

Futuro dei vaccini in Ginecologia Oncologica

G.Gabutti

SC Igiene e Sanità Pubblica

ASL4 Chiavarese – Regione Liguria

XXIII Congresso Nazionale SIOG

Verona, 20 Marzo 2012

Vaccino quadrivalente – RCP*

Efficacia protettiva verso le lesioni CIN
(donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino)

| | % efficacia a 2 aa (CI 95%) | % efficacia al termine dello studio (CI 95%) |
|---|-----------------------------------|--|
| CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 | 100 (92,9-100) | 98,2 (93,5-99,8) |
| CIN 3 correlate ad HPV 16/18 | 100 (86,5-100) | 96,9 (88,4-99,6) |
| AIS correlati ad HPV 16/18 | 100 (14,8-100) | 100 (30,6-100) |

Vaccino bivalente– RCP*

**Efficacia protettiva verso le lesioni CIN
(donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino)**

| | % efficacia (CI 96,1%) | % efficacia analisi post-hoc (CI 96,1%) |
|---|-----------------------------------|--|
| CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 | 92,9 (79,9-98,3) | 98,1 (88,4-100) |
| CIN 3 o AIS correlati ad HPV 16/18 | 80 (0,3-98,1) | 100 (36,4-100) |

Potenziale impatto della vaccinazione

- **70% riduzione di tutti i CCU***
- **85% riduzione dei casi di adenoK***
- **Riduzione del numero di colposcopie e conizzazioni¹ (e nascite pretermine associate²⁻³)**
- **Riduzione di esami, stress emotivo e ansietà correlati con un referto di Pap test anormale⁴**

** Estimated worldwide prevalence of HPV16/18: +70%all invasive cervical cancer, +80% cervical adenocarcinoma⁵.*

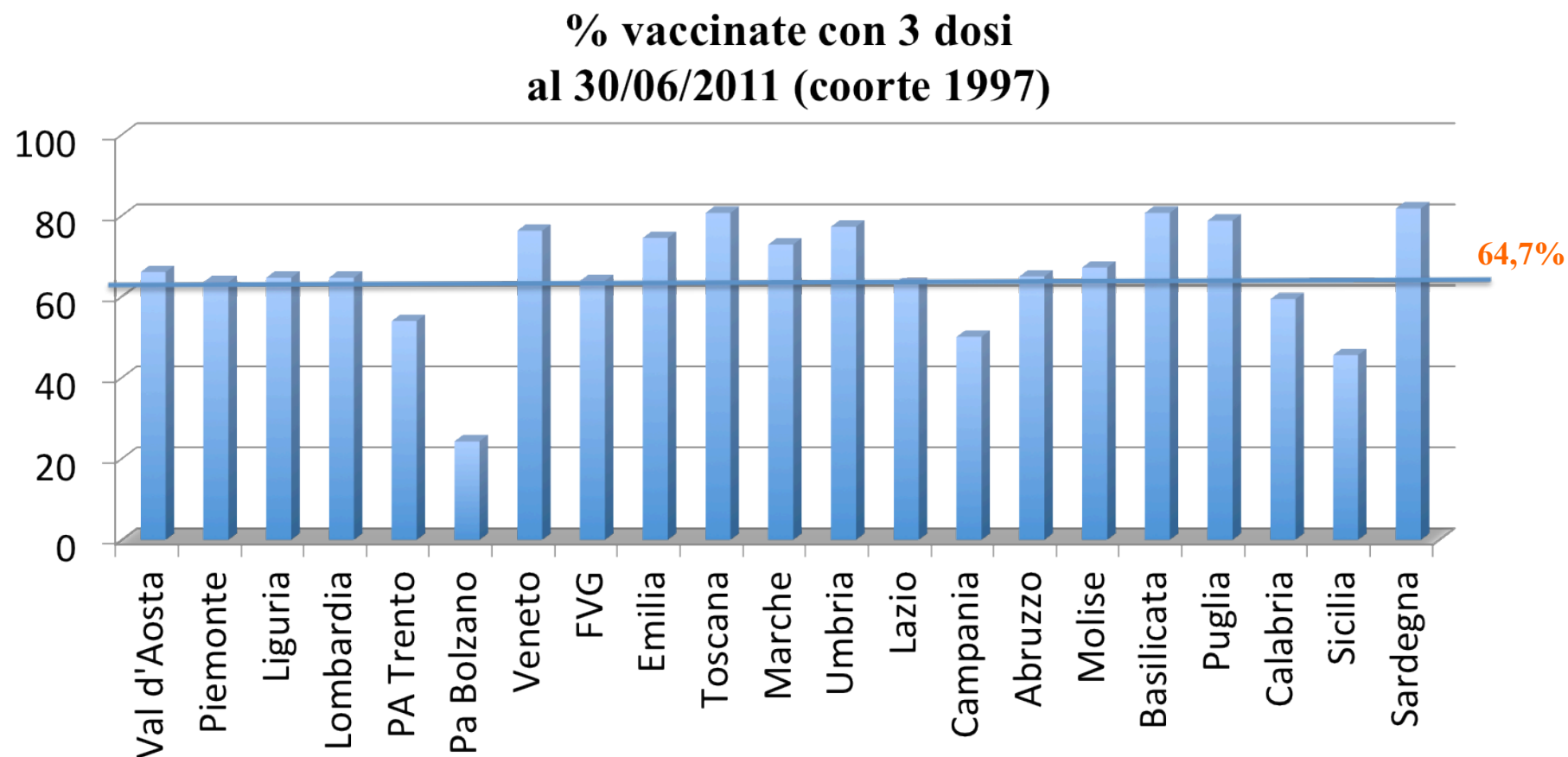
Assumption: efficacy of HPV 16/18 vaccine against cervical cancer is 100%; vaccine coverage is 100%

1. Paavonen J et al, Lancet 2009; 2. Arbyn M et al, BMJ 2008; 3. Kyrgiou M et al, Lancet 2006;

4. Hellsten C et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 5. Bosch FX et al, Vaccine 2008

Vaccinazione anti-HPV

ultimi dati di Copertura Vaccinale *



Valori medi lontani dall' obiettivo programmatico del 95%, atteso per il 2012

Sicurezza della vaccinazione nella pratica clinica

Percezione della vaccinazione da parte delle donne

Arch Gynecol Obstet. 2012 Jan 14. [Epub ahead of print]

Increasing fear of adverse effects drops intention to vaccinate after the introduction of prophylactic HPV vaccine.

Sotiriadis A, Dagklis T, Siamanta V, Chatzigeorgiou K, Agorastos T; The LYSISTRATA Study Group.

Fourth Department of Obstetrics and Gynecology, Ippokration General Hospital, 49 Constantinoupoleos Street, 546 42, Thessaloniki, Greece, asotir@gmail.com.

Abstract

PURPOSE: The purpose of this study was (1) to explore for socio-demographic factors that could potentially affect the intention of women to vaccinate themselves, their 13-year-old daughter and their 13-year-old son against HPV, and (2) to investigate the main reasons for declining vaccination.

METHODS: A structured questionnaire was used in participants of the project (N = 5,249). Logistic regression analysis was applied in order to examine the correlation between vaccine acceptability and a list of potential predictors. In women declining vaccination, the reported reasons for decline were analyzed.

RESULTS: Residence in rural areas and low to medium tiers of family income were the most constant factors in favor of intention to vaccinate. Receiving information from a healthcare professional was found to positively affect vaccine acceptability for the woman herself, but it did not affect her intention to vaccinate her daughter or her son. The acceptance rates decreased significantly after the vaccine became available, both for the women themselves and for their daughters or sons. During the same year, a shift was noted in the reason for declining vaccination; the self-perception of insufficient knowledge significantly decreased and the fear of adverse effects significantly increased in all three cases.

CONCLUSION: Apart from demographic factors which may favor or disfavor vaccine acceptability, the intention to vaccinate decreased significantly and the proportion of women rejecting vaccination for safety concerns increased significantly after the introduction of the vaccine, coinciding with isolated cases of negative publicity and highlighting the potential of misinformation by the media.

Percezione della vaccinazione da parte dei genitori

Factors associated with intention to vaccinate a daughter against HPV: a statewide survey in Alabama.

Litton AG, Desmond RA, Gilliland J, Huh WK, Franklin FA.

Division of Preventive Medicine, School of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Alabama, USA. aglitton@uab.edu

Abstract

PURPOSE: Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection in the United States. Adolescent and young adults aged 15-24 were estimated to account for three quarters of new infections in 2000. Two HPV vaccines are currently available. The vaccine is recommended for girls aged 11-12 years. Previous research has indicated that African-American and Asian-American parents are less likely than Caucasians to vaccinate their daughters. This investigation examines the relationship between demographic, medical, and behavioral risk factors for HPV vaccine acceptability among Alabama residents.

METHODS: The cross-sectional survey was conducted using random digit dialing. Eligible participants were female caregivers of adolescent girls between the ages of 10 and 14 years. Factors related to intention to vaccinate a daughter within the next six months were examined using chi-square and logistic regression.

RESULTS: Caregivers who were informed about HPV vaccination from a health care provider were more likely to intend to vaccinate their daughter within the next six months compared with caregivers who did not report this source of information (OR = 3.59, 95% CI = 1.52, 8.45). Race, education, county of residence, child's age, religious attendance, knowledge and history of HPV, perceived susceptibility, and severity of infection were not significantly related to intention to vaccinate against HPV.

CONCLUSION: Caregivers who were informed of the vaccine by their health care provider were more likely to vaccinate their adolescent daughters. Provider attitudes and caregiver education is an essential link to improvement of HPV vaccination uptake in Alabama.

