

# 34 Congresso Nazionale di **ANTIBIOTICOTERAPIA** in età pediatrica

## **La vaccinazione anti HPV: nuovi vaccini e nuovi schemi di somministrazione**

*P. Bonanni, Firenze*

34

Congresso Nazionale di  
**ANTIBIOTICOTERAPIA  
in età pediatrica**

Milano, 11 - 12 - 13 novembre 2015 | Centro Congressi AtaHotel Executive

Presidenti: **Prof. Nicola Principi - Prof.ssa Susanna Esposito**

# La vaccinazione anti-HPV: nuovi vaccini e nuovi schemi di somministrazione

## Paolo Bonanni



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**DSS**  
DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE DELLA SALUTE

# Quali novità?

- Sicurezza?
- Efficacia?

# Sicurezza dei vaccini anti-HPV

# PROFILO DI SICUREZZA DEI VACCINI ANTI-HPV

- Milioni di dosi distribuite in tutto il mondo
- L'esame dei dati di sicurezza nel mondo supporta la conclusione che il **rapporto complessivo rischio-beneficio del vaccino HPV continua ad essere positivo**
- Valutazione della sicurezza dei vaccini HPV da parte delle autorità a livello mondiale con rendiconti periodici confermano **il buon profilo di sicurezza**



World Health  
Organization

Organisation mondiale de la Santé

## Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

24 OCTOBER 2014, 89th YEAR / 24 OCTOBRE 2014, 89<sup>e</sup> ANNEE

No. 43, 2014, 89, 465-492

<http://www.who.int/wer>

### Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014

#### Vaccine safety

The WHO Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS) has regularly reviewed the evidence on the safety of HPV vaccines. The Committee reviewed post-licensure surveillance data from the United States, Australia, Japan and the manufacturers. Data from all sources continue to be positive regarding the safety of both vaccines. GACVS concluded in March 2014 that both HPV vaccines continue to have an excellent safety profile.<sup>87, 88</sup>

A review of the evidence regarding the safety of HPV vaccines concluded that both vaccines are associated with relatively high rates of injection site reactions, particularly pain, but these are usually of short duration and resolve spontaneously.<sup>89</sup>

Post-marketing surveillance indicates that systemic reactions were reported as generally mild and self-limiting. Post-vaccination syncope has been reported, as for many vaccines, but can be minimized and its complications avoided with appropriate care.<sup>89</sup>

# The Quadrivalent HPV vaccine safety, 2006-2015

Vichnin M, Bonanni P, et al.

VACCINE REPORTS

## An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety

2006 to 2015

Michelle Vichnin, MD,\* Paolo Bonanni, MD,† Nicola P. Klein, MD, PhD,‡, Suzanne M. Garland, MD,§  
Stan L. Block, MD,¶ Susanne K. Kjaer, MD,||\*\* Heather L. Sings, PhD,\* Gonzalo Perez, MD,\*††  
Richard M. Haupt, MD, MPH,‡ Alfred J. Saah, MD,\* Fabio Liviano, MD,\* Christine Velicer, PhD,\*  
Rosybel Drury, PhD,‡‡ and Barbara J. Kuter, PhD, MPH\*

**Background:** A quadrivalent human papillomavirus (HPV4) type 6/11/16/18 vaccine (GARDASIL/SILGARD®) has been licensed in many countries around the world for the prevention of cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers and precancers, as well as external genital warts causally related to HPV types 6/11/16/18. Across 7 phase 3 clinical trials involving more than 29,000 males and females ages 9–45 years, vaccination was generally well tolerated. Because of its expected public health benefit in reducing cervical cancer and other HPV-related diseases, the vaccine has been implemented in the national vaccination programs of several countries, with over 178 million doses distributed worldwide.

**Methods:** Extensive efforts to assess the safety of the vaccine in routine practice have been conducted over the past 9 years since licensure, including more than 15 studies in more than 1 million preadolescents, adolescents and adults from various countries. Most have been performed in the general population although there have been some in special populations (pregnant women, HIV-infected individuals and those with systemic lupus erythematosus).

**Results:** We present a summary of the published, postlicensure safety data from active and passive surveillance. Only syncope, and possibly skin infec-

tions were associated with vaccination in the postlicensure setting. Serious adverse events, such as adverse pregnancy outcomes, autoimmune diseases (including Guillain-Barre Syndrome and multiple sclerosis), anaphylaxis, venous thromboembolism and stroke, were extensively studied, and no increase in the incidence of these events was found compared with background rates.

**Conclusions:** These results, along with the safety data from the prelicensure clinical trials, confirm that the HPV4 vaccine has a favorable safety profile. Key policy, medical and regulatory organizations around the world have independently reviewed these data and continue to recommend routine HPV vaccination.

**Key Words:** human papillomavirus, vaccine, safety, surveillance, Gardasil  
(*Pediatr Infect Dis J* 2015;34:983–991)

A prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV4) type 6/11/16/18 recombinant vaccine (GARDASIL/SILGARD, Merck & Co, Inc, Kenilworth, NJ) received United States (US) Food and Drug Administration (FDA) approval in June 2006 for use in girls and women ages 9–26 years based on international studies in over 20,000 girls and women.<sup>1,4</sup> In 2009, the vaccine was licensed by the FDA for boys and men ages 9–26 years for the prevention of genital warts, and in December 2010, the FDA approved the vaccine for the prevention of anal cancer and associated precancerous lesions due to HPV6/11/16/18 in both males and females ages 9–26 years.<sup>5,6</sup>

In general, vaccine safety is monitored by the manufacturer of the vaccine, public health authorities, regulatory agencies and academics in a deliberate, comprehensive manner. First, the manufacturer uses a detailed study protocol to collect data from clinical trials conducted before licensure. Once the vaccine is licensed by regulatory agencies, the manufacturer is responsible for routinely evaluating clinically significant postlicensure adverse event (AE) reports to global regulatory agencies in the form of a periodic safety report. The manufacturer may also be requested to conduct postlicensure safety surveillance studies (as a formal regulatory commitment), which can be performed by the manufacturer alone or in conjunction with academic medical centers and/or healthcare or healthcare research organizations. In addition, public health authorities and regulatory agencies also fund and conduct independent, large population-based studies, often in collaboration with academic medical centers. These studies include both passive and active surveillance studies. Active safety surveillance uses systematic procedures to identify clinically important AEs occurring within a defined period and population, by evaluating whether the temporal occurrence of these events has a potential causal association with vaccination higher than typical background rates of disease.<sup>7,8</sup> Passive surveillance analyses suspected AEs that are

Accepted for publication March 5, 2015.

From the \*Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey; †University of Florence, Florence, Italy; ‡Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland, California; §The Royal Women's Hospital, Murdoch Childrens Research Institute, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia; ¶Kentucky Pediatric Research, Inc., Bardonia, Kentucky; ||Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark; \*\*Department of Gynecology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; ††Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; ‡‡Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France.

The authors declare the following: Paolo Bonanni reports having received grant support from Sanofi Pasteur MSD and GlaxoSmithKline; reimbursements, advisory boards, consultancy and lecture fees from Sanofi Pasteur MSD and GlaxoSmithKline; Nicola P. Klein reports having received research support from Merck, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Sanofi Pasteur, MedImmune and Narion Biotech; Suzanne M. Garland reports having received grant support from Merck, GlaxoSmithKline and CSL; reimbursement fare for attending a global advisory board from Merck, and lecture fees from Sanofi Pasteur; Stan Block reports having received grant support, and speaker fees from Merck and research grants from GlaxoSmithKline; Suzanne K. Kjaer reports having received scientific advisory board and speaker's fees and unrestricted research grants through her institution from Sanofi Pasteur MSD and Merck, and scientific advisory board fee from Roche; Michelle Vichnin, Heather L. Sings, Gonzalo Perez, Richard M. Haupt, Alfred Saah, Fabio Liviano, Christine Velicer, and Barbara J. Kuter are current or former Merck employees and hold stock/stock options; Rosybel Drury is an employee of Sanofi Pasteur MSD.

All authors were involved with the design, analysis or interpretation of the data, the writing of the manuscript, and approved the final version to be submitted. All agree to be accountable for all aspects of the work.

Address for correspondence: Michelle Vichnin, MD, Merck & Co., 2000 Gallatin Hill Road, Kenilworth, NJ 07033. E-mail: michelle\_vichnin@merck.com  
Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.pidj.com).

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.  
ISSN: 0891-2688/15/34983-0901  
DOI: 10.1097/INF.0000000000000793

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 34, Number 9, September 2015

www.pidj.com | 983

- Review degli studi post marketing pubblicati dalla sorveglianza attiva e passiva del vaccino quadrivalente
- Dopo 8 anni dall'immissione in commercio, sono stati pubblicati 15 studi in più di un milione di soggetti nel mondo.
- I dati in questa review confermano il profilo di sicurezza del vaccino
- La review riprende dati da:
  - Sorveglianza passiva (VAERS, etc.)
  - Sorveglianza attiva (Studi)
  - Registri di gravidanza
  - Dichiarazioni e valutazioni da enti regolatori

## Safety of human papillomavirus vaccines: a review

Michela Stillo, Paloma Carrillo Santistevé & Pier Luigi Lopalco<sup>†</sup>

10.1517/14740338.2015.1013532 © 2015 Informa UK, Ltd. ISSN 1474-0338, e-ISSN 1744-764X

**Table 3. Human papilloma virus vaccines safety reviews.**

Author	Title	Year of publication	Type of study	Place	Population	Vaccine type	Results
Weber <i>et al.</i> [42]	Childhood vaccination-associated adverse events by sex: A literature review	2014	Review		12 studies	HPV16/18 and HPV6/11/16/18	AE The most frequent local adverse event was injection-site pain, the incidence of adverse events did not increase with increasing number of doses SAE No specific safety concern identified except for the Gee <i>et al.</i> [64] observation of an elevated risk of 1.98 for venous thromboembolism
Macartney <i>et al.</i> [41]	Safety of human papillomavirus vaccines: a review	2013	Review	/	/	HPV16/18 and HPV6/11/16/18	Injection-site adverse reaction (especially pain) and mild self-limited systemic symptoms (such as myalgia and headache) occur commonly after vaccination and should be anticipated. Some of these symptoms are more common in bHPVv Consistent with the findings of the review no evidence supported an association of HPV vaccine with other outcomes, such as new onset chronic diseases
Block <i>et al.</i> [43]	Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic Human Papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine	2010	Review of five clinical trials	/	21,480 girls and boys	HPV6/11/16/18	Pain, the most common injection-site AE, occurred more frequently with vaccine (81% vaccine; 75% placebo aluminum; 45% placebo-saline). No differences were seen in the incidence of the most common non-serious AEs—headache and pyrexia SAE occurred in 0.05% in vaccine group and in 0.02% in placebo group. Of 18 deaths (0.1% vaccine; 0.1% placebo), all were considered unrelated to study treatment. New medical conditions which were potentially consistent with autoimmune phenomena were reported in 2.4% of both vaccine and placebo recipients
Agorastos <i>et al.</i> [40]	Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far	2009	Review based on national and international agencies	US, Canada, Australia, Europe, Germany, France, UK		HPV6/11/16/18 and HPV16/18	Pre-licensure data: Injection site symptoms were the most reported symptoms in one of the studies they were reported more frequently in the vaccine group than in the control group. General symptoms was slightly higher in the vaccine group Almost all the case-reports of SAE had weak or moderate strength of evidence for causality

AE: Adverse event; bHPVv: Bivalent HPV vaccine; SAE: Serious adverse event.



