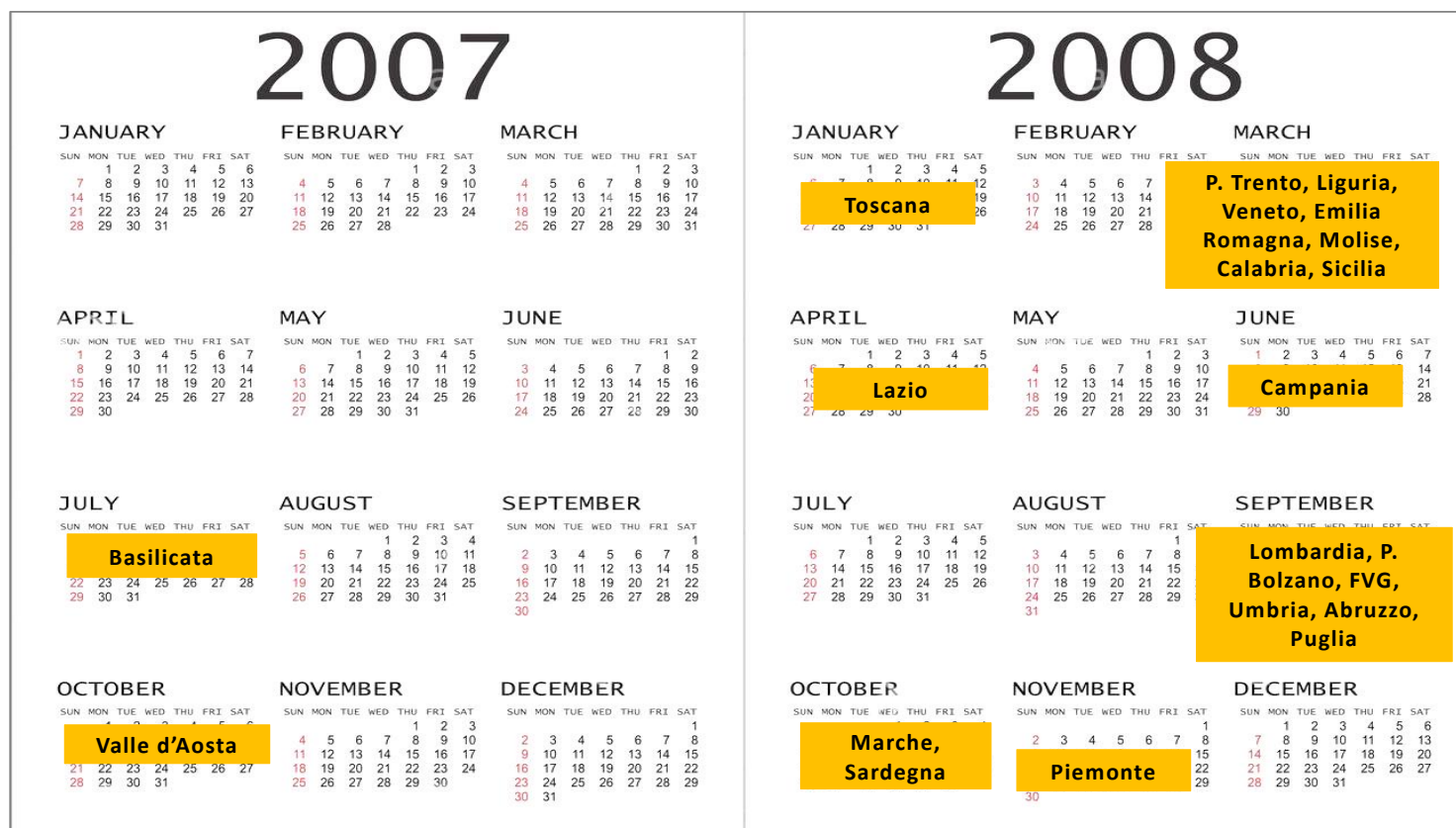
Nel 2006 il **Consiglio Superiore di Sanità** coerentemente con le raccomandazioni dell'O.M.S. contestualizzate nella realtà italiana:

- Conferma l'età pre-adolescenziale (12 anni) come quella più indicata per effettuare la vaccinazione (target primario)
- Ritiene opportuno valutare successivamente l'offerta anche ad altre fasce di età (target secondario; seconda coorte 25enni, già oggetto della chiamata attiva per lo screening)
- Eventuale terza coorte (in un'età tra le due suddette, qualora le risorse lo consentissero)

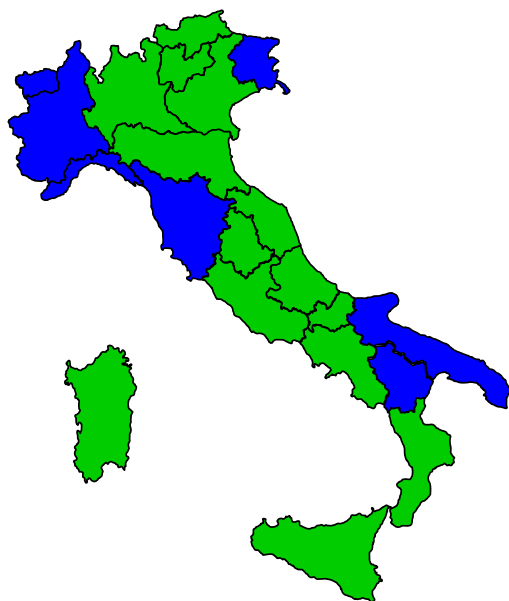




# Avvio dell'offerta vaccinale in Italia (target primario)



## Vaccinazione delle coorti aggiuntive



- Target primario (coorti di nascita 1996-1997)
- Strategia multicoorte

Regione	Coorti aggiuntive
Basilicata	15°, 18°, 25° anno dal 2007
Valle d'Aosta	16° anno dal 2007
Piemonte	16° anno dal 2008
Friuli	15° anno dal 2008
Toscana	16° anno dal 2009
Liguria	16° anno dal 2010
Puglia	18° anno dal 2010 – 25° anno dal 2014
Marche	18° anno dal 2009
PA Trento	15° anno dal 2012

Le Regioni Emilia-Romagna e Friuli Venezia Giulia offrono il vaccino anche agli individui, maschi e femmine, HIV positivi (dal 2012 e 2015 rispettivamente).