Profilo di sicurezza del vaccino quadrivalente (RCP)

- **Nel corso di 7 studi clinici (di cui 6 controllati con placebo), gli individui arruolati hanno ricevuto qHPV o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi individui (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse.**
- **La sicurezza è stata valutata sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di qHPV o di placebo (10.088 qHPV e 7.995 placebo).**

Le più comuni reazioni avverse osservate sono state quelle al sito di iniezione (77,1% dei vaccinati entro i 5 giorni dopo ogni seduta di vaccinazione) e cefalea (16,6% dei vaccinati). Queste reazioni avverse sono state generalmente di lieve o moderata intensità.
- **Nel corso degli studi clinici, gli individui facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato qualunque nuova condizione medica durante il periodo di follow-up (15.706 qHPV e 13.617 placebo). Sono stati riportati 39 casi di artrite/artropatia non specifica, di cui 24 nel gruppo qHPV e 15 nel gruppo placebo.**

Profilo di sicurezza del vaccino bivalente: valutazione complessiva dei trial clinici

- **La sicurezza del vaccino bivalente è stata valutata in ampi trial clinici**
- **Una rigorosa metodologia è stata utilizzata per raccogliere dati standard di sicurezza, outcomes in gravidanza e malattie autoimmuni**
- **La valutazione complessiva derivante dal pool di 11 trial che hanno coinvolto 16.142 donne ha evidenziato un adeguato profilo di sicurezza¹**
 - **I tassi di sintomi indagati sia locali che generali sono stati più elevati nel gruppo vaccinato con vaccino bivalente rispetto al gruppo di controllo. Comunque, la compliance è stata elevata e senza differenze tra i due gruppi. Non sono state evidenziate altre differenze significative tra i due gruppi**
- **L'analisi di sicurezza dei vaccini adiuvati con AS04 in 68.512 soggetti non ha indicato alcun nesso causale tra i vaccini adiuvati e lo sviluppo di patologie autoimmuni²**

1. Descamps D, et al. *Hum Vaccin* 2009; 5:332–340;
2. Verstraeten M, et al. *Vaccine* 2008; 26:6630–6638.

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini in Italia
2009-2010



Nel periodo luglio 2009-settembre 2011 nelle 34 ASL delle 9 Regioni che partecipano al progetto, sono state vaccinate 11.820 ragazze, 2.831 con quadrivalente e 8.989 con bivalente, per un totale di 23.371 dosi somministrate.

Nel complesso 7.221 diari vaccinali, consegnati dopo una delle tre dosi, riportavano almeno un evento (24% dopo quadrivalente e 42% dopo bivalente). La maggior parte degli eventi riportati sono stati di lieve o moderata rilevanza clinica, riguardando soprattutto reazioni di tipo locale, dolori (muscolari, cefalea) e sintomi gastrointestinali.

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (quadivalente) – anni 2009-2010

| SOC | N | % segnalazioni [^] |
|--|-----|-----------------------------|
| Patologie del sistema nervoso | 114 | 44,4 |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 78 | 30,4 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 57 | 22,2 |
| Patologie gastrointestinali | 34 | 13,2 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 24 | 9,3 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 10 | 3,9 |
| Patologie dell'occhio | 9 | 3,5 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 9 | 3,5 |
| Patologie cardiache | 7 | 2,7 |
| Patologie vascolari | 7 | 2,7 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 6 | 2,3 |
| Esami diagnostici | 4 | 1,6 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 4 | 1,6 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 3 | 1,2 |

- La reazione più frequente è la cefalea
- 4 Casi di patologia demielinizzante (il segnale non è stato confermato da un Gruppo di lavoro multidisciplinare)

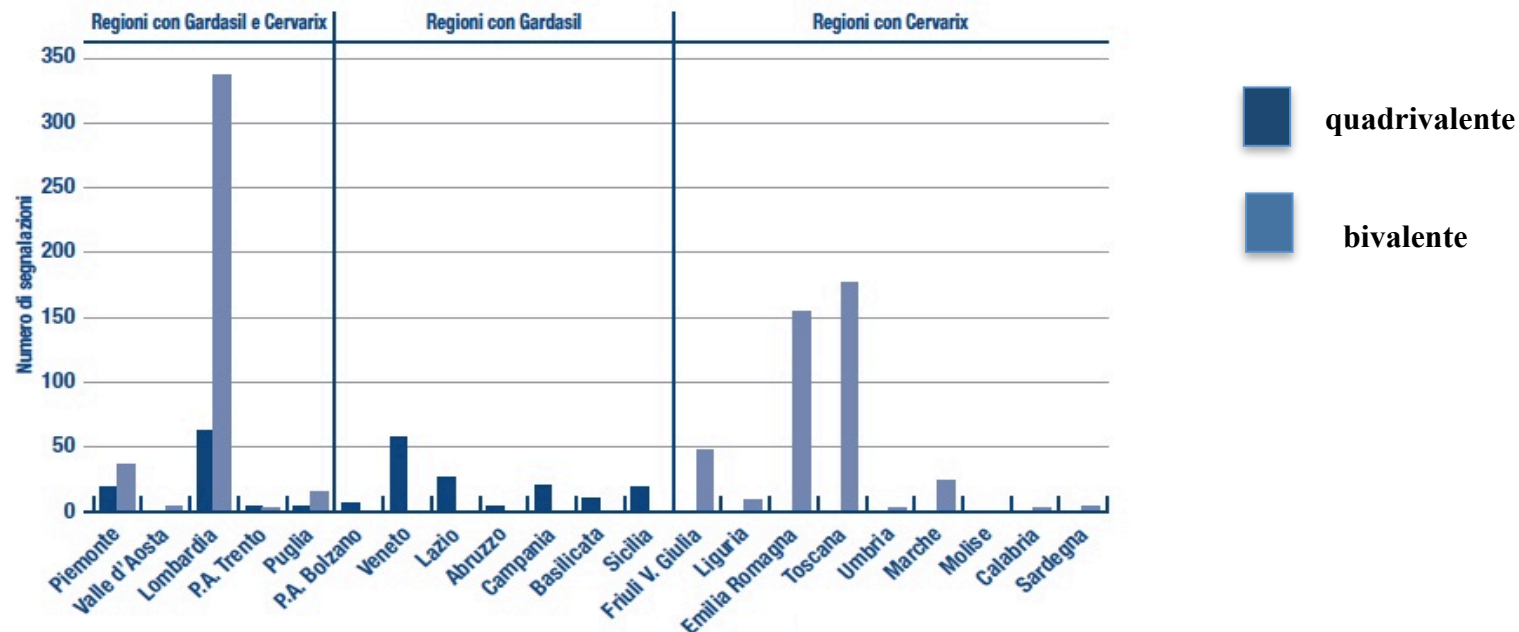
Distribuzione delle segnalazioni per SOC (bivalente) – anni 2009-2010

| SOC | N | % segnalazioni [^] |
|--|-----|-----------------------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 610 | 73,5 |
| Patologie del sistema nervoso | 300 | 36,1 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 148 | 17,8 |
| Patologie gastrointestinali | 123 | 14,8 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 93 | 11,2 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 19 | 2,3 |
| Patologie vascolari | 17 | 2,0 |
| Infezioni ed infestazioni | 15 | 1,8 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 13 | 1,6 |
| Patologie dell'occhio | 9 | 1,1 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 8 | 1,0 |

- Le reazioni più frequenti si sono avute nella sede di somministrazione, messe in relazione con la presenza dell'adiuvante AS04 tra i suoi componenti

Differenza nel numero di eventi avversi segnalati per i due vaccini

FIGURA 3
Distribuzione delle segnalazioni dopo somministrazione di vaccini contro HPV per regione.
Anni 2009-2010



Potrebbe essere secondaria a:

- diversa attitudine alla segnalazione spontanea nelle Regioni che utilizzano un vaccino piuttosto che l'altro;
- differenze qualitative tra i due prodotti



Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink[☆]

Julianne Gee^{a,*}, Allison Naleway^b, Irene Shui^c, James Baggs^a, Ruihua Yin^c, Rong Li^c, Martin Kulldorff^c, Edwin Lewis^d, Bruce Fireman^d, Matthew F. Daley^e, Nicola P. Klein^d, Eric S. Weintraub^a

International Scholarly Research Network
ISRN Obstetrics and Gynecology
Volume 2011, Article ID 457204, 20 pages
doi:10.5402/2011/457204

Review Article

Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females

Diane M. Harper and Stephen L. Vierthaler



Profilo di sicurezza favorevole

Nuovi target della vaccinazione: le donne adulte

Human papillomavirus vaccines WHO position paper

Recognizing the importance of

cervical cancer and other HPV-related diseases as global health problems

WHO recommends that routine HPV vaccination should be included in national immunization programmes provided that:

- prevention of cervical cancer and other HPV-related diseases is a public health priority,
- vaccine introduction is programmatically feasible, and
- sustainable financing can be secured,
- the cost-effectiveness of possible introduction and vaccination strategies in the country or region be considered

Primary target population is girls prior to onset of sexual activity, likely to be in age range of 9 or 10 through 13 years



Human papillomavirus vaccines WHO position paper

- Vaccination of secondary target populations of older adolescent females or young women only recommended if
 - feasible
 - affordable
 - cost-effective and
 - does not divert resources from vaccinating primary target population
 - does not divert resources effective cervical cancer screening programmes and
 - if a significant proportion of the secondary target population likely to be naïve to vaccine-related HPV types



Posizione del Consiglio Superiore di Sanità: Coorte 25enni



La coorte delle dodicenni deve essere considerata, pertanto, quella su cui intervenire in via prioritaria dal punto di vista strategico.

L'ulteriore sviluppo della strategia vaccinale dovrebbe prevedere una **evoluzione modulare**, con estensione ad una **seconda coorte di donne di 25 o 26 anni di età**, già oggetto di chiamata attiva per l'esecuzione dello screening. Per tale seconda coorte il programma di screening e di vaccinazione sarebbero copresenti, venendo così a sottolineare la complementarità dei due strumenti per l'efficace prevenzione del carcinoma del collo dell'utero.

Infine, qualora le risorse disponibili lo consentissero, sarebbe ipotizzabile anche il coinvolgimento di una terza coorte di donne di età compresa tra le due sopra definite.