# Main evidences on HPV vaccines safety (1)

- Both vaccines are **safe** and **well tolerated**
- **Site injection symptoms** are the most frequent AEs reported, pain being the most frequently referred. Symptoms usually **disappear shortly after vaccination** and the incidence decreases with the second and third dose of vaccine.
- **General symptoms** such as headache, syncope and fever are reported from 10 to 30% of cases, although no significant difference has been observed between vaccination and control groups.
- The incidence of SAEs is variable but in most cases causal association is not proven. Additionally, the occurrence of these events is similar in both vaccine and control groups

# Main evidences on HPV vaccines safety (2)

- For specific categories of SAE (*ADs, venous thromboembolism, neurological syndromes*) the **absence of correlation** with the vaccination has already been demonstrated
- **No deaths** from the introduction of the two vaccines have been attributed to HPV vaccination, but some cases have been poorly investigated leaving room for speculation, which could damage vaccination programs.
- Some studies on the safety of the vaccine in groups other than the primary target population (men, women older than 25 years, HIV+ girls) have already been published and have given satisfactory results comparable with those in the primary target population

# Complex regional pain syndrome (CRPS) and Postural orthostatic tachicardia syndrome (POTS)



Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS

Press release

05/11/2015

**Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS**

**Reports of CRPS and POTS after HPV vaccination are consistent with what would be expected in this age group**

The European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has completed a detailed scientific review of the evidence surrounding reports of two syndromes, complex regional pain syndrome (CRPS) and postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) in young women given human papillomavirus (HPV) vaccines. These vaccines are given to protect them from cervical cancer and other HPV-related cancers and pre-cancerous conditions. This review concluded that the evidence does not support a causal link between the vaccines (Cervarix, Gardasil/Silgard and Gardasil-9) and development of CRPS or POTS. Therefore, there is no reason to change the way the vaccines are used or amend the current product information.

CRPS is a chronic pain syndrome affecting a limb, while POTS is a condition where the heart rate increases abnormally on sitting or standing up, together with symptoms such as dizziness, fainting and weakness, as well as headache, aches and pains, nausea and fatigue. In some patients they can severely affect the quality of life. The syndromes are recognised to occur in the general population, including adolescents, regardless of vaccination.

**Efficacia**

# Risultati dei trials clinici 'storici'

I due vaccini anti-HPV sono diversi, ma hanno dimostrato entrambi una straordinaria efficacia contro i precursori del cancro cervicale

Nello scenario peggiore, per entrambi i vaccini

**efficacia >92%**  
**contro CIN2+ 16/18**

# **Il vaccino HPV bivalente**

# Immunogenicità a lungo termine

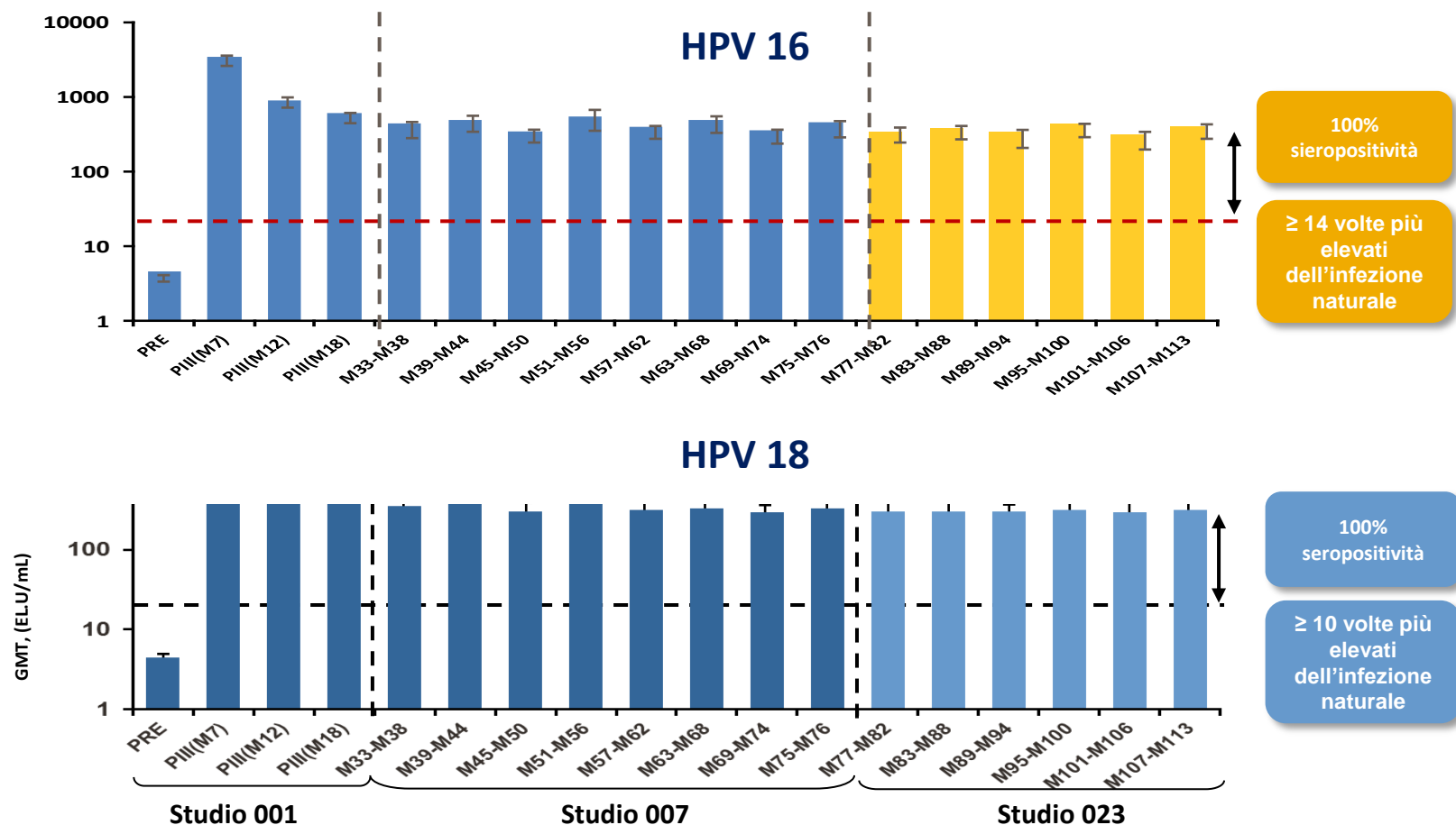
## Anticorpi\* vs HPV16 e HPV18

### fino a 9.4 anni

## Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine

Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination

Paulo S Naud<sup>1\*</sup>, Cecilia M Roteli-Martins<sup>2</sup>, Newton S De Carvalho<sup>3</sup>, Julio C Teixeira<sup>4</sup>, Paola C de Borba<sup>5</sup>, Nervo Sanchez<sup>6</sup>, Toufik Zahaf<sup>7</sup>, Gregory Catteau<sup>7</sup>, Brecht Geeraerts<sup>7</sup>, and Dominique Descamps<sup>7</sup>



92 soggetti nel gruppo vaccino hanno dati di immunogenicità nell'intervallo temporale M107–M113

— = Livelli di anticorpi dopo infezione naturale

PRE = pre-vaccinazione; \*Test ELISA. Analisi combinata delle sotto-coorti degli studi 001/007/023.

**Nuova scheda vaccinale**



# Studio HPV-048

## Bivalente 2D vs 3D

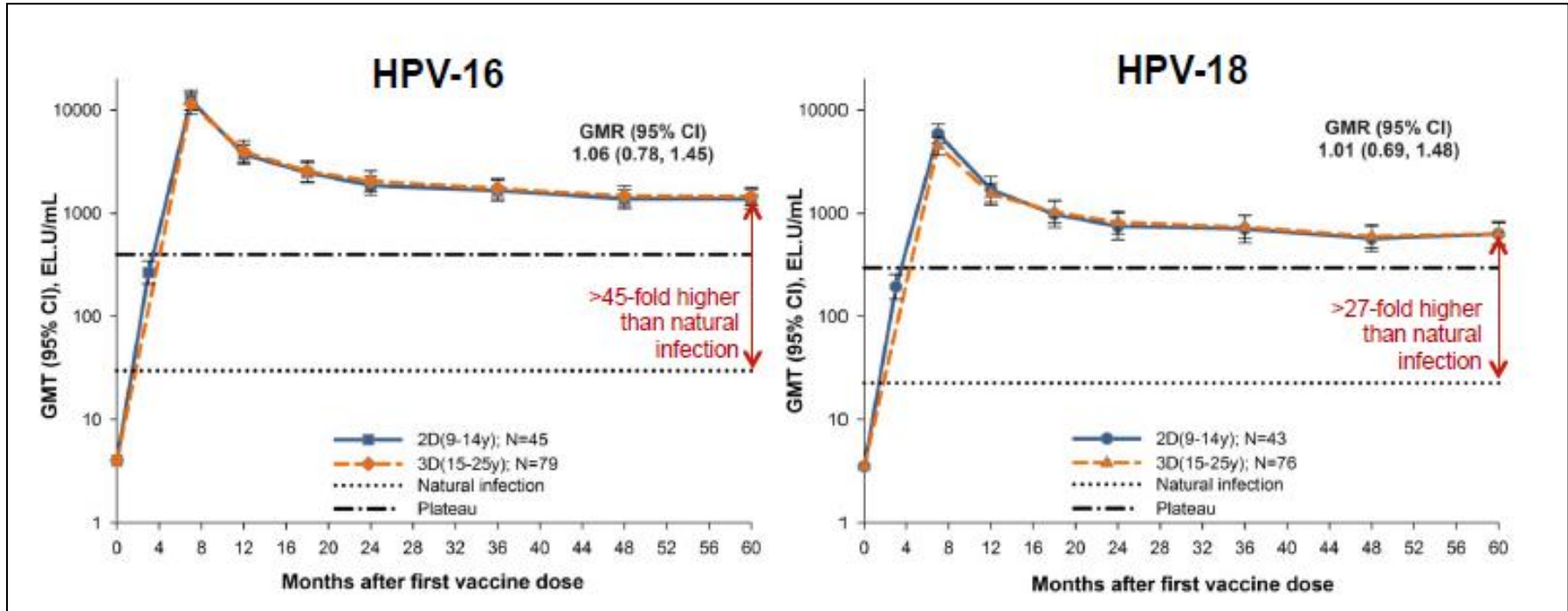
### Anticorpi vs HPV16 e HPV18 (Mese 60)

**SUSTAINED IMMUNOGENICITY OF THE HPV-16/18 AS04-ADJUVANTED VACCINE ADMINISTERED AS A 2-DOSE SCHEDULE IN ADOLESCENT GIRLS: 5-YEAR CLINICAL DATA AND MODELLING PREDICTIONS**

Barbara Romanowski<sup>1</sup>, Tino F. Schwarz<sup>2</sup>, Linda Ferguson<sup>3</sup>, Klaus Peters<sup>4</sup>, Marc Dionne<sup>5</sup>, Ulrich Behre<sup>6</sup>, Karin Schultze<sup>7</sup>, Peter Hillemanns<sup>8</sup>, Pemmaraju Suryakiran<sup>9</sup>, Florence Thomas<sup>10</sup>, Frank Struyf<sup>10</sup>

**Cinetica della risposta anticorpale vs HPV-16 e HPV-18 (ELISA) nei due gruppi 2-dosi (9-14 anni) e 3-dosi (15-25 anni)**

**(Coorte ATP\*)**



\*Soggetti sieronegativi al basale

# Bivalente 2D

## Durata della risposta immunitaria

### SUSTAINED IMMUNOGENICITY OF THE HPV-16/18 AS04-ADJUVANTED VACCINE ADMINISTERED AS A 2-DOSE SCHEDULE IN ADOLESCENT GIRLS: 5-YEAR CLINICAL DATA AND MODELLING PREDICTIONS

Barbara Romanowski<sup>1</sup>, Tino F. Schwarz<sup>2</sup>, Linda Ferguson<sup>3</sup>, Klaus Peters<sup>4</sup>, Marc Dionne<sup>5</sup>, Ulrich Behre<sup>6</sup>, Karin Schulze<sup>7</sup>, Peter Hillemanns<sup>8</sup>, Pemmaraju Suryakiran<sup>9</sup>, Florence Thomas<sup>10</sup>, Frank Struyf<sup>10</sup>