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Strategie%20regionali%20HPV%2028%20Aprile%202015.pdf>



## Il calendario vaccinale

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio
HPV												HPV°: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)

(8) HPV: tutte le età come da scheda tecnica - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età

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



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

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

Si consiglia l'effettuazione del vaccino per l'HPV nelle seguenti categorie a rischio:  
**Uomini che fanno sesso con uomini**





*Ministero della Salute*

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA  
UFFICIO 5 - Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale

Coperture vaccinali al 31.12.2018 per HPV

(Aggiornamento 2 luglio 2020)

## Conclusioni

Per il raggiungimento di coperture ottimali si rende necessario attuare interventi di promozione sia su scala nazionale che mirati in specifici contesti geografici. Sarebbe necessario anche studiare modelli di offerta in grado di coinvolgere in maniera più partecipativa gli adolescenti.

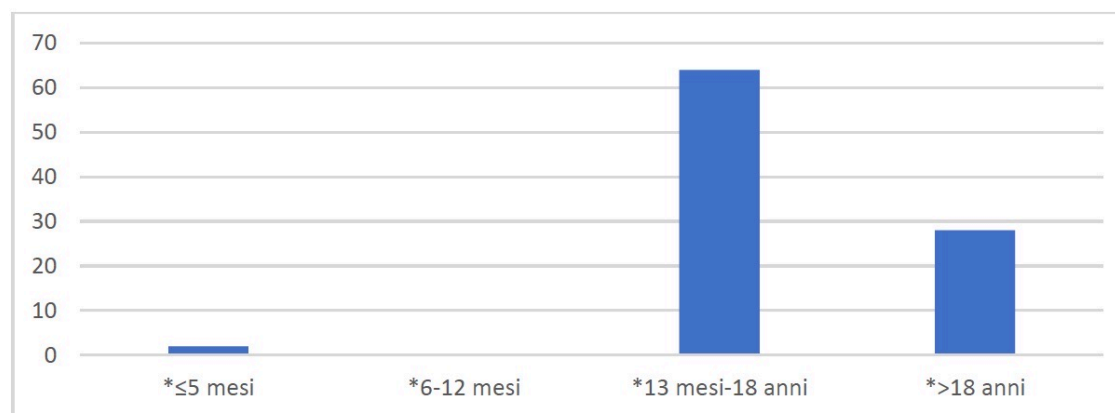
**In attesa dei dati del 2019, rimane la preoccupazione del probabile impatto della pandemia di COVID-19 sulle coperture vaccinali del primo semestre 2020, tenendo presente che la vaccinazione anti-HPV non rientra tra quelle obbligatorie secondo la Legge 119/2017.**





## OGGETTO: Impatto dell'emergenza COVID-19 sulle attività di vaccinazione – analisi del fenomeno e raccomandazioni operative

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





Coorte di nascita	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
2007	49,97	41,60
2006	57,53	60,83
2005	62,11	66,63
2004	62,37	69,20
2003	62,75	70,35
2002	62,97	66,23
2001	63,01	69,58
2000	60,74	68,63
1999	58,78	66,96
1998	57,54	64,87
1997	55,74	62,79
1996	44,96	43,65
1995	25,20	24,23





Coperture vaccinali al 31.12.2019 per HPV

(Aggiornamento 11 giugno 2021)

Coorte di nascita	% vaccinati con almeno 1 dose	% vaccinati con ciclo completo
2007	39,08	32,35
2006	42,78	44,84
2005	24,38	19,64
2004	21,76	17,81
2003	13,85	10,80
2002	5,91	3,91
2001	3,50	2,28
2000	1,77	1,04
1999	1,21	0,64
1998	0,90	0,40
1997	0,75	0,29
1996	0,41	0,23
1995	0,36	0,19





- La CV% media nelle ragazze è più bassa nella coorte più giovane (2007), target primario della vaccinazione rispetto alle coorti precedenti in cui prosegue il recupero
- La CV% per ciclo completo per le 11enni (coorte 2007) mostra un lieve miglioramento rispetto alle 11enni dell'anno precedente. Tuttavia la CV% resta inferiore rispetto alle rilevazioni storiche
- La CV% per ciclo completo delle 12enni (coorte 2006 nel 2019) mostra valori più alti rispetto a quelli delle 11enni ma in calo rispetto agli anni precedenti
- La CV% media nelle ragazze è molto al di sotto della soglia ottimale prevista dal PNPV 2017-2019 (95% nel 12° anno di vita)
- Per i ragazzi la CV% media è molto lontana dagli obiettivi previsti dal PNPV 2017-2019 (95% nel 2019)
- La CV% media nei ragazzi 11enni è tuttavia migliore rispetto all'anno precedente
- **I dati di CV% ciclo completo sia per le femmine che per i maschi mostrano un lieve miglioramento rispetto ai dati al 31/12/2018 ma si evidenzia un'ampia variabilità tra le Regioni/PP.AA. per tutte le coorti.**
- **Interventi mirati sarebbero necessari tenendo presente che la vaccinazione HPV, pur non essendo obbligatoria, è un LEA**





**OGGETTO: Impatto dell'emergenza COVID-19 sulle attività di vaccinazione – analisi del fenomeno e raccomandazioni operative**

### **Adozione di modalità organizzative e attività di contrasto alla riduzione delle vaccinazioni**

- Contatto telefonico con la famiglia
- Predisposizione di un elenco delle coorti dei soggetti non vaccinati
- Attività di informazione e sensibilizzazione sull'importanza di effettuare le vaccinazioni

### **Raccomandazioni operative**

- Ripristino dei servizi
- Rafforzamento della comunicazione
- Recupero delle lacune immunitarie
- Espansione dei servizi per le vaccinazioni per raggiungere i non vaccinati





**OGGETTO: Impatto dell'emergenza COVID-19 sulle attività di vaccinazione – analisi del fenomeno e raccomandazioni operative**