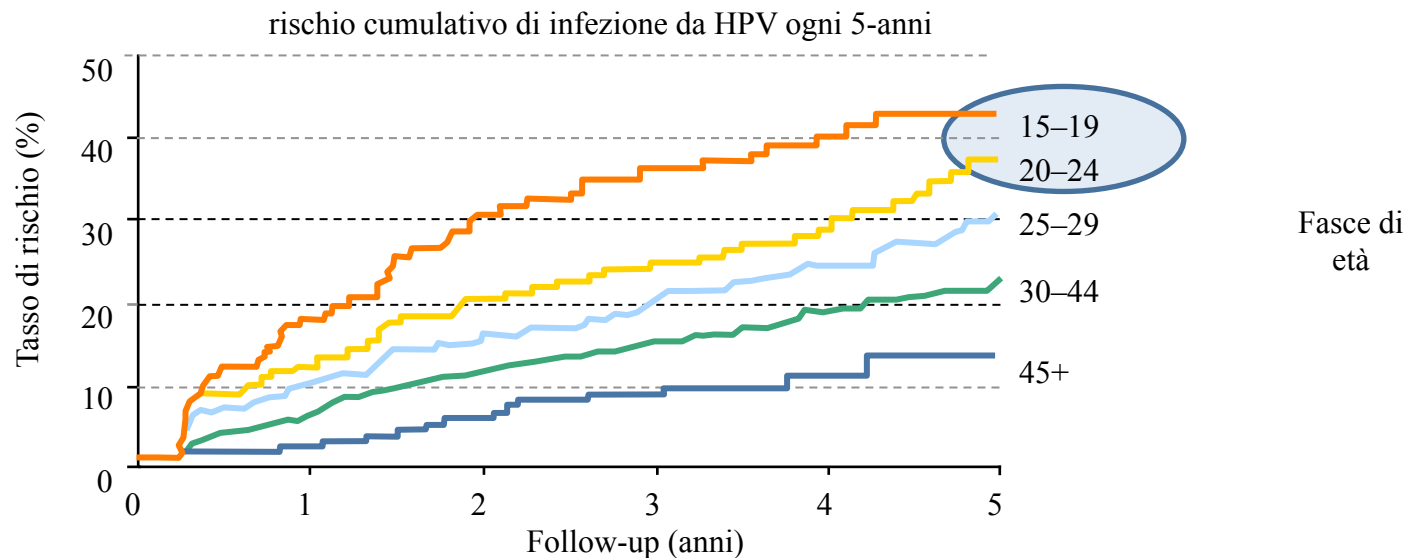
oggetto di chiamata
attiva allo screening



Strategia di prevenzione
completa

Il livello di rischio delle giovani donne è simile a quello delle adolescenti

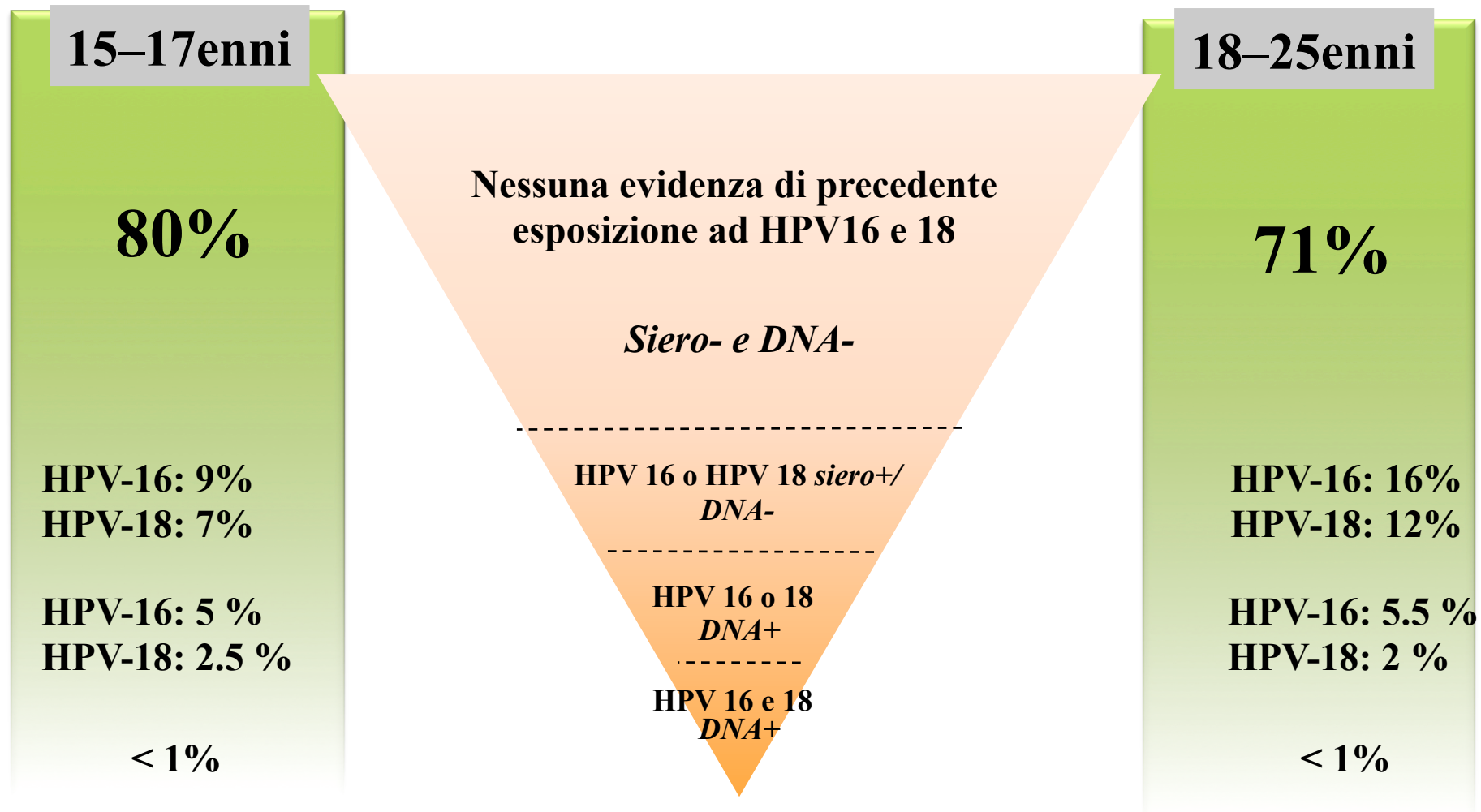
- L'incidenza cumulativa delle infezioni da HPV diminuisce con l'età ma rimane importante anche anni dopo il debutto sessuale¹



- La possibilità di acquisire infezioni da HPV delle donne 20–24enni è pressochè sovrapponibile a quella osservata nelle ragazze di 15–19 anni (34.4% vs 38%)²

1. Munoz N, et al. *J Infect Dis* 2004; 190:2077–2087.
2. Crochard et al *Gynecology Oncology* supplment 2009.

Stato HPV, al basale, nello studio di Fase III – trial PATRICIA



(N totale di donne esaminate = 18,644)

1. Apter *et al.* Eurogin 2010.

Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial

Nubia Muñoz, Ricardo Manalastas Jr, Ponee Pitisuttithum, Damrong Tresukosal, Joseph Monsonogo, Kevin Ault, Christine Clavel, Joaquin Luna, Evan Myers, Sara Hood, Oliver Bautista, Janine Bryan, Frank J Taddeo, Mark T Esser, Scott Vuocolo, Richard M Haupt, Eliav Barr, Alfred Saah

Lancet 2009; 373: 1949–57

| | Vaccine (n=1911) | Placebo (n=1908) | Total (N=3819) |
|---|---------------------|---------------------|-------------------|
| Age (years) | | | |
| Mean (SD) | 34.3 (6.3) | 34.3 (6.3) | 34.3 (6.3) |
| Median (range) | 35 (24–45) | 34 (21–46) | 34 (21–46) |
| Baseline HPV positivity† to HPV 6, 11, 16, or 18 | | | |
| By serology | 575 (30.1%) | 560 (29.4%) | 1135 (29.8%) |
| By PCR | 159 (8.4%) | 139 (7.4%) | 298 (7.9%) |
| By serology or PCR | 635 (33.5%) | 617 (32.8%) | 1252 (33.2%) |



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years

Tino F. Schwarz^{a,*}, Marek Spaczynski^b, Achim Schneider^{c,d}, Jacek Wysocki^e, Andrzej Galaj^f, Pamela Perona^g, Sylviane Poncelet^h, Toufik Zahaf^h, Karin Hardt^h, Dominique Descamps^h, Gary Dubinⁱ, on behalf of the HPV Study Group for Adult Women

^a Stiftung Juliusspital Würzburg, Zentrallabor, Juliuspromenade 19, D-97070 Würzburg, Germany

^b Katedra Ginekologii Poloznictwa Klinika Onkologii, Poznań, Poland

^c Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, D-12200 Berlin, Germany

^d Campus Mitte, Department of Gynaecology, Berlin, Germany

^e Department of Preventive Medicine, University School of Medical Sciences, Poznań, Poland

^f Vitamed Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

^g Department of Tropical Medicine and Infectious Diseases, Ludwig Maximilians Universität, Leopoldstrasse 5, 80802, Munich, Germany

^h GlaxoSmithKline Biologicals, B-1330 Rixensart, Belgium

ⁱ GlaxoSmithKline Biologicals, King of Prussia, PA 19406, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2008

Received in revised form 16 October 2008

Accepted 28 October 2008

Available online 18 November 2008

Keywords:

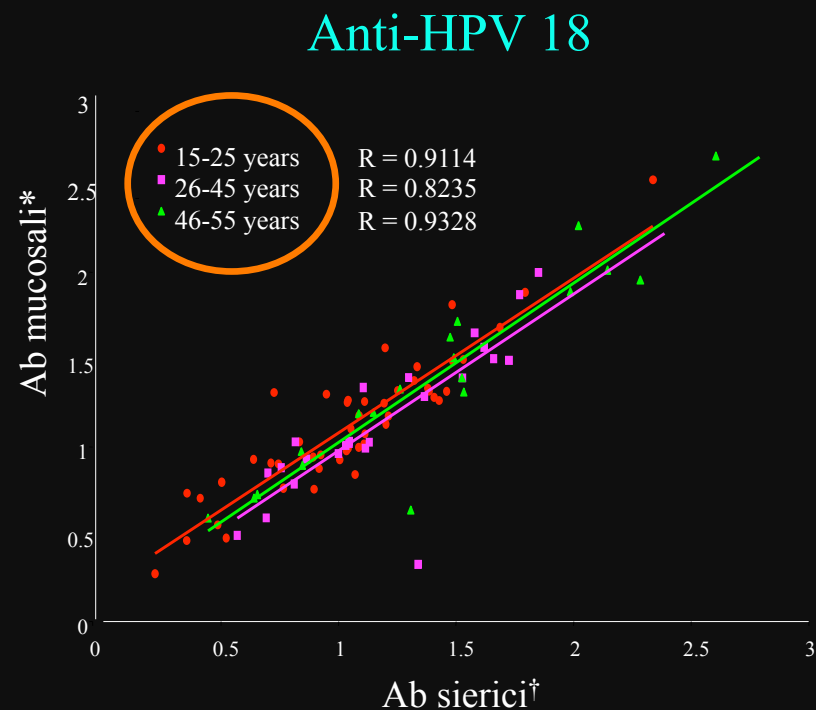
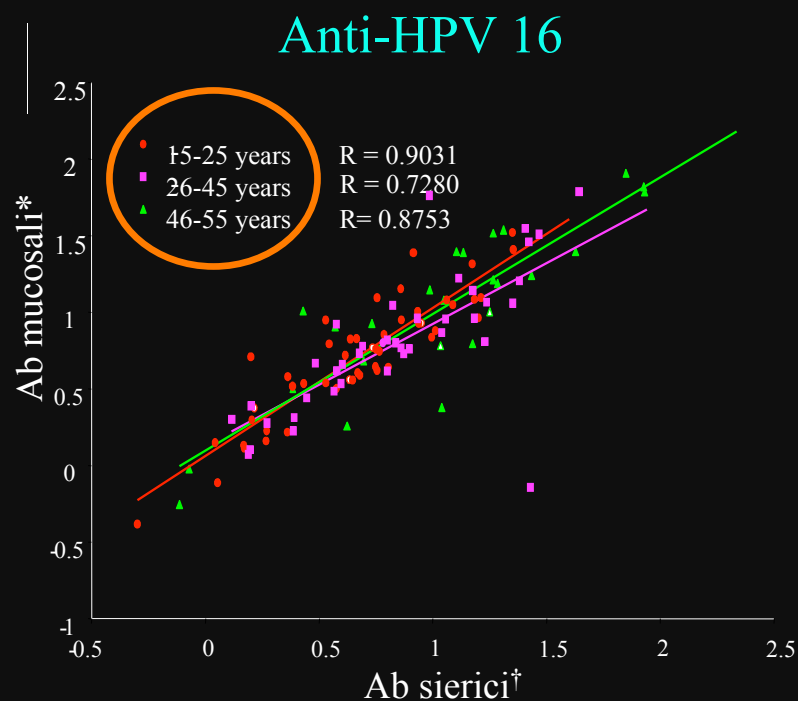
AS04