Durata (modellizzazione) della persistenza degli anticorpi al di sopra dei livelli indotti dall'infezione naturale nel 95% delle donne

Antigen	Piece-wise model		Modified power law model	
	2D(9-14y)	3D(15-25y)	2D(9-14y)	3D(15-25y)
HPV-16	24.4y	22.0y	Always	Always
HPV-18	27.3y	21.5y	Always	Always

**Modelli statistici indicano una durata simile (almeno 20 anni, o tutta la vita) per le schedule 2-dosi (9-14aa) e 3-dosi (15-25aa)**

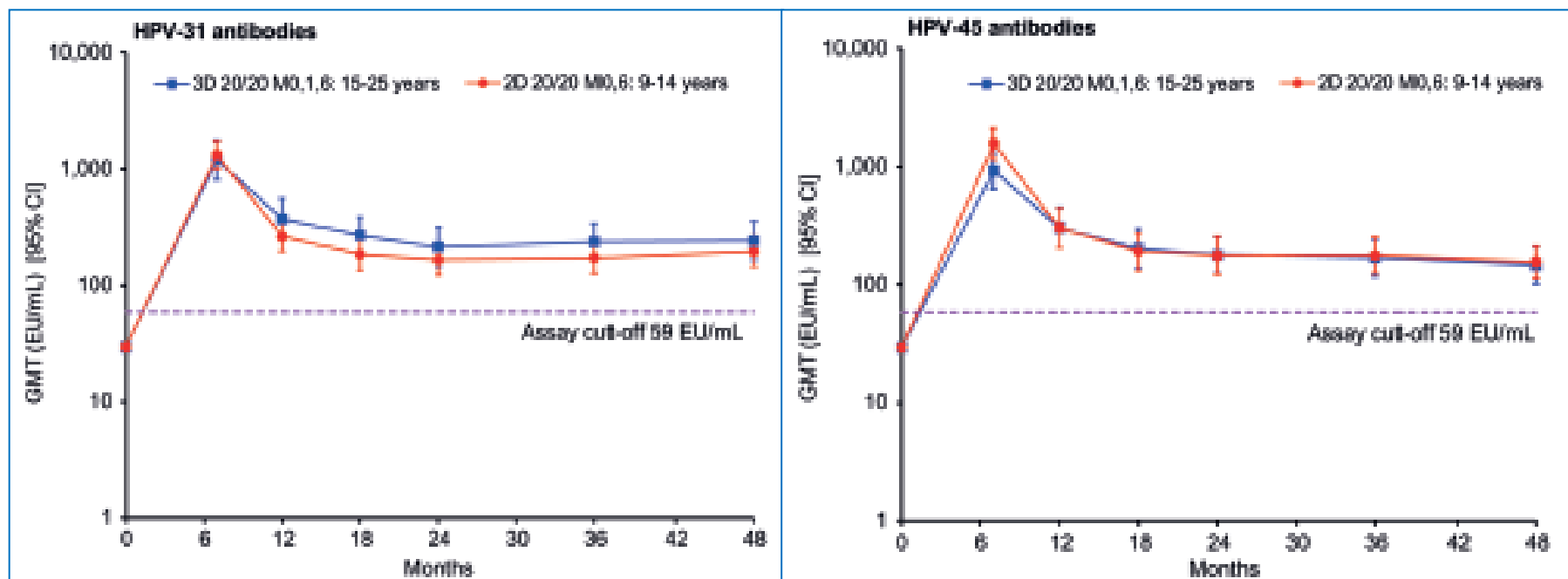
Immune response to the HPV-16/18 AS04-  
adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or  
3-dose schedule up to 4 years after vaccination

Results from a randomized study

Barbara Romanowski<sup>1,2\*</sup>, Tino F Schwarz<sup>2,3</sup>, Linda M Ferguson<sup>3</sup>, Murdo Ferguson<sup>3</sup>, Klaus Peters<sup>4</sup>, Marc Dionne<sup>5</sup>, Karin Schulze<sup>6</sup>,  
Brian Ramjattan<sup>7</sup>, Peter Hillemanns<sup>8</sup>, Ulrich Behre<sup>9</sup>, Pemmaraju Suryakiran<sup>10</sup>, Florence Thomas<sup>11</sup>, and Frank Struyf<sup>11</sup>

**Cinetiche degli anticorpi vs HPV-31 e HPV-45 (ELISA) simili nei due gruppi  
2-dosi (9-14 anni) e 3-dosi (15-25 anni)**

**(Coorte ATP\*)**



\*Soggetti sieronegativi al basale

# Studio HPV-048

## Conclusioni

- L'immunogenicità del vaccino bivalente a 2-dosi nelle adolescenti di 9-14 anni è **NON-INFERIORE** a quella della schedula 3-dosi nelle ragazze/giovani donne di 15-25 anni
- Le risposte anticorpali vs HPV-16 e -18 e vs i tipi HPV non vaccinali -31 e -45 presentano **cinetiche simili con le due schedule 2-dosi e 3-dosi**
- La risposta immunitaria è sostenuta nel tempo **fino a 4 anni dopo la vaccinazione**
- Il vaccino bivalente ha mostrato un profilo di safety accettabile sia con la schedula 2-dosi che con quella 3-dosi

## Posologia

La schedula di vaccinazione dipende dall'età del soggetto.

<b>Età al momento della prima iniezione</b>	<b>Immunizzazione e schedula</b>
Dai 9 ai 14 anni inclusi*	<u>Due dosi da 0,5 ml.</u> La seconda dose somministrata tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose.
Dai 15 anni e oltre	<u>Tre dosi da 0,5 ml ciascuna a 0, 1, 6 mesi**</u>

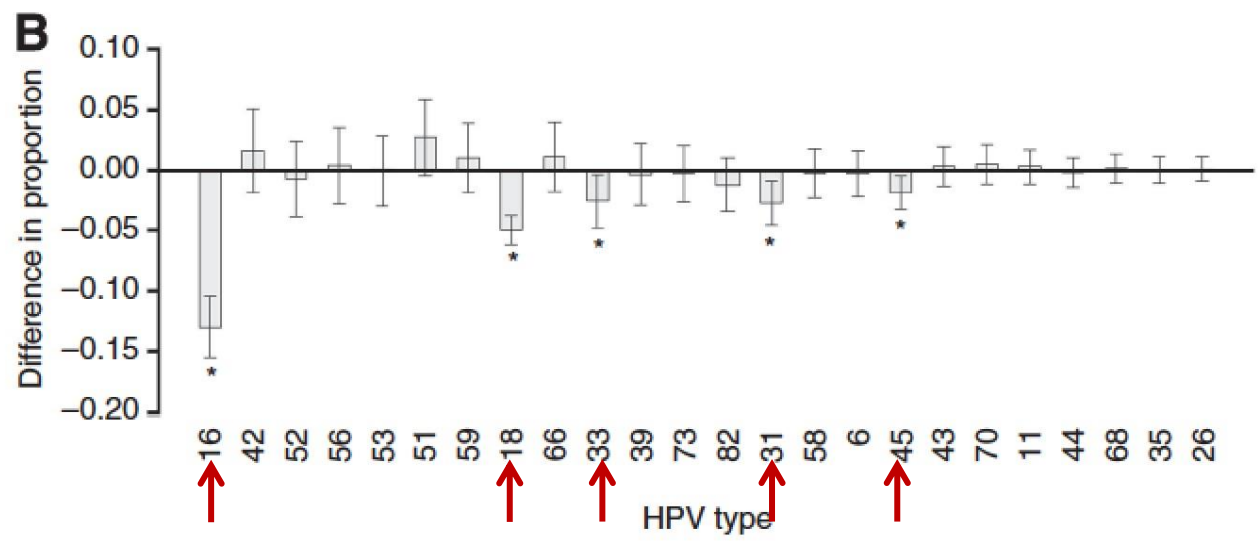
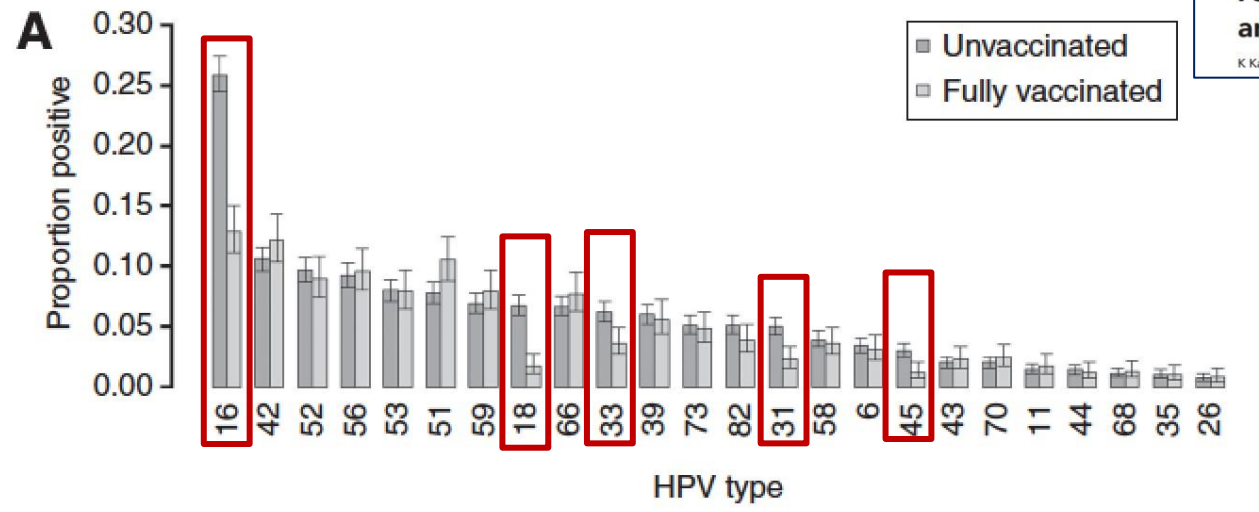
# Studi di efficacia sul campo

# Bivalente Effectiveness

Keywords: human papillomavirus; vaccine; impact; prevalence

**Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types**

K Kavanagh<sup>1,5</sup>, K G J Pollock<sup>2,5</sup>, A Potts<sup>2</sup>, J Love<sup>2</sup>, K Cuschieri<sup>3</sup>, H Cubie<sup>3</sup>, C Robertson<sup>1,2,4</sup> and M Donaghy<sup>2</sup>



**Prevalenza HPV 16/18:**  
 Vaccinate **13.6%**  
 VS  
 Non vaccinate **29.8%**

**Prevalenza HPV 31/33/45:**  
 Vaccinate **6.8%**  
 VS  
 Non vaccinate **13.1%**

\*statisticamente significativo

# Bivalente Effectiveness

## Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland

K G J Pollock<sup>1,2</sup>, K Kavanagh<sup>2,7</sup>, A Potts<sup>1</sup>, J Love<sup>1</sup>, K Cuschieri<sup>3</sup>, H Cubie<sup>3</sup>, C Robertson<sup>1</sup>, M Cruickshank<sup>4</sup>, T J Palmer<sup>5</sup>, S Nicol<sup>6</sup> and M Donaghy<sup>1</sup>

- **Significativa riduzione delle diagnosi di CIN** nelle donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino rispetto alle non vaccinate:
  - CIN 1--- > adjusted RR = **0.71**, 95% CI 0.58 - 0.87; P=0.0008
  - CIN 2--- > adjusted RR = **0.5**, 95% CI 0.4 - 0.63; P=0.0001
  - CIN 3--- > adjusted RR = **0.45**, 95% CI 0.35 - 0.58; P=0.0001
- Nella donne più giovani (1992), con un'adesione alla vaccinazione del 81.5% (74.1% con 3 dosi), l'adjusted RR vs la coorte 1988 (pre-vaccinazione) è risultata pari a 0.49 (95% CI 0.34 - 0.71 p=0.0002) indipendentemente dallo status vaccinale