**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

**Particolare attenzione andrà posta nel recupero delle vaccinazioni per HPV (in entrambi i sessi) che risultano quelle che hanno maggiormente risentito di una riduzione a seguito di emergenza COVID-19, anche attivando collaborazioni con la scuola. Importante sensibilizzare gli insegnanti sulla rilevanza della vaccinazione HPV per rafforzare i messaggi di comunicazione.**



## La prevenzione messa a dura prova dalla pandemia COVID-19

**La prevenzione del carcinoma cervicale ha subito uno stop duplice: quello dello *screening* e quello della vaccinazione anti-HPV**

I test di *screening* eseguiti in meno rispetto al 2019 sono complessivamente 371.273 (55,3%). Ci sono piccole oscillazioni fra le Regioni, comunque **nessuna Regione alla fine di maggio 2020 ha accumulato ritardi inferiori al 40%**. Questo valore trasformato in tempo diviene un ritardo medio di 2,8 mesi standard (con oscillazioni che vanno da 2,1 a 3,2 mesi standard).

Il numero di lesioni CIN2+ non diagnosticati è stimato in 1.676. Questi esami in meno portano a stime di lesioni tumorali non individuate pari a 1.676 lesioni della cervice CIN2+.

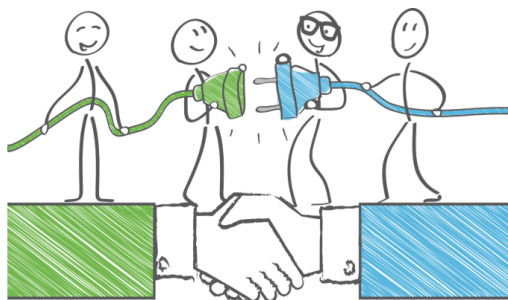


### **Perché è importante riprendere la vaccinazione anti-HPV dopo lo stop da Coronavirus**

A causa della sospensione delle attività vaccinali durante il *lock-down*, anche le vaccinazioni anti-HPV sono state sospese. Tuttavia, ritardare o bloccare la prevenzione comporta il rischio di aumentare le lesioni correlate all'HPV, compresi i tumori.

Ricordiamo che, sebbene la mortalità per carcinoma della cervice si sia ridotta drasticamente negli ultimi 20 anni grazie ai programmi di *screening*, **la vaccinazione, in quanto forma di prevenzione primaria, riduce notevolmente l'incidenza delle lesioni precancerose e il relativo impatto sulla salute e sulla Sanità pubblica.**

## Quali strategie adottare per aumentare e mantenere le coperture?



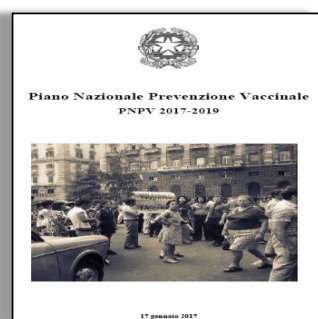
Servizi  
Pediatri  
MMG  
Specialisti

- ✓ Partnership
- ✓ Piani e protocolli condivisi
- ✓ Formazione congiunta



## Chi vaccinare oltre al target primario?

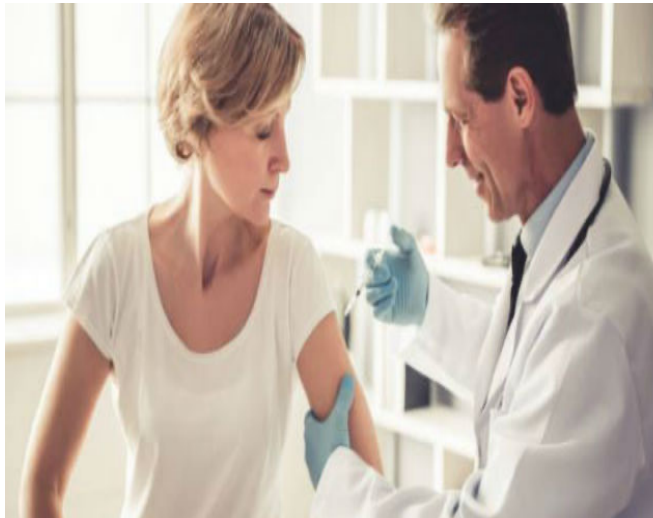
- **Donne >25 anni di età** <sup>1</sup>
- **Categorie a maggior rischio** di infezione da HPV popolazione degli **MSM** <sup>2</sup>
- soggetti di qualsiasi età e di entrambi i sessi affetti da **infezione da HIV** e da **altre condizioni di immuno-compromissione** <sup>1</sup>
- **donne già trattate** per lesioni pre-cancerose <sup>3</sup>



1. CALENDARIO PER LA VITA 2016 (SItI, SIP, FIMP, FIMMG). 2. 3. “HPV: EVIDENZE E NUOVE PROSPETTIVE”, numero speciale monografico della Rivista AOGOI di Ostetricia e Ginecologia Pratica. Disponibili al link: <http://www.aogoi.it/notiziario/hpv-evidenze-e-nuove-prospettive-numero-speciale-monografico-della-rivista-aogoi-di-ostetricia-e-ginecologia-pratica/>



## Perché vaccinare le donne di età $\geq 25$ anni? Perché..



- .. le **donne adulte** sono **particolarmente vulnerabili all'infezione da HPV<sup>1</sup>**
- .. **nuove infezioni da HPV sono acquisite in età adulta** per cambiamenti nella vita sessuale <sup>1, 2</sup>
- .. **l'immunosenescenza può facilitare la riattivazione di un'infezione latente o comportare una diminuita capacità di rispondere all'infezione naturale** <sup>1, 2</sup>
- .. per un **effetto coorte: alte esposizioni nel corso di tutta la vita si manifestano nelle generazioni di età maggiore** <sup>2</sup>