ABSTRACT

The immunogenicity and safety of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine were assessed in women aged 26–55 years and compared with women aged 15–25 years in a Phase III, non-randomised, open-label, age-stratified study. Overall the vaccine was well tolerated and 100% seropositivity was achieved 1 month after the third dose in all age groups. There was a high correlation between HPV-16 and HPV-18 antibody levels (IgG) in cervicovaginal secretions and sera, regardless of age. The HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine induces a robust and persistent immune response in women >26 years of age and generates antibodies that transudate through the cervix epithelium.

Elevato livello di Ab a livello della cervice

- Elevata correlazione tra livelli anticorpali sierici e mucosali in soggetti 15-55aa di età, misurati in ELISA






* Log titolo di CVS/totali IgG

† Log titolo di Siero/totali IgG. I titoli Ab mucosali sono approssimativamente $1/10^{\circ}$ di quelli presenti nel siero.

Vaccino quadrivalente

Dati di efficacia nelle donne adulte

British Journal of Cancer (2011), 1–10
© 2011 Cancer Research UK All rights reserved 0007–0920/11
www.bjcancer.com

Full Paper
End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age

L' Efficacia Vaccinale (EV) è risultata:

- **≥ 88% nelle donne adulte verso un endpoint composito EGL = Esternal Genital Lesions** - lesioni benigne (condilomi) + lesioni maligne precancerose (VIN-VaIN, CIN, AIS, PIN) e cancerose (Ca della vulva-vagina e Ca del collo dell' utero) cumulativamente considerate
- non significativa verso i singoli hard endpoint (lesioni precancerose e/o cancri infiltranti di cervice – vagina – vulva)

Vaccino bivalente

Dati di efficacia nelle donne adulte

HPV-16/18 AS04-ADJUVANTED VACCINE EFFICACY IN ≥ 26 -YEAR-OLD WOMEN AFTER 4-YEAR FOLLOW-UP

D Descamps, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium, R Skinner, University of Sydney, Sydney, AUSTRALIA, A Szarewski, Wolfson Institute of Preventive Medicine, London, UK, B Romanowski, University of Alberta, Alberta, Canada, S Garland, University of Melbourne and the Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia, E Lazcano, Hospital General Dr. Ernesto Meana, SanRoman-Jojutla, Morelos-Mexico, M P David, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium, B Geeraerts, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium, K Hardt, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium, G Dubin, GlaxoSmithKline Biologicals, King of Prussia, PA, USA, D Descamps, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium

Background-objectives: The HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine has been shown to be well-tolerated, immunogenic and highly efficacious in the prevention of HPV-16/18 infections and precancerous lesions in women

15–25 years. We present four-year follow-up results from the Human PapillomaVirus: Vaccine Immunogenicity and Efficacy study in women 26 years or older (VIVIANE; NCT00294047), a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational study. **Methods:** 5752 women were randomised (1:1) to receive 3 doses of HPV-16/18 vaccine (n=2881) or Al(OH)₃ control (n=2871) at Months 0, 1, 6. Efficacy analyses were performed in the according-to-protocol cohort (ATP; 3 doses per protocol; vaccine, n=2264; control, n=2241) and in the total vaccinated cohort (TVC; ≥ 1 dose), including

L' Efficacia Vaccinale (EV) è risultata:

- su un campione di >5.700 donne a 4 anni di FU
- **$>81.0\%$ nelle donne adulte** (97.7% CI: 52.1; 94.0) verso le lesioni CIN1+

Vaccinare le donne 25enni è vantaggioso

Analisi di costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV nelle giovani donne adulte (25 anni) in Italia
La Torre G*, Cristoforoni P**, Gabutti G***, Barilfi*

Analisi di costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV per la coorte delle 25enni, adattata al contesto delle Regioni: Emilia Romagna, Liguria e Toscana
Gabutti G*, Bonanni P**, Cristoforoni P***, Pippo L*

INTRODUZIONE

OBIETTIVO

MATERIALI E METODI

RESULTATI

CONCLUSIONI

REFERENZE

- L'analisi Farmaco-economica, adattata al contesto italiano, dimostra che:**

 - estendere la vaccinazione anti-HPV con il vaccino bivalente alle 25enni è costo-efficace, anche per il beneficio derivante dalla cross-protezione.
 - Vaccinare le 25enni al momento della loro prima chiamata al Pap-test potrebbe essere un modo efficiente per prevenire le lesioni neoplastiche HPV-correlate e raggiungere elevate coperture in breve tempo.

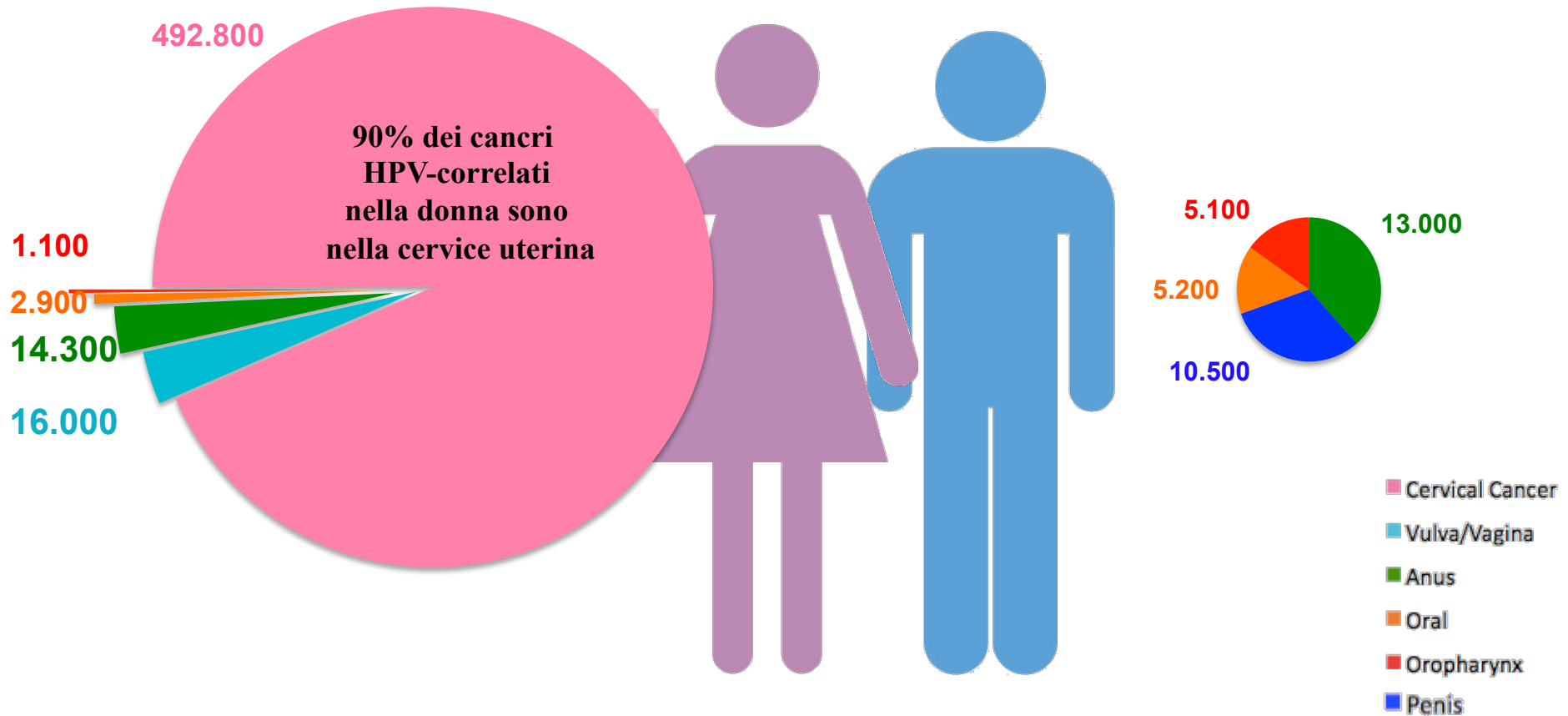
Nuovi target della vaccinazione: i maschi

In generale il cancro HPV-correlato esercita un impatto maggiore sulle donne

527,100 casi nel mondo/anno
HPV-correlati nella donna

vs

33,800 casi nel mondo/anno
HPV-correlati nel maschio



This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review

BMC Cancer 2012, 12:30 doi:10.1186/1471-2407-12-30

Susanne Hartwig (shartwig@spmsd.com)

Stina Syrjanen (stisyr@utu.fi)

Geraldine Dominiak-Felden (gdominiak-felden@spmsd.com)

Maria Brotans (mbrotans@iconcologia.net)

Xavier Castellsague (xcastellsague@iconcologia.net)

Table 8 The burden of new yearly human papillomavirus (HPV)16/18-related cancers in men vs. women in Europe^a

| Anatomical site (ICD-10 code) | Men Number of new yearly cases (% of overall burden in both sexes) | Women Number of new yearly cases (% of overall burden in both sexes) |
|--|---|---|
| Cervix uteri (C53) | 0 (0) | 23,254 (48.4) |
| Head and neck (C01–C02, C03–C06, C09, C10, C12, C13, C14 and C32) | 12,706 (26.4) | 2,531 (5.3) |
| Anus (C21) | 1,700 (3.5) | 2,929 (6.1) |
| Vulva (C51) | 0 (0) | 2,702 (5.6) |
| Vagina (C52) | 0 (0) | 1,146 (2.4) |
| Penis (C60) | 1091 (2.3) | 0 (0) |
| Total | 15,497 (32.2) | 32,562 (67.8) |

ICD International Classification of Diseases

^a 26 European countries

OMS non raccomanda al momento di vaccinare i maschi

Human papillomavirus vaccines WHO position paper

- Vaccination of males for prevention of cervical cancer not recommended at this time
- Strategies that achieve >70% coverage in primary target population of young adolescent girls are
 - more cost effective in reducing cervical cancer than strategies that involve vaccination of both females and males

Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011

Recommendations

ACIP recommends routine vaccination of males aged 11 or 12 years with HPV4 administered as a 3-dose series (recommendation category: A, evidence type: 2^S). The vaccination series can be started beginning at age 9 years. Vaccination with HPV4 is recommended for males aged 13 through 21 years who have not been vaccinated previously or who have not completed the 3-dose series. Males aged 22 through 26 years may be vaccinated. Recommendations for administration and precautions are unchanged from previous recommendations (1).