# **Il vaccino HPV quadrivalente**

# Durata di Immunogenicità del Vaccino quadrivalente: Long Term Follow Up Study di qHPV in Scandinavia e Islanda

## ● Immunogenicità dopo 10 anni attraverso raccolta di sieri (~9 anni post-vaccinazione)

→ “LTFU Study of the immunogenicity of the quadrivalent HPV(qhpv) vaccine in Scandinavia and Iceland” Mary Nygard, IPV 2012 poster

- Immunogenicità verso i 4 tipi di HPV rimane elevata a 9 anni dalla vaccinazione

## ● Efficacia e Sicurezza in giovani donne fino a 8 anni

→ “Long-term immunogenicity, safety and effectiveness of qHPV vaccine in the Nordic countries”. Mary Nygard, ESPID 2013 poster

- Nessun caso di “breakthrough” di CIN2 HPV 16/18 correlate è stato rilevato in PPP fino a 8 anni dalla vaccinazione con qHPV
- Il vaccino qHPV è efficace fino ad almeno 6 anni dopo la vaccinazione con un trend di protezione continua fino a 8 anni dopo vaccinazione

**A LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY OF THE IMMUNOGENICITY OF THE QUADRIVALENT HPV (qHPV) VACCINE IN SCANDINAVIA AND ICELAND**  
 Meri Nygård<sup>1</sup>, Alfred Sævi<sup>2</sup>, Christian Munk<sup>3</sup>, Lasse Tryggvason<sup>4</sup>, Sigrun Einars<sup>5</sup>, Maria Hørdum<sup>6</sup>, Lars Sigurdsson<sup>7</sup>, Roger Mønsterson<sup>8</sup>, Susanna Kröger Kjaer<sup>9</sup>, Jostein Dillner<sup>10</sup>

**ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** The assessment of long-term serological results after HPV vaccination is essential to evaluate the relevance to continued protection by the vaccine. We evaluated the serological immune response to the quadrivalent HPV (qHPV) vaccine nine years after vaccination in a serological, population-based, double-blind study, FUTURE 5.

**METHODS:** Approximately 2700 subjects in Denmark, Iceland, Norway and Sweden received qHPV vaccine at the start of FUTURE 3, Cohort 1, and approximately 2,000 subjects received placebo at the start of FUTURE 3 and qHPV vaccine in the serology Cohort 2. Open serology (qHPV-FUTURE 5, 4,344 participants in Denmark, Iceland, Norway and Sweden) conducted for long-term immunogenicity study. 8029 (pre-age 30) included sera for the study during the period of October 2011 to March 2012. Serological antibody response to HPV 16, 18, 31, 33 was detected by competitive immunoassay (iGt) and IgG antibody response was measured by iGt assays. Anti IgG Lincera immunoassay (iGt iLinc) in the serological iLinc.

**RESULTS:** High estimates of the general immune (iGt iLinc) and serological rates with corresponding 95% confidence intervals will be provided for HPV types 6, 11, 16, and 18 by blood time from the beginning of the FUTURE 5, necessary for the HPV and iLinc population. It is concluded that the HPV antibody response, the iLinc and the iGt iLinc with iGt assays and iLinc serological rates will be provided.

**IMPLICATIONS AND IMPACT:** Antibody levels and persistence estimates are assay dependent. With the clinical efficacy and the relevance of continuing immunogenicity because of the very low level of antibody that is needed for protection. Serological and iGt antibody response against HPV types will be increasingly important in long-term evaluation of vaccination programs and needs to be evaluated in clinical studies.

**BACKGROUND**

**LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY**

- The long-term follow-up study is an extension of FUTURE 3 (Phase III)
- Subjects included in this study:
  - Regularly tested follow-up
  - Active follow-up for blood collection
- Effectiveness and safety analyses extend ~7 years following completion of FUTURE 3 and every ~7 years thereafter for ~10 years
- Immunogenicity analyses occur after the post and year 10 blood collection time
- Serology included the regularly tested follow-up information

**Differences between iLinc and iGt antibody**

Assay	Measuring antibodies	Response	iGt iLinc	iGt assay	Validation
Competitive	Yes	Antibodies	+	+	High serological prevalence (iLinc)
iLinc iGt iLinc	Yes	Antibodies	+	+	High serological prevalence (iLinc)

**METHODS**

**OBJECTIVE:** Characterize the qHPV vaccine immune response of subjects enrolled in FUTURE 5 9 years after vaccination

- Current data are preliminary, and iGt testing is not yet complete

**MEASUREMENT METHODOLOGY**

- During the course of the LTFU study, subjects will be required to complete 2 study visits at approximately 9 years and 10 years following completion of FUTURE 3 (COHORT 1).
- The 2 study visits will require only serum collection.
- All serology specimens will be required for anti-HPV 6, 11, 16, and 18 using the iLinc and iGt assays.
- A 12 mL blood specimen will be collected, and serum separated according to the following:
- All sera will be stored at -80°C or below until shipped frozen on dry ice.

**iLinc AND iGt ASSAYS**

- iLinc (iGTPPA 16, 18, 31, 33 FOR TYPES 16, 18 AND 31 SEPARATELY)
- Anti-HPV 16/18/31/33 competitive immunoassay (iLinc) serological rates will be measured by iLinc assays. iLinc assays are performed in a competitive format in which serum, type specific antibodies and competing immunoassay antigens are mixed with the substrate and antibodies to binding to non-antigenic particles, resulting antibodies on the iLinc.
- iGt (iGTPPA 16, 18, 31, 33 FOR TYPES 16, 18 AND 31 SEPARATELY)
- Anti-HPV 16/18/31/33 competitive immunoassay (iGt) serological rates will be measured by iGt assays. iGt assays are performed in a competitive format in which serum, type specific antibodies and competing immunoassay antigens are mixed with the substrate and antibodies to binding to non-antigenic particles, resulting antibodies on the iGt.

**RESULTS**

**ANTI-HPV iLinc SEROPOSITIVITY RATES**

Country	HPV Type	iLinc		iGt	
		n	%	n	%
Denmark	16	100	99%	100	97%
	18	100	99%	100	97%
	31	100	99%	100	97%
Iceland	16	100	99%	100	97%
	18	100	99%	100	97%
	31	100	99%	100	97%
Norway	16	100	99%	100	97%
	18	100	99%	100	97%
	31	100	99%	100	97%
Sweden	16	100	99%	100	97%
	18	100	99%	100	97%
	31	100	99%	100	97%

**ANTI-HPV iGt SEROPOSITIVITY RATES**

Country	HPV Type	iGt	
		n	%
Denmark	16	100	97%
	18	100	97%
	31	100	97%
Iceland	16	100	97%
	18	100	97%
	31	100	97%
Norway	16	100	97%
	18	100	97%
	31	100	97%
Sweden	16	100	97%
	18	100	97%
	31	100	97%

**CONCLUSION**

- Immunogenicity to HPV types contained in the qHPV vaccine remains high 9 years following vaccination
- Continuing clinical effectiveness (See Poster 1755 by Kröger-Kjaer, et al) is the best measure of continuing vaccine immunogenicity
- Rates of seropositivity are highly dependent on the nature of the assay

CIN=cervical intraepithelial neoplasia; LTFU=long-term follow up; qHPV=quadrivalent human papillomavirus.

# Studi di efficacia sul campo



# Effetto iniziale del programma vaccinale anti-HPV verso CIN 2/3 in Victoria, Australia: studio ecologico efficacia di campo

**Riduzione delle lesioni precancerose del collo dell'utero a seguito del programma con vaccino quadrivalente in Australia**

Programma vaccinale Australiano

Ragazze 12-13 anni nelle scuole

Programma di catch-up 13-17 anni nelle scuole

Programma di catch-up 18-26 presso MMG

Screening raccomandato dai 18 anni con cadenza biennale

**Entro i primi 3 anni dalla partenza del programma vaccinale → riduzione del 50% delle lesioni precancerose CIN 2/3 nelle adolescenti vaccinate**

Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study



Julia M L Brotherton, Masha Fridman, Cathryn L May, Genevieve Chappell, A Marion Saville, Dorota M Gertig

## Summary

**Background** Australia introduced a human papillomavirus (HPV) vaccination programme with the quadrivalent HPV vaccine for all women aged 12–26 years between 2007 and 2009. We analysed trends in cervical abnormalities in women in Victoria, Australia, before and after introduction of the vaccination programme.

**Methods** With data from the Victorian Cervical Cytology Registry between 2003 and 2009, we compared the incidence of histopathologically defined high-grade cervical abnormalities (HGAs, lesions coded as cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse or adenocarcinoma in situ; primary outcome) and low-grade cytological abnormalities (LGAs) in five age groups before (Jan 1, 2003, to March 31, 2007) and after (April 1, 2007, to Dec 31, 2009) the

Lancet 2011; 377: 2085–92

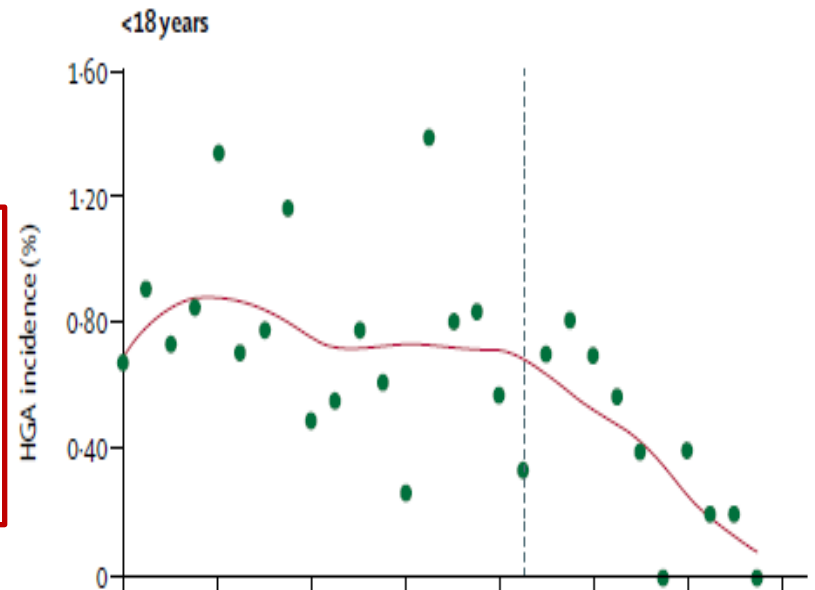
See Comment page 2057

Victorian Cytology Service Registries, Victorian Cytology Service, East Melbourne, VIC Australia

(J M L Brotherton B Med,

C L May BAAppSc,

G Chappell BAppSc,



## Early Direct and Indirect Impact of Quadrivalent HPV (4HPV) Vaccine on Genital Warts: a Systematic Review

Lucaiano Mariani · Fabrizio Vici · Barbara Salligi ·  
Giovanni Chiossocci-Hal · Rosybal Drury

RIASSUNTO  
Riassunto dei dati di  
vita reale osservati  
dopo la  
vaccinazione in  
diverse nazioni  
verso i condilomi  
genitali  
Mariani et al. 2015

Vaccino Quadrivalente					
Paese	Studio	Anni dopo il vaccino	popolazione principale di studio (anni di età)	Efficacia di campo	
Australia	Fairley et al.	1	Donne < 28	25%	
	Donovan et al.	2	Donne <26	59%	
	Read et al.	4	Donne <21	94%	
	Ali et al.	4	Donne <21	93%	
	Liu et al.	4	Donne 18-30	41%	
				Donne 12-17	89.9%
	Smith et al.	4	Donne 18-26	72%	
			Donne 27-30	42%	
Nuova Zelanda	Oliphant et al.	1,5	Donne <20	62%	
USA	Flagg et al.	4	Donne 15-19	37%	
			Donne 20-24	12,70%	
			Donne 25-29	9,80%	
	Bauer et al.		Donne <21	34,80%	
Danimarca	Baandrup et al.	2	Donne 16-17 anni	99%	
Germania	Mikolajczyk et al.	1	Donne 16/17/18	45%	
Svezia	Leval et al.	3	Donne 17-18	25%	

**Nuova scheda vaccinale**

# Immunogenicità di 2 dosi di vaccino anti-HPV quadrivalente in adolescenti vs 3 dosi nelle giovani donne (JAMA 013)

- Studio indipendente condotto in Canada sotto sponsorizzazione del governo canadese
- Quebec e British Columbia vaccinano dal 2008 con due dosi a 0 - 6 mesi, con una terza dose prevista a 60 mesi.
- Metodologia: studio di fase 3 condotto in 830 soggetti reclutati fra il 2007 e il 2011.