1. Plotnick M, Craig C. J Obstet Gynaecol Can. 2017 May;39(5):361-365. 2. Bosch FX, et al. Vaccine 26S (2008) K1-K16.



## Should HPV vaccination be offered to mid-adult women?

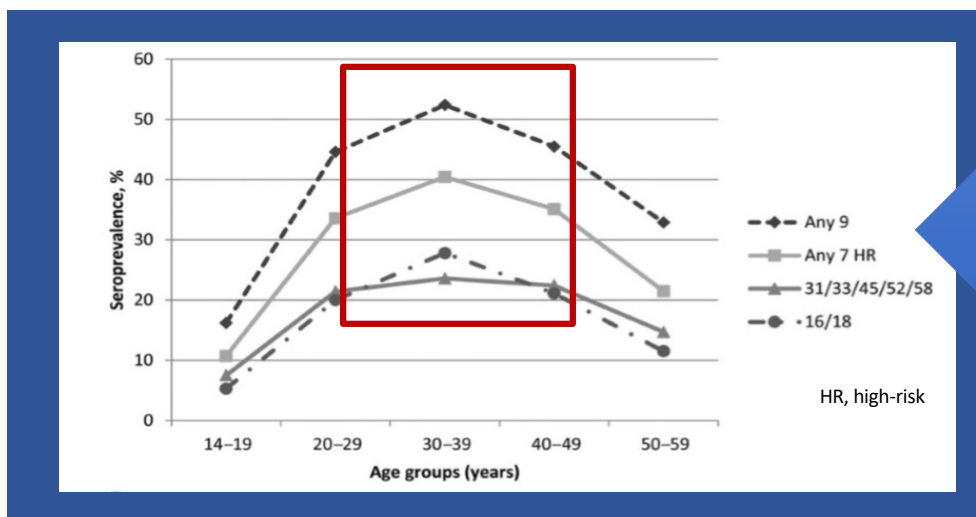
- Sebbene il rischio di acquisire l'infezione diminuisca con l'età, rimane comunque **una porzione significativa di donne adulte sessualmente attive con infezione da HPV**
- **L'aumento del numero di partners nel corso della vita** nelle donne adulte si associa ad un aumentato rischio di infezione
- Una **precedente infezione non fornisce un'immunità sufficiente** per proteggere da una nuova infezione e **l'immunosenescenza** comporta una diminuita capacità di rispondere non solo alla vaccinazione, ma anche all'infezione naturale





## Una precedente infezione non fornisce un'immunità sufficiente per proteggere da una nuova infezione

Sieroprevalenza per i tipi di HPV inclusi nel vaccino 9-valente per fascia di età  
National health and nutrition examination survey, 2005–2006



Sono poche le donne adulte che hanno ancora anticorpi contro i tipi di HPV inclusi nel vaccino 9-valente e quindi tendono a infettarsi di nuovo



## Benefici attesi dalla vaccinazione in donne già trattate per lesioni HPV

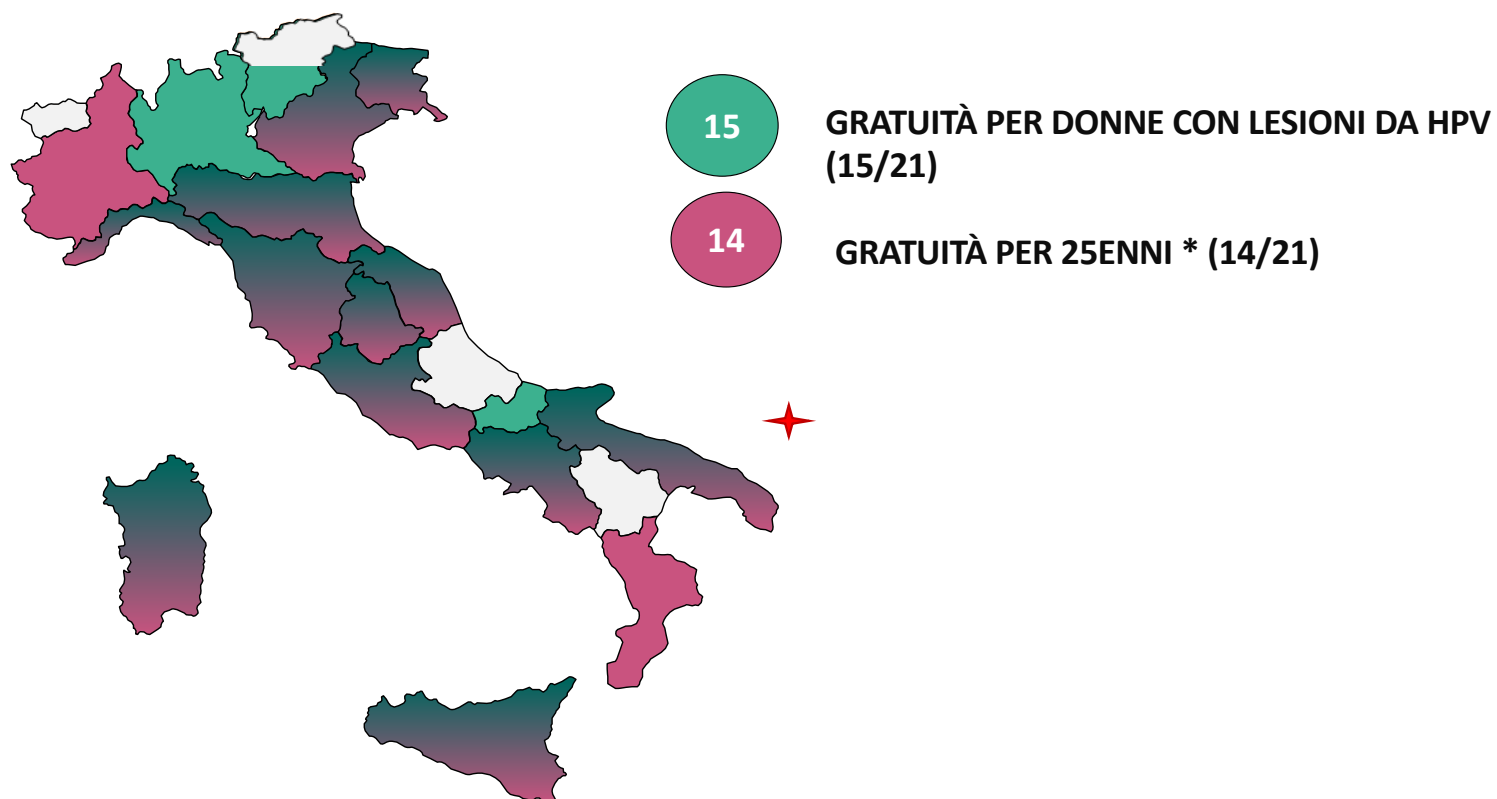
*«La pregressa diagnosi e/o trattamento di una lesione HPV-correlata non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione [...] **vaccinarsi** non aiuta a guarire/risolvere l'infezione in atto ma **protegge** – come in tutte le altre donne – **da nuove infezioni da parte di ceppi virali inclusi nel vaccino, o può ridurre il rischio di recidiva.***