Il vaccino anti-HPV viene raccomandato nei soggetti di sesso maschile, poiché:

- **FDA ha approvato il vaccino quadrivalente anche per le patologie maligne**, ovvero le lesioni precancerose e cancerose dell'ano
- **il tasso di copertura vaccinale tra le adolescenti femmine è in USA molto basso (32%)²**, in assenza di un regime di gratuità → la vaccinazione anti-HPV dei maschi risulta quindi in USA farmacoeconomicamente vantaggiosa

www.medscape.com

ACIP Recommends HPV Vaccine for 11- to 12-Year-Old Boys

Emma Hitt, PhD

October 25, 2011 — The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) today recommended the routine use of the human papillomavirus quadrivalent vaccine (HPV4) in boys aged 11 to 12 years.

ACIP Working Group Chair Jon Temte, MD, PhD, from the University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, and Larry Pickering, MD, from the CDC's National Center for Immunization and Respiratory Diseases, led the 14-member committee in the vote; 13 members voted yes, and 1 member abstained.

Existing guidance stated that the HPV4 vaccine may be given to males aged 9 through 26 years to reduce their likelihood of acquiring genital warts. The vote today approved the recommended draft language: "ACIP recommends routine vaccination of males aged 11-12 years with 3 doses of HPV4. The vaccination series can be started beginning at age 9 years."

Eileen Dunne, MD, medical epidemiologist from the CDC's National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, noted in her presentation to ACIP that the new guideline would be the same as for girls, with the exception that the guideline for boys specifies use of only the quadrivalent vaccine.



Human papillomavirus quadrivalent vaccine (Gardasil).

At this time, 2 vaccines are available that protect against HPV. HPV4 (Gardasil, Merck) was approved in 2006 for administration to 9- to 26-year-old females and offers protection against HPV types 16 and 18, as well as against nononcogenic HPV types 6 and 11, which cause most genital warts. HPV4 was originally licensed in 2006 for administration to 9- to 26-year-old females, and in 2009 it received an expanded license for administration to 9- to 26-year-old males.

The other, bivalent vaccine (HPV2; Cervarix, GlaxoSmithKline) protects against the oncogenic HPV types 16 and 18 that cause 70% of cervical cancers. This vaccine was approved in 2009 for administration to females aged 10 to 25 years.

ACIP previously provided guidance on October 21, 2009, that HPV4 may be given to males aged 9 through 26 years to reduce their likelihood of acquiring genital warts, but did not recommend HPV4 for routine use among males until today. Unlike HPV4, HPV2 is not being recommended for routine use in males.

The committee also recommended today that boys aged 13 to 21 years who had not already received the HPV4 vaccine should also be vaccinated.

Speaking at a press conference held today, Anne Schuchat, MD, director of the CDC's National Center for Immunization and Respiratory Diseases, noted that the new recommendation is based on data from clinical trials showing the vaccine to be highly effective in males, and that the vaccine is most effective when given before exposure to the virus.

The most common adverse effects associated with HPV vaccine include injection-site reactions, headache, and fever, all of which are generally mild to moderate in nature. "HPV vaccination of males offers the opportunity to decrease the burden of disease in both males and females," Dr. Schuchat said.

With respect to cost effectiveness, male vaccination is most cost-effective when coverage of females is low, which unfortunately is the case in the United States, she added.

"Some providers think that having a recommendation that's universal will enhance uptake in boys and girls, and we might even see better use of the vaccine in girls," Dr. Schuchat told Medscape Medical News during the call. "We don't expect quite as robust an uptake in boys as what we saw in girls," she added.

1. http://www.medscape.com/viewarticle/752193_print

2. report CDC, Agosto 2011: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6033a1.htm>



The predicted impact of HPV vaccination on male infections and male HPV-related cancers in Australia

Megan A. Smith^{a,*}, Jie-Bin Lew^a, Robert J. Walker^a, Julia M.L. Brotherton^b,
Carolyn Nickson^{a,c}, Karen Canfell^{a,d}

In conclusion, we have found that the National HPV Vaccination Program for females in Australia is expected to have a substantial and rapid effect on the incidence of HPV infections in males, and a longer term effect to reduce male cancer rates. Extending the current vaccination program to include population-based male vaccination will provide some incremental benefits, but up to three-quarters of the maximum possible vaccination-conferred benefit to males due to reduced heterosexual transmission will be achieved by the existing female-only vaccination program. These findings imply that evaluation of the cost-effectiveness of including males in the National HPV Vaccination Program in Australia should carefully take into account the existing benefits that males will experience due to the current high-coverage HPV vaccination program in females only.

Calendario Vaccinale per la Vita SItI-FIMMG-FIMP 2012

| Vaccino | 0gg-30gg | 3° mese | 5° mese | 7° mese | 11° mese | 13° mese | 15° mese | | 6° anno | 12°-18° anno | 19-49 anni | 50-64 anni | > 64 anni |
|--------------|---------------|------------|---------|---------|-------------|--------------|----------|-----|--------------|-------------------------|---|------------|-----------------|
| DTPa | | DTPa | DTPa | | DTPa | | | | DTPa** | dTpaIPV | 1 dose dTpa*** ogni 10 anni | | |
| IPV | | IPV | IPV | | IPV | | | IPV | | | | | |
| Epatite B | Ep B- EpB* | Ep B | Ep B* | | EpB | | | | | | 3 Dosi Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) - 4 Dosi Post. Esposizione (0, 2, 6 settimane + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente. (0,1,2,12) | | |
| Hib | | Hib | Hib | | Hib | | | | | | | | |
| MPRV o MPR+V | | | | | | MPRV o MPR+V | | | MPRV o MPR+V | MPR**** o MPR+V^ | 2 dosi MPR**** +V (0-4/8 settimane) | | |
| Pneumococco | | PCV13 | PCV13 | | PCV13 | PCV13^^ | | | | PCV13/PPV23 (vedi note) | | PCV13 | |
| Meningococco | | | | | | Men C§ | | | | MenACWYconiugato | 1dose | | |
| HPV | | | | | | | | | | HPV° | 3 dosi fino a età massima in scheda tecnica | | |
| Influenza | | | | | Influenza°° | | | | | | 1 dose all'anno | | 1 dose all'anno |
| Rotavirus | | Rotavirus# | | | | | | | | | | | |
| Epatite A | | | | | | | EpA## | | | EpA## | 2 dosi (0-6-12 mesi) | | |

 Vaccinazione raccomandata per l'età
 Vaccinazione raccomandata per "rischio"
 Vaccinazione indicata per l'età

°) Solo per il sesso femminile.

**Somministrare tre dosi ai tempi 0, 1, 6 o 0, 2, 6 mesi (in funzione del vaccino utilizzato) .
Per accelerare la campagna di copertura in questa fase è auspicabile una strategia multi coorte e comunque il co-payment o social-price per le fasce d'età senza offerta gratuita**

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014

Tabella 3 - Calendario nazionale delle vaccinazioni offerte attivamente a tutta la popolazione

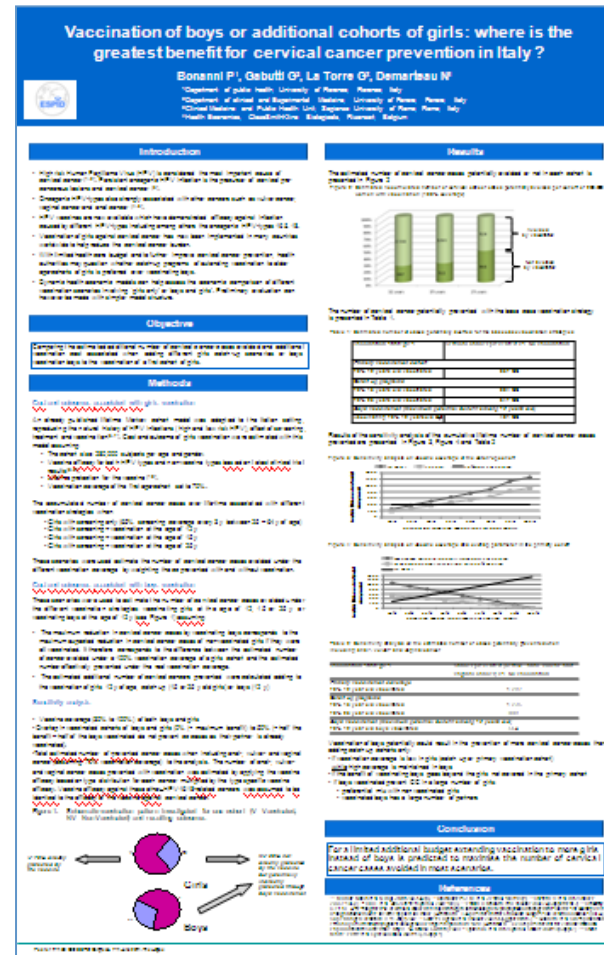
| Vaccino | Nascita | 3° mese | 5° mese | 6° mese | 11° mese | 13° mese | 15° mese | 5-6 anni | 11-18 anni | >65 anni | Ogni 10 anni |
|-----------|------------------|---------|---------|---------|----------|--------------------|----------|-------------------|------------------------------|-----------|-----------------|
| DTPa | | DTPa | DTPa | | DTPa | | | DTPa ¹ | dTpa | | dT ² |
| IPV | | IPV | IPV | | IPV | | | IPV | | | |
| HBV | HBV ³ | HBV | HBV | | HBV | | | | | | |
| Hib | | Hib | Hib | | Hib | | | | | | |
| MPR | | | | | | MPR | | MPR | MPR ⁴ | | |
| PCV | | PCV | PCV | | PCV | | | | | | |
| Men C | | | | | | Men C ⁵ | | | Men C ⁵ | | |
| HPV | | | | | | | | | HPV ⁶ (3 dosi) | | |
| Influenza | | | | | | | | | | Influenza | |
| Varicella | | | | | | | | | Var ⁷ (2 dosi) | | |

6) Per il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, seguendo una scheda a 3 dosi.