## ORIGINAL CONTRIBUTION

### Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women A Randomized Clinical Trial

Simon R. M. Dobson, MD

Shelly McNeil, MD

Mare Dionne, MD

Meena Dawar, MD

Gina Ogilvie, MD

Mel Krajden, MD, PhD

Chantal Sauvageau, MD

David W. Scheifele, MD

Tobias R. Kollmann, MD, PhD

Scott A. Halperin, MD

Joanne M. Langley, MD

Julie A. Bettinger, PhD

Joel Singer, PhD

Deborah Money, MD

Dianne Miller, MD

Monika Naus, MD

Fawziah Marra, PharmD

Eric Young, MD

**G**LOBALLY, CERVICAL CANCER IS the second most common cause of cancer morbidity and mortality in women.<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) infection has been identified as a necessary cause for the development of cervical cancer, with HPV genotypes 16 and 18 accounting for approximately 70% of cervical cancer cases. Prevention of cervical cancer using either the bivalent

**Importance** Global use of human papillomavirus (HPV) vaccines to prevent cervical cancer is impeded by cost. A 2-dose schedule for girls may be possible.

**Objective** To determine whether mean antibody levels to HPV-16 and HPV-18 among girls receiving 2 doses was noninferior to women receiving 3 doses.

**Design, Setting, and Patients** Randomized, phase 3, postlicensure, multicenter, age-stratified, noninferiority immunogenicity study of 830 Canadian females from August 2007 through February 2011. Follow-up blood samples were provided by 675 participants (81%).

**Intervention** Girls (9-13 years) were randomized 1:1 to receive 3 doses of quadrivalent HPV vaccine at 0, 2, and 6 months (n=261) or 2 doses at 0 and 6 months (n=259). Young women (16-26 years) received 3 doses at 0, 2, and 6 months (n=310). Antibody levels were measured at 0, 7, 18, 24, and 36 months.

**Main Outcomes and Measures** Primary outcome was noninferiority (95% CI, lower bound >0.5) of geometric mean titer (GMT) ratios for HPV-16 and HPV-18 for girls (2 doses) compared with young women (3 doses) 1 month after last dose. Secondary outcomes were noninferiority of GMT ratios of girls receiving 2 vs 3 doses of vaccine; and durability of noninferiority to 36 months.

**Results** The GMT ratios were noninferior for girls (2 doses) to women (3 doses): 2.07 (95% CI, 1.62-2.65) for HPV-16 and 1.76 (95% CI, 1.41-2.19) for HPV-18. Girls (3 doses) had GMT responses 1 month after last vaccination for HPV-16 of 7736 millimerk units per mL (mMU/mL) (95% CI, 6651-8999) and HPV-18 of 1730 mMU/mL (95% CI, 1512-1980). The GMT ratios were noninferior for girls (2 doses) to girls (3 doses): 0.95 (95% CI, 0.73-1.23) for HPV-16 and 0.68 (95% CI, 0.54-0.85) for HPV-18. The GMT ratios for girls (2 doses) to women (3 doses) remained noninferior for all genotypes to 36 months. Antibody responses in girls were noninferior after 2 doses vs 3 doses for all 4 vaccine genotypes at month 7, but not for HPV-18 by month 24 or HPV-6 by month 36.

**Conclusions and Relevance** Among girls who received 2 doses of HPV vaccine 6 months apart, responses to HPV-16 and HPV-18 one month after the last dose were noninferior to those among young women who received 3 doses of the vaccine within 6 months. Because of the loss of noninferiority to some genotypes at 24 to 36 months in girls given 2 doses vs 3 doses, more data on the duration of protection are needed before reduced-dose schedules can be recommended.

**Trial Registration** clinicaltrials.gov Identifier: NCT00501137

JAMA. 2013;309(17):1793-1802

www.jama.com

For editorial comment see p 1832.

Author Video Interview available at [www.jama.com](http://www.jama.com).

(HPV-16 and HPV-18) or quadrivalent (HPV-6, HPV-11, HPV-16, and HPV-18) vaccine is the goal of immu-

Author Affiliations are listed at the end of this article. Corresponding Author: Simon R. M. Dobson, MD, Vaccine Evaluation Center, University of British Columbia, British Columbia Children's Hospital, 950 W 28th Ave, Vancouver, BC V5Z 4H4, Canada (sdobson@ice.ubc.ca).

# 2-doses schedule – quadrivalent vaccine (Dobson et al, JAMA 2013)

- **Study population:** Girls aged 9-13 years randomized 1:1 to 3 doses of quadrivalent vaccine (0,2,6) or 2 doses (0,6) vs women 16-26 year old who received 3 doses at 0,2,6m.
- **Antibody titres measured at 0, 7, 18, 24 e 36 months**
- **Results:** Antibody titres after 2 doses in girls aged 9-13 years **showed to be non inferior** to those measured after 3 doses in women between 16-26 years, up to 36 months of follow-up

	Popolazione	Numero di dosi
Gruppo 1	Femmine 9-13 anni di età	2 dosi a 0 e 6 mesi
Gruppo 2	Femmine 9-13 anni di età	3 dosi a 0, 2 e 6 mesi
Gruppo 3	Femmine 16-26 anni di età	3 dosi a 0, 2, e 6 mesi

**Table 3.** Summary of Month 7, 18, 24, and 36 Anti-Human Papillomavirus Competitive Immunoassay Geometric Mean Titers in the Per-Protocol Population

Antibodies	Girls, 9-13 y				Women, 16-26 y				GMT Ratio (95% CI), mMU/mL	
	2 Doses		3 Doses		3 Doses		Girls (2-Dose)/Women (3-Dose)	Girls (2-Dose)/Girls (3-Dose)		Girls (3-Dose)/Women (3-Dose)
	No. of Patients <sup>a</sup>	GMT (95% CI), mMU/mL	No. of Patients <sup>a</sup>	GMT (95% CI), mMU/mL	No. of Patients <sup>a</sup>	GMT (95% CI), mMU/mL				
<b>Month 7</b>										
HPV-16	243	7457 (6388-8704)	251	7640 (6561-8896)	246	3574 (3065-4169)	2.09 (1.61-2.71) <sup>b</sup>	0.98 (0.75-1.27)	2.14 (1.65-2.77)	
HPV-18	243	1207 (1054-1384)	252	1703 (1489-1946)	264	661 (560-754)	1.83 (1.46-2.29) <sup>b</sup>	0.71 (0.56-0.89)	2.57 (2.06-3.22)	
HPV-6	241	2186 (1846-2588)	248	1856 (1571-2192)	256	938 (796-1105)	2.33 (1.76-3.09)	1.18 (0.89-1.56)	1.98 (1.50-2.62)	
HPV-11	243	2348 (2090-2638)	251	2096 (1869-2350)	269	1277 (1144-1427)	1.84 (1.52-2.23)	1.12 (0.92-1.36)	1.64 (1.36-1.98)	
<b>Month 18</b>										
HPV-16	96	1598 (1333-1916)	98	1804 (1508-2160)	92	837 (695-1008)	1.91 (1.40-2.60)	0.89 (0.65-1.20)	2.16 (1.58-2.94)	
HPV-18	96	137 (106-177)	99	236 (184-304)	95	74 (57-95)	1.86 (1.21-2.87)	0.58 (0.38-0.89)	3.21 (2.09-4.93)	
HPV-6	96	347 (291-414)	97	351 (294-418)	93	200 (168-240)	1.73 (1.28-2.34)	0.99 (0.74-1.33)	1.75 (1.30-2.36)	
HPV-11	96	451 (380-535)	99	424 (359-502)	98	281 (238-333)	1.60 (1.20-2.14)	1.06 (0.80-1.42)	1.51 (1.13-2.01)	
<b>Month 24</b>										
HPV-16	195	1414 (1235-1618)	186	1739 (1514-1998)	189	813 (709-933)	1.74 (1.38-2.19)	0.81 (0.64-1.02)	2.14 (1.69-2.70)	
HPV-18	195	132 (109-160)	187	267 (220-324)	202	91 (76-110)	1.44 (1.05-1.99)	0.49 (0.36-0.68)	2.92 (2.11-4.03)	
HPV-6	193	276 (243-313)	186	359 (315-409)	195	197 (173-224)	1.40 (1.13-1.74)	0.77 (0.62-0.96)	1.82 (1.47-2.27)	
HPV-11	195	368 (324-420)	186	422 (369-482)	206	267 (235-303)	1.38 (1.11-1.72)	0.87 (0.70-1.09)	1.58 (1.27-1.97)	
<b>Month 36</b>										
HPV-16	86	1151 (918-1444)	83	1413 (1122-1780)	86	678 (540-850)	1.70 (1.16-2.49)	0.81 (0.55-1.20)	2.09 (1.42-3.07)	
HPV-18	86	104 (77-141)	83	239 (175-327)	96	71 (53-95)	1.46 (0.88-2.41)	0.43 (0.26-0.73)	3.35 (2.02-5.58)	
HPV-6	84	239 (195-292)	83	372 (304-456)	92	176 (145-213)	1.36 (0.97-1.90)	0.64 (0.46-0.90)	2.12 (1.51-2.96)	
HPV-11	86	298 (244-364)	82	410 (335-503)	97	208 (172-251)	1.43 (1.03-1.99)	0.73 (0.52-1.02)	1.97 (1.42-2.75)	

Abbreviations: GMT, geometric mean titer; HPV, human papillomavirus; mMU/mL, milli-Merck units per milliliter.  
<sup>a</sup>Number of negative samples available for a specific HPV genotype at baseline. Per-protocol population criteria also required a negative HPV DNA vaginal swab result at baseline for the specific HPV genotype.  
<sup>b</sup>Results corresponding to the primary objective.

		Titoli anticorpali misurati a distanza di diversi mesi dopo l'ultima dose		
		07 mesi	24 mesi	36 mesi
Gruppo 1	vs	Comparabili	Leggermente Inferiore verso il tipo HPV 18	Leggermente Inferiore verso i tipi HPV 6 e 18
Gruppo 2				
Gruppo 1	vs	Comparabili	Comparabili	Comparabili
Gruppo 3				



# **Attuale stato della vaccinazione HPV nel target primario**



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

Cristina Giambi (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, ISS)

Tabella 1. Coorte di nascita 1997: CV per HPV per dose e Regione al 31/12/2014

Coorte 1997	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Valle d'Aosta	76,9%	74,1%
Piemonte	69,6%	66,9%
Liguria	77,8%	73,8%
Lombardia	68,1%	64,7%
PA Trento	64,9%	63,2%
PA Bolzano	34,1%	26,7%
Veneto	81,2%	78,7%
FVG	75,1%	72,6%
Emilia-Romagna	79,6%	77,4%
Toscana	87,6%	83,8%
Marche	79,1%	76,9%
Umbria	81,4%	79,4%
Lazio	70,3%	67,1%
Campania	66,8%	64,9%
Abruzzo	78,4%	74,4%
Molise	74,4%	69,5%
Basilicata	87,4%	82,4%
Puglia	87,8%	83,1%
Calabria	77,2%	71,4%
Sicilia	66,9%	58,3%
Sardegna	90,0%	86,0%
	<b>74,6%</b>	<b>70,8%</b>

Regione Veneto: dati al 30/09/2014

Regione Campania e Regione Umbria: dati al 30/06/2014

**Una copertura pari al 75-76% per almeno una dose di vaccino e al 71-72% per ciclo completo**

**Circa il 4% delle ragazze non hanno completato il ciclo vaccinale.**

Tabella 3. Coorte di nascita 1999: CV per HPV per dose e Regione al 31/12/2014

Coorte 1999	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Valle d'Aosta	74,6%	71,0%
Piemonte	71,1%	66,7%
Liguria	74,5%	71,5%
Lombardia	76,0%	75,0%
PA Trento	63,9%	61,9%
PA Bolzano	31,3%	27,7%
Veneto	80,4%	77,8%
FVG	71,9%	68,7%
Emilia-Romagna	78,5%	76,0%
Toscana	85,7%	82,3%
Marche	73,5%	71,0%
Umbria	83,2%	81,3%
Lazio	77,5%	73,3%
Campania	65,1%	60,9%
Abruzzo	76,5%	72,8%
Molise	79,3%	73,8%
Basilicata	83,6%	80,6%
Puglia	86,3%	81,8%
Calabria	79,0%	73,9%
Sicilia	68,8%	61,3%
Sardegna	84,6%	75,0%
	<b>75,8%</b>	<b>72,1%</b>

Regione Veneto: dati al 30/09/2014

Regione Campania e Regione Umbria: dati al 30/06/2014

**Ampia variabilità di copertura vaccinale per ciclo completo tra le Regioni per tutte le coorti:**

- 27-86% per la coorte 1997,
- 27-84% per la coorte 1998,
- 28-82% per la coorte 1999,
- 31-82% per la coorte 2000.