“HPV: evidenze e nuove prospettive”, numero speciale monografico della Rivista AOGOI di Ostetricia e Ginecologia Pratica. Disponibili al link: <http://www.aogoi.it/notiziario/hpv-evidenze-e-nuove-prospettive-numero-speciale-monografico-della-rivista-aogoi-di-ostetricia-e-ginecologia-pratica/>



## Offerte regionali attive per 25enni e donne con lesioni da HPV



Ref. Disponibili al link: <https://www.ioscelgo.it/offerta-vaccinale>

\* In Basilicata il progetto multicoorte che ha incluso le donne 25enni si è concluso nel 2015.



Linee guida condivise per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina.

Follow-up post trattamento CIN2 e CIN3

Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 21 luglio 2020

## Raccomandazione: vaccinazione anti-HPV post trattamento

### QUESITO

Nelle donne con CIN2 e CIN3 la vaccinazione anti-HPV post trattamento migliora gli esiti valutati nel follow-up post trattamento?

### RACCOMANDAZIONE

Nelle donne con CIN 2 e CN3 è raccomandata la vaccinazione anti-HPV perché migliora gli esiti al follow-up e riduce gli esiti avversi degli interventi chirurgici ripetuti.  
(Raccomandazione forte basata su una qualità complessiva delle prove moderata)



# Dati a lungo termine: vaccino per HPV quadrivalente 9, 10, e 12 anni di follow up nelle donne 16-26 anni

## Risultati

Analisi di efficacia ad interim a **10 anni dalla  
vaccinazione**

 **1.281**  
donne

- **Non sono stati osservati nuovi casi** di CIN 2 o peggiore correlata ad HPV 16/18, o CIN correlata ad HPV 6/11/16/18, cancro vulvare e cancro vaginale nella popolazione PPE.<sup>2</sup>

Analisi di efficacia ad interim a **12 anni dalla  
vaccinazione**

 **2.084**  
donne

- **Nessun nuovo caso di CIN 2 o peggiore** correlato ad HPV 16/18 è stato osservato nella popolazione per protocollo dopo 9.437 anni-persona di follow-up.
- **Nessun caso** di CIN correlato ad HPV 6/11/16/18, cancro vulvare o cancro vaginale.<sup>3</sup>

1. Nygard M, Saah A, Munk C, Tryggvadottird L, Enerly E, Hortlundf M, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2015 Aug;22(8):943-948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26084514> 2. Kjaer S, Nygård M, Dillner J, et al. Long-term effectiveness and safety of Gardasil in the Nordic Countries. *EUROGIN Proceedings*. Feb 4-7, 2015, Seville, Spain. p.171 Abstract OC 6-1 2015. 3. Kjaer S, Nygård M, Dillner J, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clinical Infectious Diseases* 2018;66(3):339-345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029053>

# Dati a lungo termine: vaccino per HPV quadrivalente 14 anni di follow up in donne 16-26 anni

## Risultati

A 14 anni dalla vaccinazione, 2.121 donne nordiche della Danimarca, Islanda, Norvegia e Svezia, hanno contribuito a 24.099 anni-persona di follow-up

### Endpoint primari:

Non è stato osservato nessun nuovo caso di CIN 2 o peggiore correlato ad HPV 16/18 nella popolazione PPE durante i 14 anni dello studio

L'efficacia al **100%** del vaccino (95% CI: 94,7, 100) è stata dimostrata per **≥12 anni**, con una tendenza verso la protezione continua **per 14 anni** dopo la vaccinazione.

### Risultati di immunogenicità:

Il vaccino per HPV quadrivalente ha indotto risposte anticorpali **anti-HPV 6, 11, 16 e 18 sostenute fino a 14 anni dopo la vaccinazione**

#### Tassi di sieropositività all'anno 14

**>90%**

per HPV Tipo 6,  
11, e 16

dosaggio cLIA

**52%**

per HPV Tipo 18

dosaggio cLIA

**>90%**

Per tutti e 4 i tipi  
di vaccino

immunodosaggio  
IgG Luminex

cLIA: immunodosaggio competitivo Luminex; IgG LIA: Immunoglobuline G immunodosaggio Luminex

Kjaer S, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. [EClinicalMedicine 23: 100401 2020](#). Kjaer S. EUROGIN 2018

# Dati a lungo termine: vaccino per HPV quadrivalente 14 anni di follow up in donne 16-26 anni

## Risultati

### Endpoints secondari:

- Si è verificato un caso di CIN1 e si ritiene improbabile che fosse causato da HPV 16 o 18.
- Non ci sono stati casi di cancro vulvare correlati a HPV 6, 11, 16, 18 o cancro vaginale.

### Sicurezza

- Nel complesso, non c'era un *pattern* specifico di nuove condizioni mediche

## Risultati di fine studio

La vaccinazione di giovani donne con vaccino q HPV sembra fornire una protezione **duratura contro la displasia cervicale di alto grado correlata a HPV16/18 per oltre 12 anni**, con una tendenza verso la protezione continua per **14 anni** dopo la vaccinazione.

**Non ci sono state prove di una riduzione dell'immunità**, suggerendo che non è necessaria una dose di richiamo in questo periodo di tempo.