Vaccinare i maschi non è vantaggioso, in Italia

Lo studio farmaco-economico, adattato al contesto italiano ha valutato i potenziali casi di cancro del collo dell'utero evitabili estendendo la vaccinazione anti-HPV anche i ragazzi di 12 anni, e dimostra che:

1. La vaccinazione dei ragazzi darebbe un valore aggiunto solo se la copertura delle ragazze di 12 anni fosse bassa
2. Avendo a disposizione risorse limitate, la riduzione massima dei casi di Ca si ottiene estendendo la vaccinazione ad un sempre maggior numero di ragazze



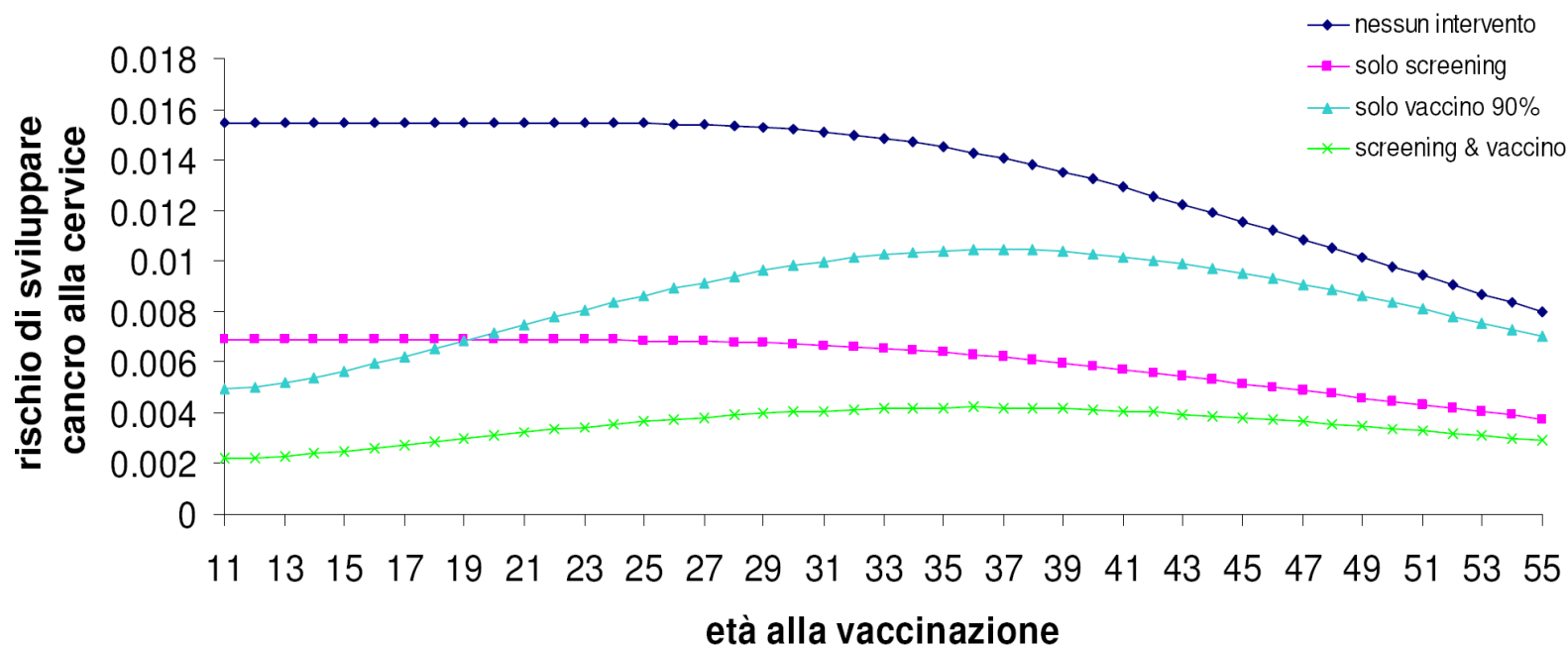
Vaccinazione e Screening



Strategia coordinata

- **Educazione sanitaria ed informazione**
 - **Vaccinazione**
- **Adesione ai programmi di screening**

Analisi economica vaccino bivalente



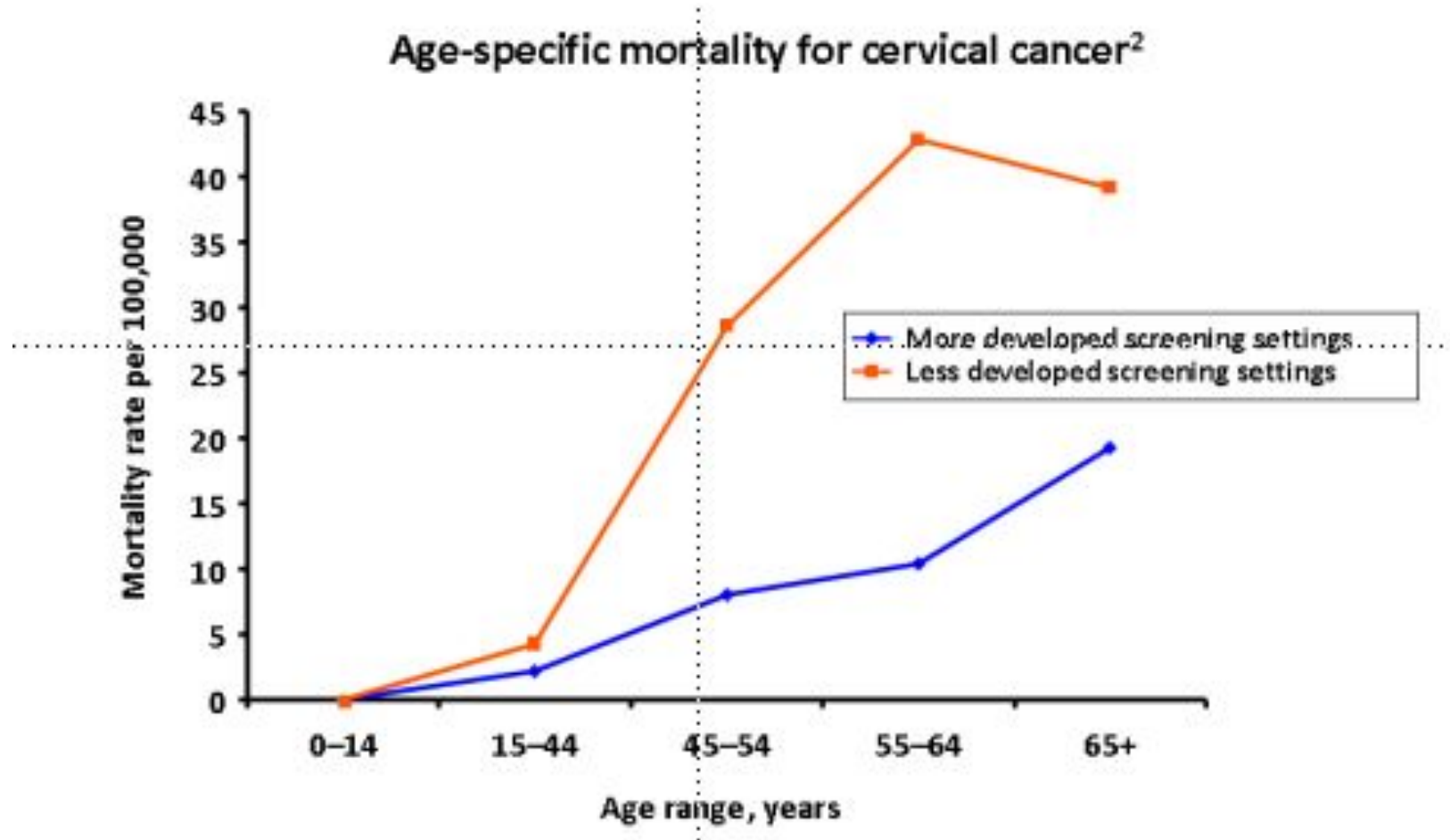
| Valori scontati | Popolazione 1 (screening) | Popolazione 2 (screening + vaccinazione) | Differenza (Pop1- Pop2) | ICER |
|-----------------|------------------------------|---|----------------------------|-----------|
| Anni di vita | 8,435,602 | 8,437,682 | 2,080 | 34,67587 |
| QALY | 8,434,595 | 8,437,332 | 2,736 | 26,361.34 |

Con la vaccinazione del 90% delle 12enni, il numero di casi di cancro della cervice uterina si riduce del 67,6% e quello dei decessi ad essi correlati del 67%.

Prevenzione primaria del CCU

- **La vaccinazione contribuisce a prevenire l'infezione da HPV, causa necessaria del CCU¹⁻²**
- **Considerato che la vaccinazione non protegge da tutti i ceppi oncogeni e che la durata della protezione deve essere definita³, lo screening deve continuare**
- **Per la Sanità pubblica il momento ottimale di intervento è prima dell'esposizione al rischio³**

La prevenzione secondaria basata sullo screening ha ridotto la mortalità di >80% in molti paesi industrializzati¹