Tabella 2. Coorte di nascita 1998: CV per HPV per dose e Regione al 31/12/2014

Coorte 1998	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Valle d'Aosta	78,9%	75,5%
Piemonte	71,3%	67,5%
Liguria	78,6%	73,6%
Lombardia	71,3%	67,5%
PA Trento	66,7%	64,5%
PA Bolzano	31,5%	27,2%
Veneto	81,2%	78,6%
FVG	75,5%	72,3%
Emilia-Romagna	80,5%	78,3%
Toscana	85,7%	82,1%
Marche	78,2%	74,4%
Umbria	83,0%	80,7%
Lazio	73,5%	69,1%
Campania	65,6%	58,3%
Abruzzo	78,2%	74,2%
Molise	72,5%	68,9%
Basilicata	86,7%	80,5%
Puglia	88,2%	83,8%
Calabria	78,1%	74,1%
Sicilia	63,2%	58,2%
Sardegna	85,3%	76,6%
	<b>75,0%</b>	<b>70,9%</b>

Regione Veneto: dati al 30/09/2014

Regione Campania e Regione Umbria: dati al 30/06/2014

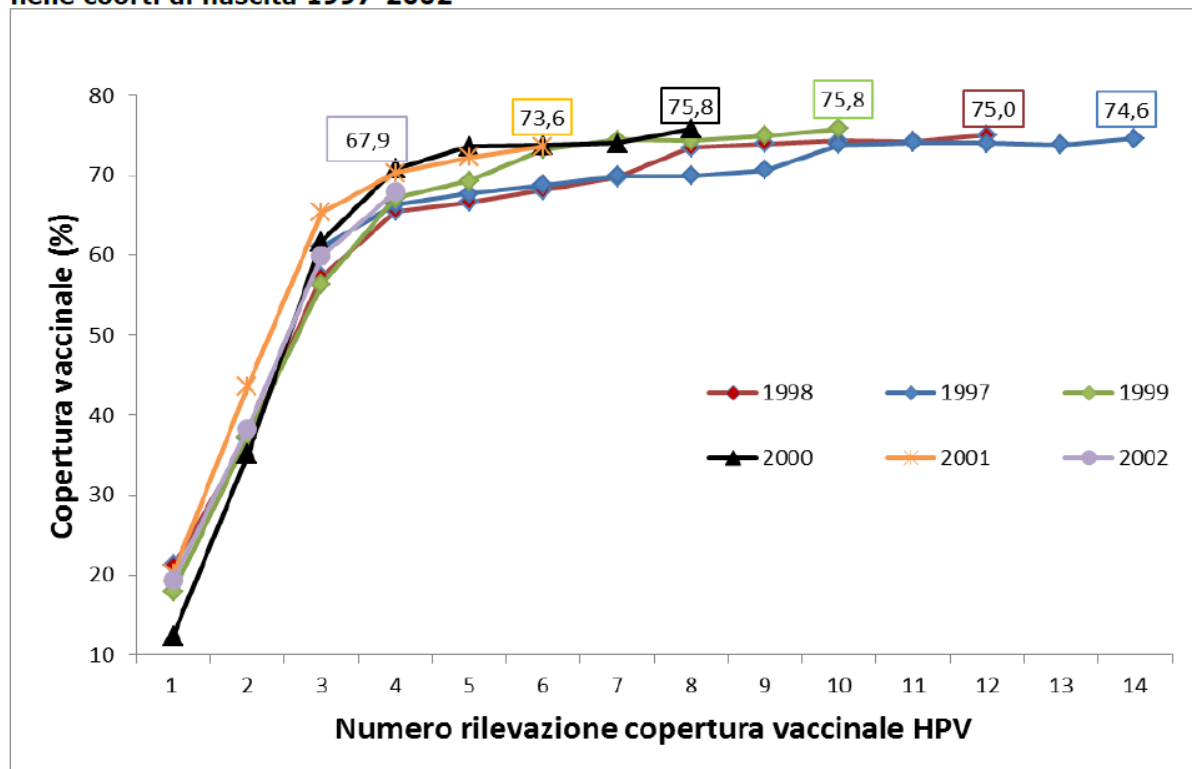
Tabella 4. Coorte di nascita 2000: CV per HPV per dose e Regione al 31/12/2014

Coorte 2000	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con ciclo completo
Valle d'Aosta	73,4%	68,5%
Piemonte	71,1%	67,4%
Liguria	74,6%	68,9%
Lombardia	79,2%	74,5%
PA Trento	62,4%	60,6%
PA Bolzano	34,7%	30,9%
Veneto	81,0%	77,8%
FVG	72,6%	68,3%
Emilia-Romagna	79,7%	77,0%
Toscana	85,8%	82,0%
Marche	73,9%	70,6%
Umbria	84,5%	79,6%
Lazio	75,8%	71,2%
Campania	66,6%	60,8%
Abruzzo	76,8%	72,3%
Molise	84,6%	79,2%
Basilicata	84,7%	80,0%
Puglia	85,5%	79,3%
Calabria	75,1%	70,3%
Sicilia	62,0%	56,2%
Sardegna	83,8%	73,2%
	<b>75,8%</b>	<b>71,1%</b>

Regione Veneto: dati al 30/09/2014

Regione Campania e Regione Umbria: dati al 30/06/2014

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



Coorte	Numero di rilevazione semestrale													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>1997</b>	n.d.	n.d.	61,0	66,3	67,7	68,8	69,9	69,9	70,6	73,8	74,1	74,0	73,8	74,6
<b>1998</b>	21,2	37,1	57,3	65,5	66,6	68,1	69,7	73,4	73,9	74,3	74,2	75,0		
<b>1999</b>	17,9	37,2	56,3	67,1	69,3	73,2	74,4	74,3	74,9	75,8				
<b>2000</b>	12,4	35,1	61,7	70,8	73,6	73,7	74,0	75,8						
<b>2001</b>	20,2	43,6	65,3	70,3	72,2	73,6								
<b>2002</b>	19,3	38,3	59,9	67,9										

- **Continuo incremento delle coperture vaccinali per tutte le coorti**

→ a conferma del **lavoro di recupero effettuato ogni anno su tutte le coorti oggetto di chiamata attiva** (incluse quelle invitate nei primi anni della campagna).

- **Per le coorti invitate più recentemente vengono raggiunte le stesse coperture raggiunte per le prime coorti invitate, ma in tempi più rapidi**

# Vaccinazione delle donne adulte

# Perché vaccinare le donne adulte?

- ❖ La vaccinazione HPV si è dimostrata altamente **efficace** nella prevenzione delle patologie HPV-correlate **nelle donne adulte (fino a 45-50 anni)**
- ❖ I vaccini HPV **proteggono verso la ricorrenza o riattivazioni di malattie HPV correlate** in soggetti con evidenza clinica di pregresse infezioni non attive al momento della vaccinazione.
- ❖ La vaccinazione anti-HPV **in donne sottoposte a conizzazione o a trattamento per VIN, VaIN o GW** determina benefici in termini di **prevenzione delle recidive**

# Raccomandazioni della vaccinazione della donna adulta

## Calendario per la vita



Documenti di indirizzo

anno 38 (6) novembre-dicembre 2014

### IL CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA 2014 PREDISPOSTO DALLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE ITALIANE

THE 2014 LIFETIME IMMUNIZATION SCHEDULE  
APPROVED BY THE ITALIAN SCIENTIFIC SOCIETIES

Paolo Bonanni  
Chiara Azzari  
Paolo Castiglia  
Giampietro Chiamenti  
Giorgio Conforti  
Michele Conversano  
Giovanni Corsello

Siti, Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica  
SIP, Società italiana di pediatria  
Siti, Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica  
FIMP, Federazione italiana medici pediatri  
FIMP, Federazione italiana medici pediatri  
Siti, Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica  
SIP, Società italiana di pediatria



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

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa				DTPa		DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV										IPV		3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) e Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione monivalente (0, 1, 2, 12)		
Epatite B														
Hib														
Pneumococ								3**			PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13	
MPRV											MPRV			
MPR											oppure MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)		
Varicella												2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)		
Meningococco C										Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato	MenACWY coniugato 1dose		
Meningococco B			Men B	Men B	Men B			Men B	Men B			HPV: 2-3 dosi (funzione di età e rischio) fino a età massima (vedi scheda tecnica)		
HPV														
Influenza										Influenza**		1 dose all'anno	1 dose all'anno	
Herpes Zoster														1 dose#
Rotavirus														
Epatite A										EpA##		EpA##	2 dosi (0-6-12 mesi)	

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

La vaccinazione HPV è **raccomandata comunque, anche se in regime di compartecipazione alla spesa, per tutte le donne fino alla massima età indicata in scheda tecnica.**

E' infatti dimostrato che:

- Le donne già infettate da un tipo di HPV vaccinale beneficiano della vaccinazione
- E' epidemiologicamente dimostrato che la probabilità che una donna sia infettata da tutti i tipi di HPV vaccinali è così bassa da non giustificare un controllo dello stato di infezione prima della vaccinazione, che pertanto risulta sempre indicata nell'ottica della protezione individuale.
- Inoltre, in caso di superamento di infezione da un tipo di HPV vaccinale, l'immunità naturale non garantisce la protezione dalla reinfezione

# La vaccinazione del maschio

# HPV: un impatto estremamente rilevante sia nelle donne che negli uomini – dati italiani

## MASCHI

Nuovi casi/anno da HPV:

**44.049**

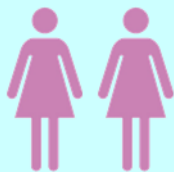
## FEMMINE

Nuovi casi/anno da HPV :

**41.334**

 Maschi  
 Femmine

Per ogni due donne con un cancro HPV 16/18 correlato, ci sarà un caso un maschio affetto di CANCRO HPV correlato:



**2:1**



**112,700**

**41,930**

**37,629**

Cancro del Pene<sup>1</sup>

Cancro della Vulva e Vagina

Cancro Anale

Cancri dell'orofaringer<sup>1</sup>

Cancro Cervicale

HSIL lesioni precancerose di alto grado

LSIL lesioni precancerose di basso grado e ASCUS

Condilomi Genitali



# Razionale per la vaccinazione anti-HPV anche nel maschio

- La prevalenza delle patologie HPV nei maschi è più alta e costante lungo la vita
- Il maschio è colpito da 1/3 del totale di cancro causati da HPV 16 e 18.
- I condilomi genitali hanno un impatto importante sulla psiche dell'individuo e della coppia, hanno un'alta incidenza e sono equamente distribuiti tra i sessi
- Non esistono linee guida chiare per una diagnosi standardizzata di patologie HPV-correlate nel maschio
- La diagnosi dei tumori nei maschi avviene di solito ad un stadio avanzato di carcinoma, difficile di trattare
- La prevalenza del virus permane a livelli elevati nei maschi di tutte le età
- Se non vaccinato, il maschio rimarrà sempre un serbatoio del virus

**Per i maschi non esiste un programma di screening organizzato che consenta la diagnosi precoce**



# HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies

## Vaccinazione anti-HPV anche per i maschi? Una revisione sistematica degli studi farmaco-economici

Ersilia Sinisgalli,<sup>1</sup> Irene Bellini,<sup>1</sup> Laura Indiani,<sup>1</sup> Antonino Sala,<sup>1</sup> Angela Bechini,<sup>2</sup> Paolo Bonanni,<sup>2</sup> Sara Boccalini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di specializzazione in Igiene e medicina preventiva, Università di Firenze, Italy; <sup>2</sup>Dip. Scienze della salute, Università di Firenze, Italy

**Corresponding author:** Ersilia Sinisgalli; e-mail: ersiliasinisgalli@libero.it

COMMUNICATIONS C17  
Thursday 15 October  
h. 11.30  
Amber Room 1

### Abstract

**Introduction.** HPV vaccination is recommended in many countries, including Italy, for girls in their twelfth year of age. In some countries, the goal of vaccination coverage has not been reached, and extension to boys has thus been debated.