# Dati a lungo termine: vaccino qHPV 6 anni di follow up in donne 24-45 anni

## Analisi a 6 anni dalla vaccinazione

- 1.335 donne della Colombia hanno continuato l'estensione dello studio; 684 in EVG, 651 in CVG
- I dati di tutti i soggetti nello studio di base sono stati analizzati per i primi 4 anni. Tuttavia, solo i dati di questi soggetti colombiani hanno fornito dati di follow-up all'anno 6 e all'anno 10.

## Risultati a 6 anni dalla vaccinazione

- I dati sull'immunogenicità utilizzando cLIA e IgG totali non hanno dimostrato una riduzione significativa della sieropositività dalla fine dello studio di base dall'anno 4 all'anno 6
- Non è stato osservato nessun caso di CIN o condilomi genitali correlati ad HPV 6/11/16/18 nella popolazione EVG durante il periodo di follow-up dall'anno 4 all'anno 6

**Sieropositività anti-HPV all'anno 6**  
**Gruppo di vaccinazione precoce, popolazione di immunogenicità per protocollo**

Dosaggio		n	Seropositività (95% CI)
Anti-HPV 6	cLIA	468	89,1% (85,9%, 91,8%)
	Total IgG	468	87,8% (84,5%, 90,6%)
Anti-HPV 11	cLIA	466	92,1% (89,2%, 94,3%)
	Total IgG	468	84,4% (80,8%, 87,6%)
Anti-HPV 16	cLIA	473	97,3% (95,3%, 98,5%)
	Total IgG	473	99,8% (98,8%, 100%)
Anti-HPV 18	cLIA	530	45,3% (41,0%, 49,6%)
	Total IgG	530	81,5% (77,9%, 84,7%)

- Gruppo di vaccinazione precoce (EVG, Early Vaccination Group): soggetti vaccinati con vaccino qHPV nello studio di base
- Gruppo di vaccinazioni di recupero (CVG, Catch-up Vaccination Group): i soggetti del gruppo placebo nello studio di base, hanno ricevuto il vaccino qHPV all'anno 5

Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, et al. Long-Term Follow-up Observation of the Safety, Immunogenicity, and Effectiveness of Gardasil in Adult Women. PLoS ONE 2013;8(12):e8341 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24391768>



## Dati a lungo termine: vaccino per qHPV 10 anni di follow up in donne 24-45 anni

Risultati a 10 anni dalla vaccinazione

- All'anno 10, dal **79%** al **94%** delle donne era sieropositivo per HPV 6, 11 e 16 e il **36%** per HPV 18.
- **Non è stato osservato nessun caso di CIN o condilomi genitali correlati** all'HPV 6/11/16/18 nel gruppo di vaccinazione precoce (EVG, Early Vaccination Group) durante il periodo di follow-up a lungo termine

Incidenza di CIN / condilomi genitali nel follow-up a lungo termine rispetto allo studio di base

Cumulative Incidence Probability Studio di base di 4 anni	Cumulative Incidence Probability Follow-up a lungo termine
<b>EVG (n=1602): 1 caso, 0.0006</b> (95% CI: 0.0001, 0.0045)	<b>EVG (n=927):</b> anno 4-anno 8: nessun caso, <b>0.0</b>
	<b>EVG (n=599):</b> anno 6-anno 10: nessun caso, <b>0.0</b>

Non è stata osservata alcuna diminuzione dell'efficacia del vaccino

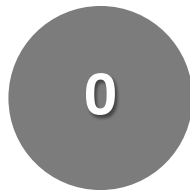
**Il vaccino per HPV quadrivalente somministrato a donne adulte è stato efficace per 10 anni dopo la dose 1 e induce risposte immunitarie durevoli.**

# Dati a lungo termine: vaccino per qHPV 6 anni di follow up negli uomini 16-26 anni

## Risultati

Analisi ad interim a 6 anni dalla vaccinazione

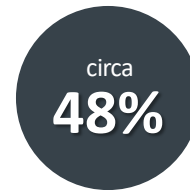
tra 1.805 soggetti



**0** casi di condilomi genitali correlati a HPV 6/11 o lesioni genitali esterne, AIN o cancro anale correlate a HPV 6/11/16/18, fino a 6,8 anni dopo la vaccinazione



o più **soggetti** nel gruppo di vaccinazione precoce sono rimasti sieropositivi per i tipi di HPV 6, 11 e 16



dei **soggetti** erano sieropositivi per HPV 18 fino al mese 72 dopo la dose 1



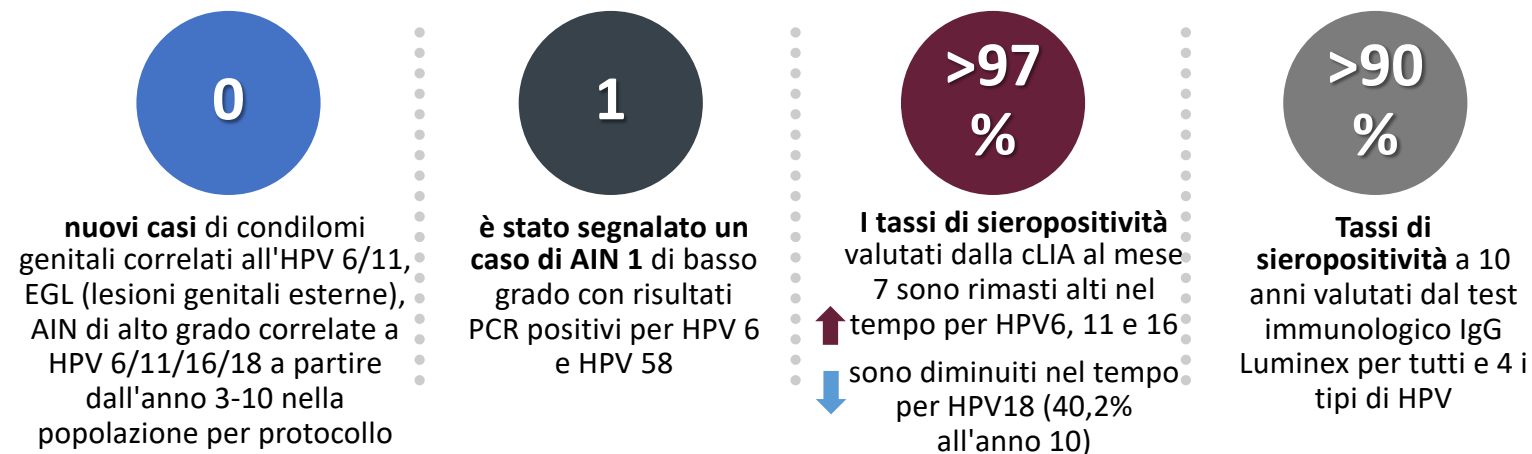
**gravi eventi avversi riportati**; nessuno degli eventi avversi è stato considerato correlato al vaccino