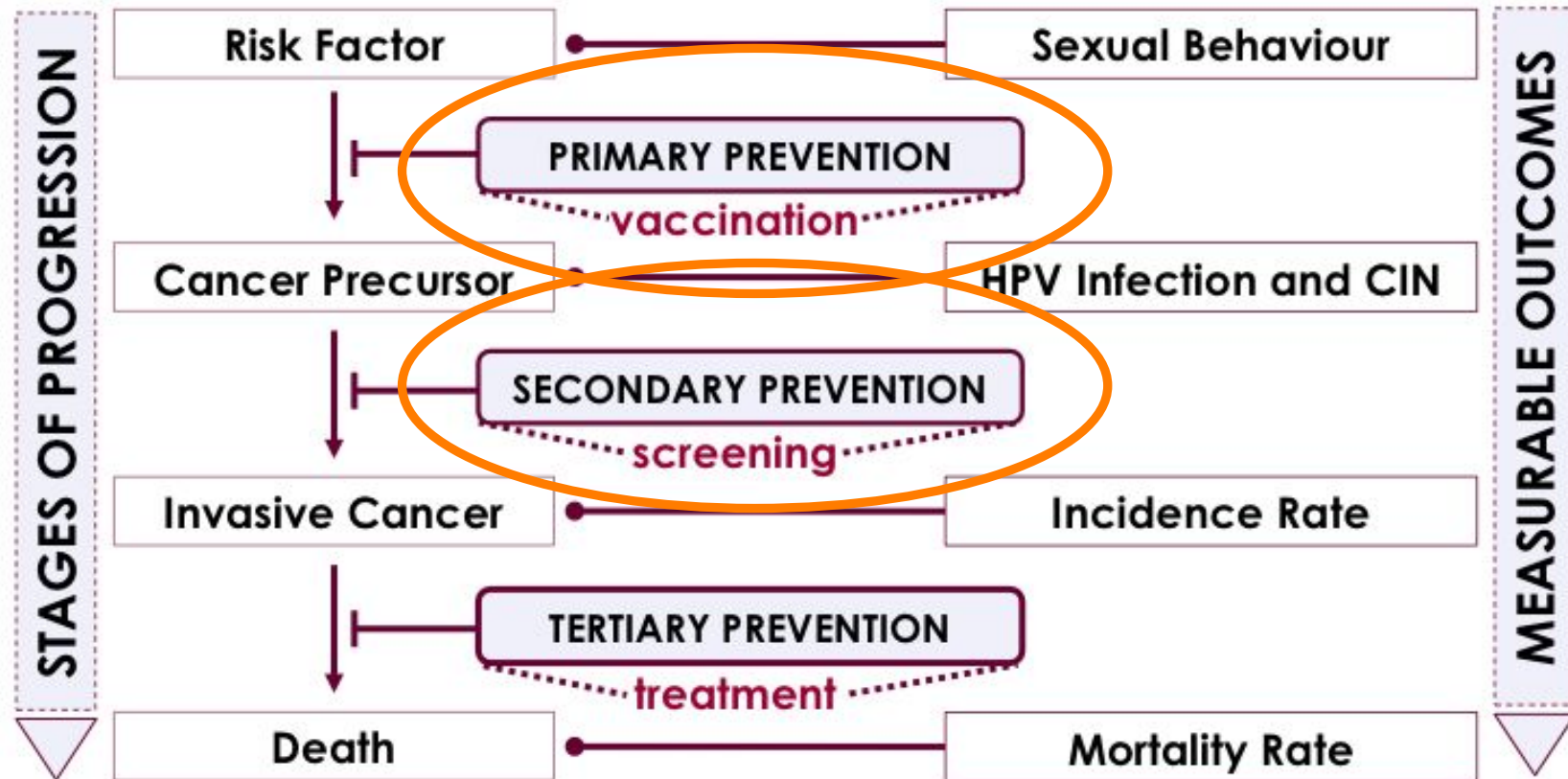
1. IARC Press handbooks of Cancer prevention: Cervix cancer Screening vol 10, 2005; 2. Ferlay J et al, GLOBOCAN 2002, IARC press 2004

Limiti della prevenzione secondaria

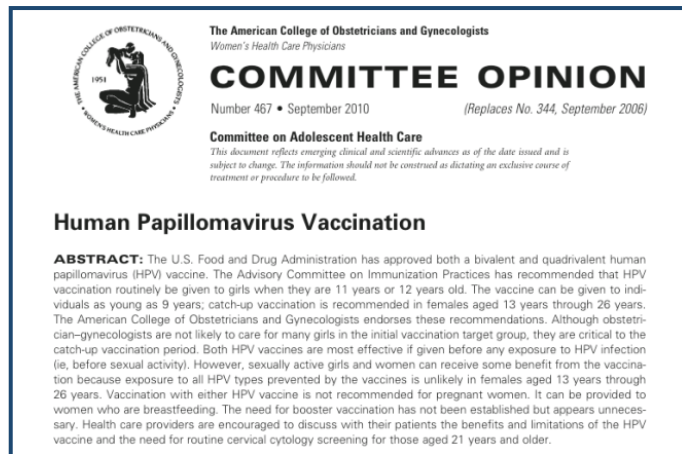
- **Non previene l' infezione¹**
- **Può non identificare lesioni a progressione rapida²**
- **Difficile identificazione precoce di adenoK³**
- **Costi ed infrastrutture limitate in molti paesi**
- **Limiti metodologici (sensibilità bassa della citologia⁴)**
- **Non identificazione di altri K HPV-correlati in altre sedi ⁵**
- **Le procedure correlate alla prevenzione secondaria hanno un impatto rilevante⁶⁻⁷**

1.Cancer Research UK 2008; 2. Holowaty P et al, J Natl Cancer Inst 1999; Kruger Kjaer S et al, Epidemiol Prev 1993; 4. Arbyn M et al, Obstet Gynecol 2008; 5. Sankaranarayanan R et al, Int J Gynaeco Obstet 2005; 6. Arbyn M et al, BMJ 200; 7. Kyrgiou M et al, Lancet 2006

OPPORTUNITIES FOR CANCER CONTROL INTERVENTIONS



Ultime Raccomandazioni pubblicate sull'HPV



American College of Obstetricians & Gynecologists (ACOG)

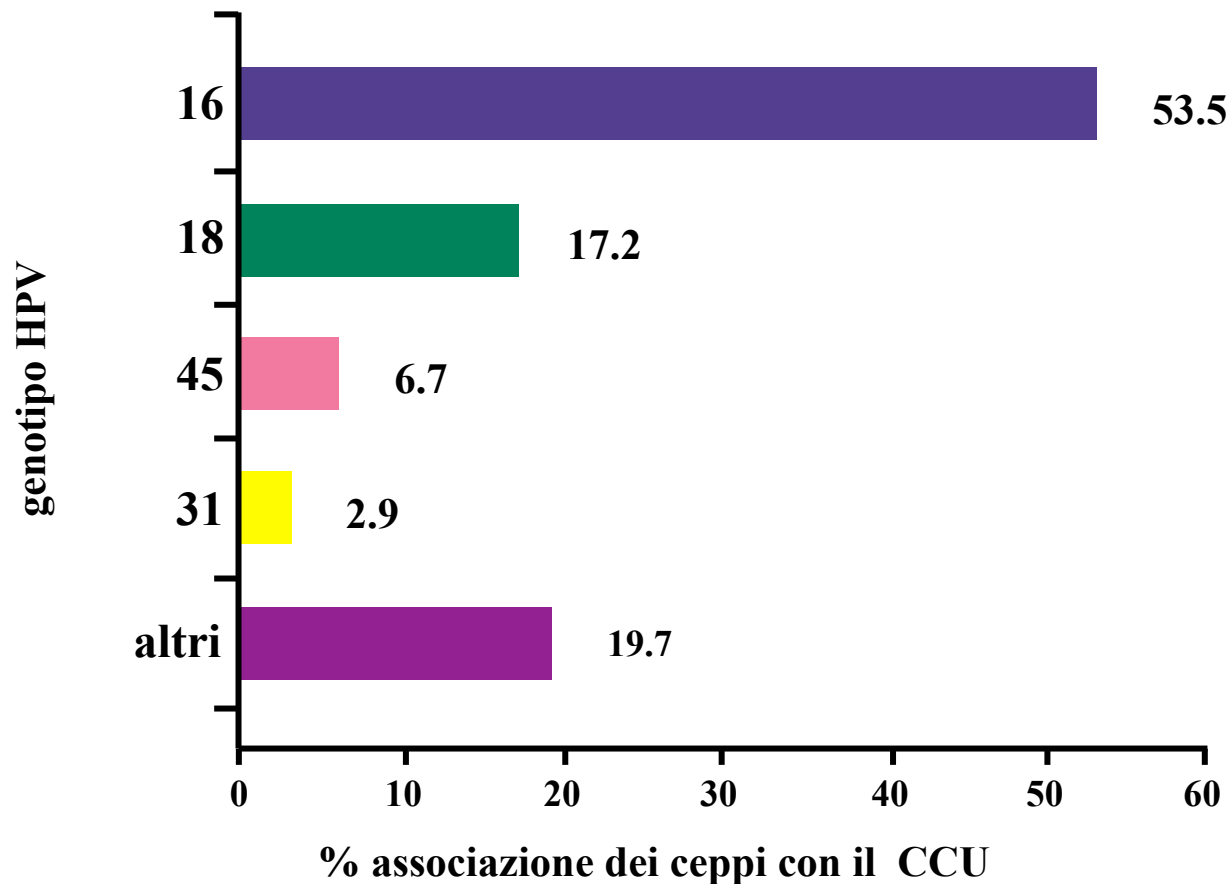
- **Continuare lo screening con Pap-test** anche nelle donne già vaccinate
- **Vaccinare le adolescenti e le giovani donne adulte fino a 26 anni.**
Non è infatti chiaro al momento se il vaccino anti-HPV sia utile oltre i 26 anni e nei maschi
- **Non eseguire alcun test prima della vaccinazione,** visto che è estremamente difficile che la donna si sia esposta a tutti i tipi vaccinali

La cross-protezione



- **Quale efficacia protettiva verso altri ceppi oncogeni?**
- **Quale valore clinico ha la cross-protezione?**
- **Possibili problemi?**

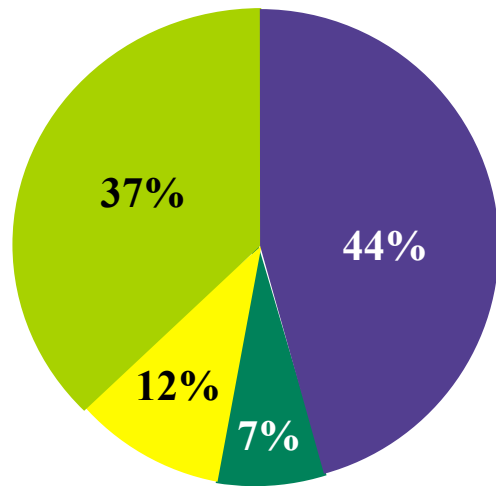
Ceppi di HPV prevalenti nel CCU



I ceppi HPV 16, 18, 45, 31 e 33 sono responsabili di oltre 80% dei casi di cancro cervicale nel mondo

Che cosa ci possiamo aspettare da un vaccino contro HPV 16 e HPV18?