**Objective.** Aim of this study is to perform a systematic review of pharmaco-economic studies considering the extension of HPV vaccination to boys.

**Methods.** An electronic literature search was performed on Pubmed to identify studies published from 2005 to 2015 in English and Italian. Four search strategies were used, including the terms «HPV», «boys», «vaccination», «economic evaluation», «cost effectiveness», and «epidemiological impact». Screening of titles, abstracts, and full texts was conducted, and economic evaluation of the extension of HPV vaccination to males was considered a criteria of inclusion. A total of 289 articles were identified. Only 15 articles were finally considered pertinent.

**Results.** The extension of HPV vaccination to boys was cost-effective or potentially cost-effective in 53% and 7% of the studies, respectively. Six studies did not positively evaluate the implementation of this intervention. However, taking into account both the new two-dose vaccination schedule available for all subjects  $\leq 13$  years, and the dramatic reduction in the price of vaccines in the last few years, the advantages of universal vaccination are more consistent.

**Conclusion.** The extension of HPV vaccination to boys is therefore foreseen to become increasingly implemented in the near future.

*(Epidemiol Prev 2015; 39(4) Suppl 1: 51-58)*

**Key words:** HPV, boys, cost-effectiveness

## Riassumendo...

AUTORE, ANNO	Risultato con input originali	Risultato con input aggiornati
Elbasha 2007, USA	✓	✓
Kim 2007, Brazil	✗	✗
Insinga 2007, Mexico	✓	✓
Kulasingham 2007, Australia	✓	✓
Jit 2008, UK	✗	✓
Kim 2009, USA	✗	✓
Zechmeister 2009, Austria	✗	✓
Olsen 2010, Denmark	✓	✓
Elbasha 2010, USA	✓	✓
Chesson 2011, USA	≈	✓
Pearson 2014, New Zealand	✗	✗
Laprise 2014, Canada	✗	✓
Burger 2014, Norway	✓	✓
Bresse 2014, Austria	✓	✓
Olsen 2015, Denmark	✓	✓

Favorevole

Contrario

Favorevole sotto alcune condizioni

La vaccinazione universale anti-HPV risulta **costo-  
efficace ed economicamente  
sostenibile** considerando i **costi e la schedula attuale.**

## Review precedenti

Autore	Anno	N° studi	Conclusioni principali
Newall et al	2007	4 (2003-2004)	La vaccinazione aggiuntiva dei maschi non è conveniente negli scenari più plausibili
Kim et al	2008	6 (2004-2007)	Vaccinare i maschi non è costo-efficace rispetto ad aumentare la copertura nelle femmine
Brisson et al.	2009	12 (2003-2008)	Se la copertura nelle femmine è elevata, non è costo-efficace vaccinare anche i maschi
Marra et al.	2009	13 (2003-2008)	Non è costo-efficace rispetto alla vaccinazione delle solo femmine
Jeurissen et al.	2009	11 (2003-2008)	La vaccinazione dei maschi non è costo-efficace
Garland et al.	2010	5 (2002-1009)	Necessaria analisi costo-beneficio complessiva; probabile beneficio di salute ed economico
Seto et al.	2012	29 (2007-2010)	L'aggiunta dei maschi supera le soglie tradizionali di costo-efficacia. I MSM sono un target potenziale
Low et al.	2012	18 (2000-2010)	Analogo a raggiungere alte coperture nelle femmine. Con adeguamento del modello di CE, i dati probabilmente supporterebbero la vaccinazione maschile
Canfell et al.	2012	3 (2009-2011)	Se possibile aumentare la copertura nelle femmine, vaccinare i maschi non aggiunge benefici.
ECDC	2012	11 (2004-2011)	La vaccinazione universale non è attualmente costo-efficace, ma da rivalutare se schedula cambia e costi si riducono notevolmente
Jiang et al.	2013	9 (2004-2011)	Costo-efficace se considerati tutti outcome, prezzo ridotto e copertura nelle femmine sub-ottimale
Fasenfeld et al.	2013	25 (2007-2012)	Conclusioni contrastanti per diverse assunzioni sul vaccino
Marsh et al.	2014	8 (2004-2011)	Gli studi correnti hanno limitazioni; necessario una valutazione economica omnicomprensiva del valore generato, ad oggi non disponibile

Contrario

Favorevole

Incerto, in base alle condizioni

# In Italia: Calendario per la vita 2014 : SITI, FIMP, SIP, FIMMG

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

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV											IPV		3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Epatite B															
Hib															
Pneumococ											PCV13	PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13	
MPRV											MPRV				
MPR											oppure MPR + V	MPR	MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)	
Varicella															
Meningococco C								MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato			MenACWY coniugato 1dose			
Meningococco B		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B						
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino) fino a età massima in scheda tecnica			
Influenza							Influenza**				1 dose all'anno		1 dose all'anno		
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A									EpA###		EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)		

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

<div style="background-color: yellow; width: 15px; height: 10px; display: inline-block; margin-right: 5px;"></div> Cosomministrare nella stessa seduta	<div style="background-color: purple; width: 15px; height: 10px; display: inline-block; margin-right: 5px;"></div> Vaccini per categorie a rischio
<div style="background-color: orange; width: 15px; height: 10px; display: inline-block; margin-right: 5px;"></div> Somministrare in seduta separata	<div style="background-color: #f0f0f0; width: 15px; height: 10px; display: inline-block; margin-right: 5px;"></div> Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate

# Vaccinazione universale: una realtà in 8 regioni italiane



1) Puglia - Nuovo calendario regionale con vaccinazione universale maschi 12enni in gratuità e chiamata attiva.

DGR n. 958 del 20 Maggio 2014.



REGIONE DEL VENETO

2) Veneto - Pronto nuovo calendario regionale con vaccinazione universale maschi 12enni in gratuità e chiamata attiva.

DGR n. 1564 del 26 Agosto 2014.



3) Friuli-Venezia-Giulia – Nuovo calendario vaccinale anti-HPV, vaccinazione universale dei maschi dal 2015. DGR n. 2535 del 18 dicembre 2014



4) Sardegna – Sassari- Offerta vaccinale universale dall'ASL di Sassari



REGIONE MOLISE

5) Molise - Chiamata attiva 12enni femmine. Parere positivo Commissione vaccini per vaccinazione universale. Delibera alla firma dell'assessore.



REGIONE LIGURIA

6) Liguria – Dicembre 2014 Vaccinazione universale maschi 12enni

DGR1701 22122014



7) Sicilia – Gennaio 2015 Vaccinazione universale



8) Calabria giugno 2015 offerta attiva e gratuita maschi dodicenni

## Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2016-2018



### Obiettivi:

- Raggiungimento di coperture vaccinali per ciclo completo di HPV
  - ≥ 70% nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2001,
  - ≥ 80% nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2002,
  - ≥ 95% nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2003.
- Raggiungimento di coperture vaccinali per ciclo completo di HPV
  - ≥ 70% nei dodicenni a partire dalla coorte del 2003,
  - ≥ 80% nei dodicenni a partire dalla coorte del 2004,
  - ≥ 95% nei dodicenni a partire dalla coorte del 2005.

	1° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
Pa				DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni		
IPV				IPV				IPV				
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*	Ep B					3 Dosi: <i>Pre Esposizione</i> (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: <i>Post Esposizione</i> (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o <i>Pre Esposizione imminente</i> (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib								
Pneumococco		PCV		PCV		PCV^^		PCV/PPV23 (vedi note)				PCV
MPRV					MPRV			MPRV				
MPR					MPR			oppure MPR + V	MPR	MPR + V^	2 dosi MPR***** + V^ (0-4/8 settimane)	
Varicella						V						
Meningococco C					Men C o MenACWY Y coniugato	Men C o MenACWY coniugato						
Meningococco B^		Men B	Men B	Men B		Men B	Men B					
HPV									HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino a età massima in scheda tecnica			
Influenza					Influenza^^				Influenza^^		1 dose ^^	



# Costo efficacia della vaccinazione universale HPV - studio BEST II\* (*Value in Health* 2015)

ARTICLE IN PRESS

VALUE IN HEALTH | (2015) ■■■■■



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jval](http://www.elsevier.com/locate/jval)



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

Katrin Haeussler, MSc<sup>1,\*</sup>, Andrea Marcellusi, MSc, PhD<sup>2,3</sup>, Francesco Saverio Mennini, PhD<sup>2,4</sup>, Giampiero Favato, PhD<sup>4</sup>, Mauro Picardo, MD<sup>5</sup>, Giorgia Garganese, MD<sup>6</sup>, Marco Bononi, MD<sup>7</sup>, Silvano Costa, MD<sup>8</sup>, Giovanni Scambia, MD<sup>6</sup>, Peter Zweifel, PhD<sup>9</sup>, Alessandro Capone, MD<sup>4</sup>, Gianluca Baio, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Statistical Science, University College London, London, UK; <sup>2</sup>Economic Evaluation and HTA, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata," Rome, Italy; <sup>3</sup>Department of Demography, University of Rome "La Sapienza," Rome, Italy;

<sup>4</sup>Institute of Leadership and Management in Health, Kingston University London, London, UK; <sup>5</sup>Laboratory of Cutaneous Pathophysiology, San Gallicano Dermatological Institute (IRCCS), Rome, Italy; <sup>6</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy; <sup>7</sup>Department of Surgery Pietro Valdoni, University of Rome "La Sapienza," Rome, Italy;

<sup>8</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy; <sup>9</sup>Socioeconomic Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland

### ABSTRACT

**Background:** Human papillomavirus (HPV) plays a role in the devel- the basis of age-, sex-, and sexual behavioral-specific matrices to

\* Bayesian modelling to assess the Effectiveness of a vaccination Strategy to prevent HPV-related diseases)

# Risultati – ICER

- Gli ICER calcolati tengono conto di una schedula vaccinale a **tre dosi** in quanto, al momento dell'elaborazione, non era ancora stata resa nota la nuova schedula a due dosi per il vaccino quadrivalente.
- Il **costo del vaccino è nettamente superiore** a quello attualmente praticato nella realtà italiana

Intervento vs. comparatore	ICER (€ per QALY)	Conclusione
Vaccinazione Universale (12 aa) vs. Solo Screening	1.500	L'intervento è più costo efficace
Vaccinazione Universale (12 aa) vs. Vaccinazione solo femmine (12 aa)	11.600	L'intervento è più costo efficace

Soglia di convenienza economica (NICE) = circa € 35.000 per QALY

I risultati indicano che la **vaccinazione universale è costo efficace** rispetto allo screening nonché alla vaccinazione di sole femmine dodicenni.