# Dati a lungo termine: vaccino per qHPV 10 anni di follow up negli uomini 16-26 anni

## Risultati

### A 10 anni dalla vaccinazione

Dati disponibili su 917 maschi seguiti fino a **11,5** anni (mediana 9,5 anni) dopo la vaccinazione



cLIA: immunodosaggio competitivo Luminex; IgG LIA: Immunoglobuline G immunodosaggio Luminex

Goldstone D. Long-term effectiveness and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine in young men: 10-year end-of study analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 36, No. 15 (May 20, 2018), 1553-1553. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.1553](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1553)

## Il vaccino anti-HPV 9-valente

Tipi inclusi nel vaccino 4vHPV

9vHPV	AAHS* 500µg	6	11	16	18	31	33	45	52	58
		30µg	40µg	60µg	40µg	20µg	20µg	20µg	20µg	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** 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 HPV9 .

HPV9 – RCP ultimo approvato.



## In Europa sul totale dei nuovi casi di tumori HPV-correlati, circa il 90% è attribuibile ai tipi di HPV inclusi nel vaccino 9-valente

Patologia	Nuovi casi attribuibili a tipi di HPV (range o N)		Nuovi casi attribuibili a tipi di HPV inclusi nel vaccino anti-HPV 9-valente (range o N, %)	
	Donne	Uomini	Donne	Uomini
Tumore cervice uterina	34.939	-	31.130 (89,1)	-
Tumore vulva	1.554	-	1.466 (94,3)	-
Tumore vagina	1.562	-	1.360 (87,1)	-
Tumore anali	4.062	2.440	3.834 (94,4)	2.303 (94,4)
Tumori testa-collo	1.396	5.834	1.301 (93,2)	5.485 (94)
Tumori del pene	-	1.227	-	1.113 (90,7)
<b>TOTALE</b> <sup>^ da HPV 6 e 11.</sup>	<b>53.014</b>		<b>47.992 (90)</b>	
CIN2+	263.227-503.010	-	216.636-413.977 (82,3)	-
VIN 2/3	12.164-24.135	-	11.482-22.783 (94,4)	-
VaIN 2/3	2.487-4.551	-	1.930-3.532 (77,6)	-
AIN 2/3	1.477	1.045	1.203 (81,5)	852 (81,5)
Condilomi genitali <sup>^</sup>	379.330-510.492	376.608-427.720	341.397-459.443 (90)	338.947-384.948 (90)

Cancer Incidence In Five Continents (CI5) Volume X (database available from International Agency for Research on Cancer, IARC)



## Vaccino HPV 9-valente RCP aggiornamento 14 gennaio 2021

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

HPV-9 è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire da 9 anni di età contro le seguenti patologie da virus del Papilloma Umano (HPV):

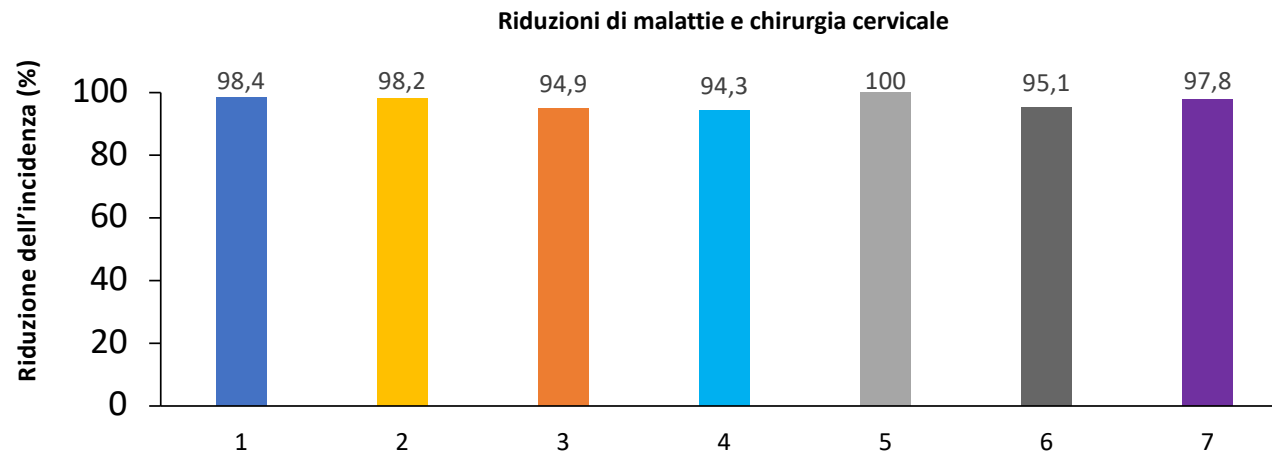
- Lesioni pre-cancerose e cancri che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino.
- Condilomi genitali (*Condyloma acuminata*) causati da tipi specifici di HPV.



# Efficacia del vaccino per HPV 9-valente verso le malattie e gli interventi chirurgici cervicali in donne negative all'HPV: Australia



## Real-World Evidence per il vaccino HPV 9-Valente



**In un'analisi di 3 studi clinici con il vaccino HPV 9-valente rispetto ai controlli storici che avevano ricevuto placebo, il 9-valente ha dimostrato una protezione > 94% verso alcune malattie in donne negative a 14 tipi di HPV**

CIN=cervical intraepithelial neoplasia, neoplasia cervicale intraepiteliale.