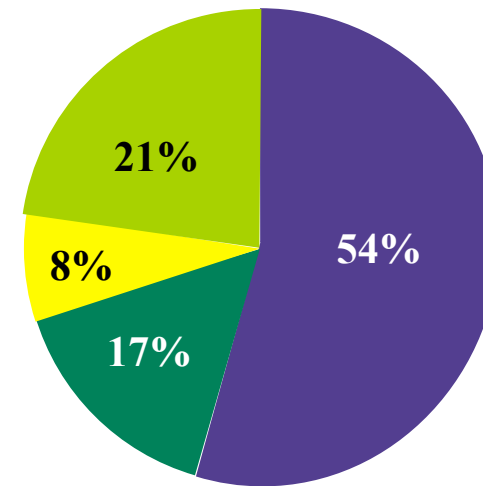
HSIL/CIN2/3



51% attribuibile a HPV 16/18
63% attribuibile a HPV 16/18/31/45

HPV 16 HPV 18

Ca cervicale



71% attribuibile a HPV 16/18
79% attribuibile a HPV 16/18/31/45

HPV 31/45 Altri

Circa il 51% delle lesioni CIN2/3 sono causate da HPV 16 o HPV 18

Più del 70% di tutti i ca cervicali sono causati da HPV 16 o HPV 18

Cross-protezione verso CIN2+ da tipi oncogeni diversi da HPV16 e 18

| Tipi correlati al virus | Quadrivalente | | Bivalente | |
|---|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | % Efficacia ¹ | 95% IC | % Efficacia ² | 95% IC |
| Tipi correlati al virus HPV-16 (specie A9) | | | | |
| HPV 31 | 55,6 % | 26,2 - 74,1 | 87,5% | 68,3 - 96,1 |
| HPV 33 | 19,1% | < 0 - 52,1 | 68,3% | 39,7 - 84,4 |
| Tipi correlati al virus HPV-18 (specie A7) | | | | |
| HPV 39 | 37,5% | < 0 - 69,5 | 74,9% | 22,3 - 93,9 |
| HPV 45 | 0,0% | < 0 - 60,7 | 81,9% | 17,0 - 98,1 |
| Altri Tipi | | | | |
| HPV 51 | 16,3% | < 0 - 48,5 | 54,4% | 22,0 - 74,2 |

L'efficacia dei due vaccini non deriva da uno studio di confronto diretto

1. Quadrivalente - RCP vers. aggiornata 19 Dicembre 2011;

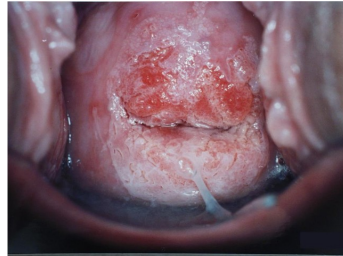
2. Bivalente - RCP vers. aggiornata 5 Dicembre 2011;

Potenziale effetto clinico/economico atteso in Italia dalla vaccinazione anti-HPV della popolazione naïve¹

Incidenza in Italia:

11.976 casi/anno di lesioni CIN2+²

2.927 casi/anno di CCU³



Efficacia del **vaccino quadrivalente** contro CIN2+ indipendentemente dal tipo HPV =

42,7%⁴



5.113 lesioni CIN2+ prevenibili

Efficacia del **vaccino bivalente** contro CIN2+ indipendentemente dal tipo HPV =

64,9%⁵



7.772 lesioni CIN2+ prevenibili

Il risparmio aggiuntivo offerto dal vaccino bivalente è stato stimato pari a 2.385.354 €/anno rispetto al vaccino quadrivalente

1. S. Capri et al. / Gynecologic Oncology 2011; 121 (3): 514-21; 2. Giorgi Rossi P, et al. BMC Public Health 2009;9:71; 3. Ricciardi A et al. Tumori Mar 2009;95(2): 146-52; 4. Quadrivalente RCP vers aggiornata Agosto 2011; 5. Bivalente[®] RCP vers aggiornata 5 dicembre 2011.

Prospettive future

Integrating Clinical, Community, and Policy Perspectives on HPV Vaccination

María E. Fernández, PhD¹, Jennifer D. Allen, DSc, MPH^{2,3}, Ritesh Mistry, PhD⁴, and Jessica A. Kahn, MD MPH⁵

¹University of Texas Health Science Center at Houston, School of Public Health, Houston, TX

- 1. HPV vaccines are safe and effective; maximizing the public health benefits of HPV vaccines will depend on uptake.**
- 2. Both personal and external factors influence vaccine acceptability and intent.**
- 3. Interventions that affect change in parental and personal knowledge and attitudes about the HPV vaccine are needed to increase uptake.**
- 4. Future research should focus on evidence of the association between behavioral and/or environmental factors and actual vaccination behavior, examine the interrelationships between factors that influence vaccination at various levels, and evaluate the effectiveness of multi-level interventions.**

Replacement?



Differences in incidence and co-occurrence of vaccine and nonvaccine human papillomavirus types in Finnish population before human papillomavirus mass vaccination suggest competitive advantage for HPV33

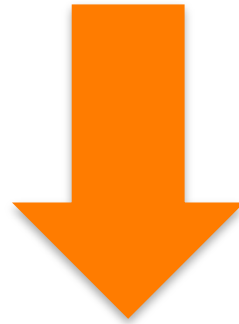
Marko Merikukka¹, Marjo Kaasila¹, Proscovia B. Namujju¹, Johanna Palmroth², Reinhard Kirnbauer³, Jorma Paavonen⁴, Heljä-Marja Surcel¹ and Matti Lehtinen^{1,5}

Int. J. Cancer: 128, 1114–1119 (2011) © 2010 UICC

J Formos Med Assoc. 2010 January ; 109(1): 4–24.

Perspectives for Preventive and Therapeutic HPV Vaccines

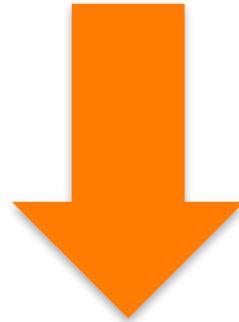
Ken Lin^{1,*}, Kimberley Doolan^{2,*}, Chien-Fu Hung^{3,6}, and T-C Wu^{3,4,5,6,†}



- **Vaccini preventivi**
- **Vaccini terapeutici**

Vaccini preventivi

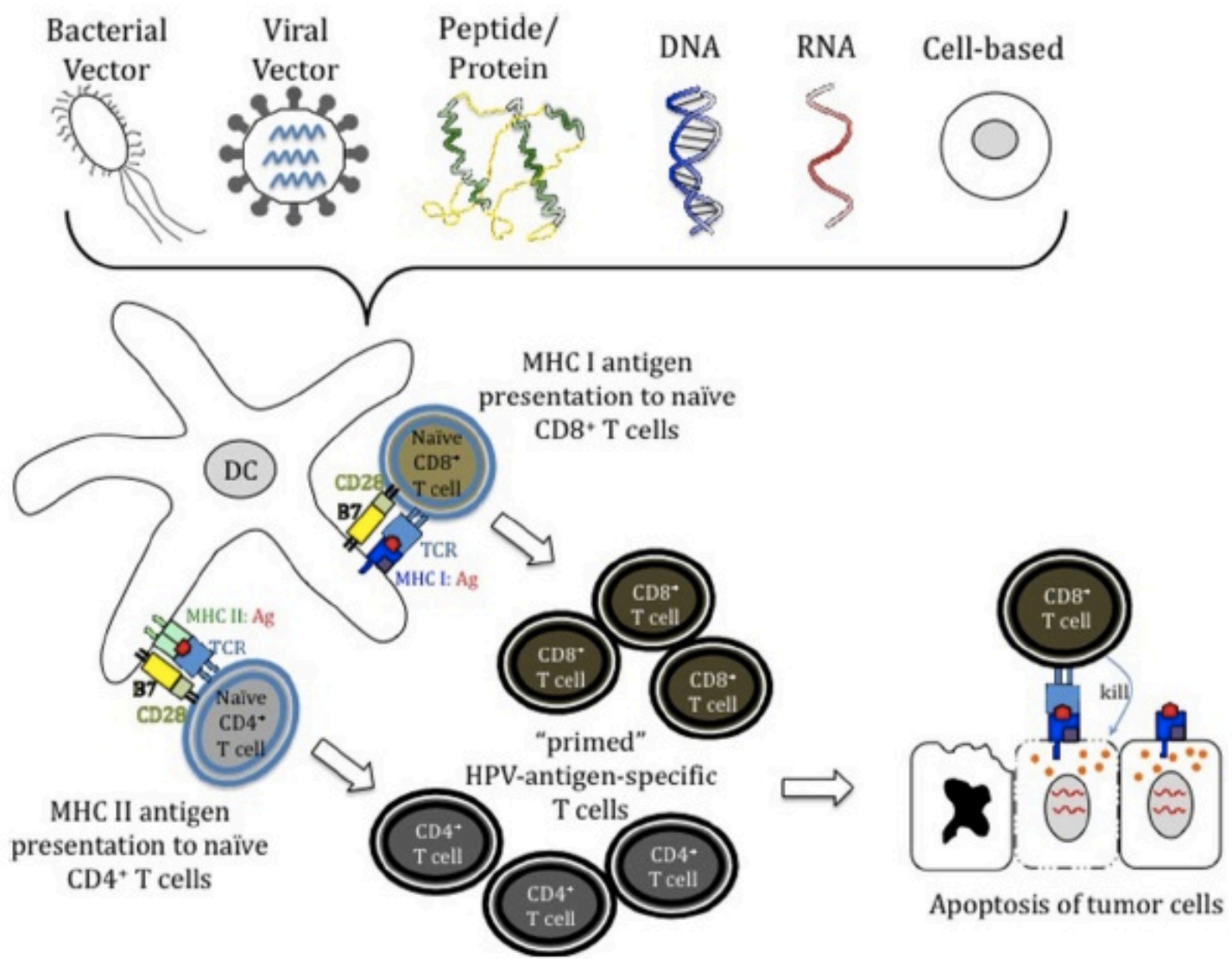
- **Abbattere i costi**
- **Massimizzare la protezione verso le patologie tumorali HPV-correlate**



- **Uso di L1 capsomeri prodotti in *E.coli* e somministrati per via transdermica o per inalazione nasale**
- **Uso di L2 vaccini adiuvati**
- **Vaccini L1 polivalenti**

Vaccini terapeutici

- **Gli antigeni HPV E6 ed E7 rappresentano il bersaglio ideale per vaccini terapeutici, poiché sono espressi da cellule HPV-infette ma non da cellule sane**
- **E6 ed E7 sono essenziali per l'induzione ed il mantenimento della trasformazione cellulare; pertanto è improbabile che vengano persi nel tentativo di eludere il sistema immune.**



Lin K et al, 2010, J Formos Med Assoc

Key messages -1

- **I vaccini disponibili hanno un elevato profilo di immunogenicità ed efficacia protettiva**
- **Il profilo di sicurezza e tollerabilità è eccellente**
- **È determinante massimizzare le coperture delle ragazze sottoposte a UMV prima di ipotizzare l'estensione ai maschi**
- **Le nuove evidenze supportano l'impiego del vaccino anche in donne sessualmente attive. E' possibile ipotizzare l'inserimento di nuove coorti in UMV per ottimizzare la prevenzione del CCU**

Key messages - 2

- **E' importante consolidare i dati sulla cross protezione**
- **Per la Sanità pubblica è essenziale che vaccinazione e prevenzione secondaria siano integrati**
- **E' necessario comprendere meglio i meccanismi della risposta immunologica per definire lo sviluppo di nuovi vaccini, preventivi e/o terapeutici**