## Dati a lungo termine: Vaccino HPV 9-valente 6 anni di follow up in donne 16-26 anni

### Risultati

Un'analisi ad interim a **6 anni** ha incluso 5.854 donne nel gruppo 9-valente e 5.887 nel gruppo quadrivalente:

Sia il 9-valente che il quadrivalente avevano un profilo di immunogenicità simile rispetto all'HPV 6, 11, 16 e 18.

Al mese 54, nella popolazione per protocollo, le riduzioni del rischio rispetto agli endpoint correlati **all'HPV 31, 33, 45, 52 e 58** erano:

- ✓ **97,4%** (95% CI: 85,0, 99,9) per la malattia cervicale / vulvare / vaginale di alto grado
- ✓ **97,7%** (95% CI: 93,3, 99,4) per malattie cervicali / vulvari / vaginali di qualsiasi grado
- ✓ **100%** (95% CI: 39,4, 100) per CIN 3
- ✓ **96,0%** (95% CI: 94,6, 97,1) per infezione persistente a 6 mesi
- ✓ **96,7%** (95% CI: 95,1, 97,9) per infezione persistente a 12 mesi
- ✓ **92,9%** (95% CI: 90,2, 95,1) per anomalie del Pap test (ASC-US positivo per i tipi di HPV ad alto rischio o peggio)
- ✓ **90,2%** (95% CI: 75,0, 96,8) per la terapia cervicale definitiva

**Il vaccino per HPV 9-valente ha prevenuto infezioni, anomalie citologiche, lesioni di alto grado e procedure cervicali correlate ad HPV 31, 33, 45, 52 e 58 a 6 anni dalla prima somministrazione.**



## Dati a lungo termine: Vaccino HPV 9-Valente 8 anni di follow up in donne 16-26 anni

### Risultati

- Durante il periodo di LTFU, **1.448 partecipanti per la valutazione PPE (Per Protocol efficacy)** hanno contribuito con 4084,2 anni-persona di follow-up
- **Non sono stati osservati nuovi casi di CIN2+ correlati a HPV16,18, 31, 33, 45, 52, 58**
- Nel corso di almeno 6 anni di follow-up totale post-Dose 1, non sono stati osservati segnali che indicassero una diminuzione dell'efficacia del vaccino

	n	Numero casi	Persona-Anni di follow-up	Incidenza per 100.000 anni-persona stima di follow-up(95% CI)	Efficacia del vaccino stimata (95%CI)
CIN2, CIN3, AIS, e cancro cervicale associati ad HPV 16/18/31/33/45/52/58	1448	0	4084.2	0.0 (0.0, 90.3)	<b>100</b> (79.4, 100)
Tempo dall'inizio del follow-up a lungo termine					
>0 a 2 anni	1448	0	2682.5	0.0 (0.0, 137.5)	
>2 a 4 anni	1094	0	1351.0	0.0 (0.0, 273.1)	
>4 a 6 anni	194	0	50.8	0.0 (0.0, 7266.3)	

**Il vaccino HPV 9-valente ha fornito una protezione continua per almeno 6 anni dopo la vaccinazione con una tendenza verso un'efficacia continua fino ad 8 anni.**

- Nygard M. Long-term effectiveness of the 9-valent human papillomavirus (9vHPV) vaccine in Scandinavian Countries: Interim Analysis based on 8 years of follow-up. IPVC 2020



## Vaccino 9-Valente per HPV: risultati degli studi di Long Term Follow Up

**Protocollo 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

10-Year Extension

**Protocollo 002:** Immunogenicità non inferiore di 9vHPV in ragazze e ragazzi di età 9-15 anni vs donne di età 16-26 anni - immunobridging

10-Year Extension

**Protocollo 010:** Immunogenicità non inferiore 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 vs 3 dosi in donne di età 16-26 anni.

3-Year Extension

A 8 anni

0 casi di CIN2+ correlati a HPV16,18, 31, 33, 45, 52, 58 non sono stati osservati segnali che indicassero una diminuzione dell'efficacia del vaccino

A 8 anni

> 93% dei partecipanti rimane sieropositivo per ogni tipo di HPV vaccinale  
0 casi di neoplasia intraepiteliale di alto grado o condilomi genitali

A 3 anni

GMT simili o superiori a quelle nelle donne a cui erano state somministrate 3 dosi

1. HPV 9 – RCP ultimo approvato. 2. Nygard M. IPVC 2020. 3. Kjaer SK et al. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2020. 4. Bornstein J, et al. Pediatrics. 2021;147(1):e20194035. 5. Olsson SE et al. Papillomavirus Research. Available online 11 July 2020, 100203. In Press, Journal Pre-proof.



## Controllo delle patologie HPV-correlate

- Vaccinazione con chiamata attiva di entrambi i sessi come da PNPV
- Aumento e mantenimento di elevate VCR negli adolescenti maschi e femmine come da PNPV
- Diritto alla vaccinazione almeno fino ai 18 anni di età o il diritto acquisito in base alla coorte di nascita, estendendo i benefici clinici attesi

Vaccinazione universale degli adolescenti <sup>1, 2</sup>



- Implementare la vaccinazione con 9vHPV

Strumenti di prevenzione per la più ampia protezione <sup>1, 2</sup>



- Strategia multicoorte.
- Offerta attiva e gratuita della vaccinazione per maschi e femmine
- Includere gruppi a rischio (es. donne trattate)

Strategie multicoorte e categorie a rischio <sup>1, 2</sup>



- Programma di screening del tumore della cervice con test HPV come test primario
- Link tra anagrafi vaccinali e registri di screening
- Potenziamento dei registri tumori, incluse informazioni sui percorsi diagnostici e terapeutici, registrazione sistematica delle lesioni CIN2+ e linkage tra registri vaccinali e registri tumori

Sinergia con i Programma di Screening <sup>3</sup>





Grazie per  
l'attenzione !





GRAZIE  
PER L'ATTENZIONE