# Il vaccino HPV 9-valente





26 March 2015  
EMA/CHMP/76588/2015  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Summary of opinion<sup>1</sup> (initial authorisation)

## Gardasil 9

human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed)

On 26 March 2015, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for Gardasil 9, intended for active immunisation against human papillomavirus (HPV) diseases caused by 9 types of HPV (see full indication below). The applicant for this medicinal product is Sanofi Pasteur MSD SNC.

Gardasil 9 will be available as a suspension for injection. The active substance of Gardasil 9 is made of human papillomavirus type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 major capsid L1 proteins in the form of virus-like particles (ATC code: J07BM03). The L1 virus-like particles work by triggering a humoral immune response that is effective against the real viruses when the body is exposed to them. The virus-like particles cannot infect cells, reproduce or cause disease.

SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1  
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 156° - Numero 239

# GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Mercoledì, 14 ottobre 2015

SI PUBBLICA TUTTI I  
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO  
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La Gazzetta Ufficiale, Parte Prima, oltre alla Serie Generale, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:

- 1<sup>a</sup> Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)
- 2<sup>a</sup> Serie speciale: Comunità europee (pubblicata il lunedì e il giovedì)
- 3<sup>a</sup> Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)
- 4<sup>a</sup> Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)
- 5<sup>a</sup> Serie speciale: Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)

La Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, "Foglio delle inserzioni", è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

DETERMINA 24 settembre 2015.

Classificazione, ai sensi dell'art. 12, comma 5, legge 8 novembre 2012, n. 189, dei medicinali per uso umano «Gardasil 9» e «Lumark» - approvati con procedura centralizzata. (Determina n. 1235/2015).

### Indicazioni terapeutiche

Gardasil 9 è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire dai 9 anni di età contro le seguenti patologie da HPV:

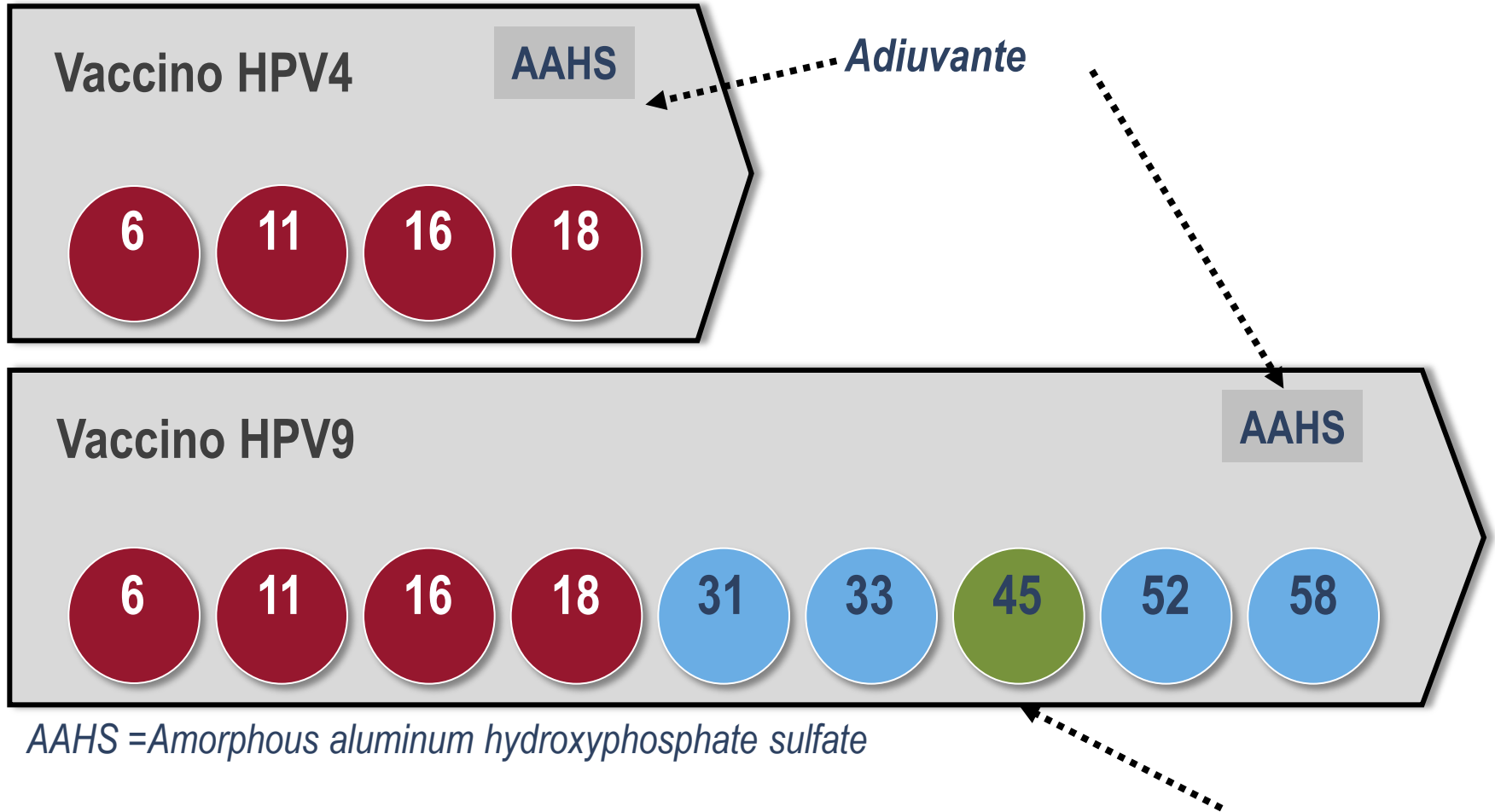
Lesioni precancerose e tumori che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino.

Condilomi genitali (*Condyloma acuminata*) causati da tipi specifici di HPV.

Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni importanti sui dati di supporto a queste indicazioni terapeutiche.

L'utilizzo di Gardasil 9 deve essere stabilito in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

# VACCINO ANTI-HPV 9-VALENTE: Composizione

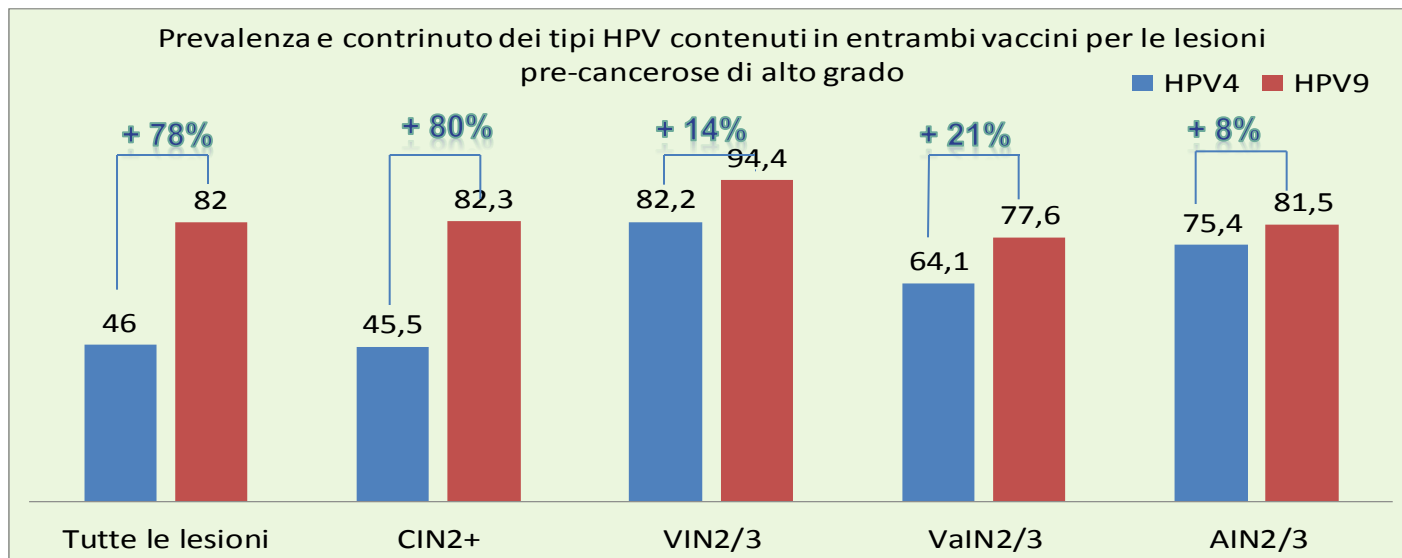


# Classifica dei 7 tipi di HPV responsabili di circa 30.000 casi dei tumori HPV-correlati in più di 38 paesi

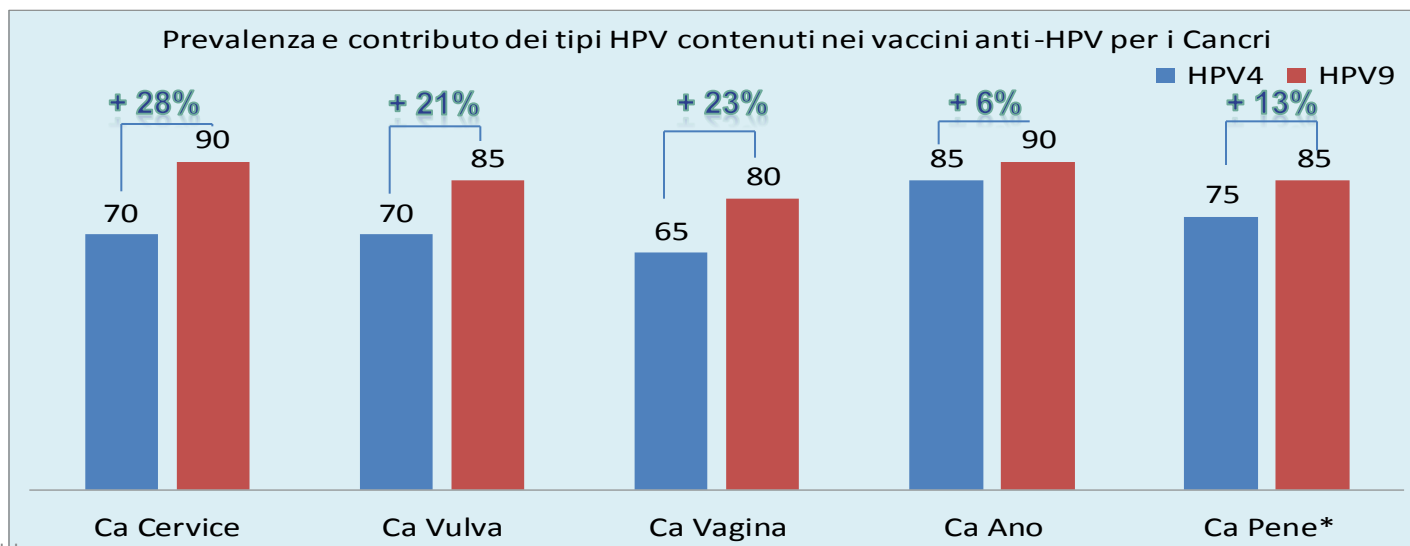
Rank	Cervix	Vulva	Vagina	Penis	Anus	HNCs
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV 18	HPV 33	HPV 31	<i>HPV 6</i>	HPV 18	HPV 33
3	HPV 45	HPV 18	HPV 18	HPV 33	HPV 33	HPV 35
4	HPV 33	HPV 45	HPV 33	HPV 45,35	HPV 31	HPV 18
5	HPV 31	HPV 52	HPV 45,58	HPV 59	HPV 58,6	HPV 26
6	HPV 52	HPV 56	HPV 52	HPV 18,52,11	HPV 35	HPV 45
7	HPV 58	HPV 31,58,74	HPV 51	HPV 58	<i>HPV 11</i>	HPV 52

# Prevalenza attesa dei tipi HPV contenuti nel vaccino 9v e 4v per le lesioni pre-cancerose e per i cancri da HPV

**+ 78% DI TUTTE LE LESIONI PRE-CANCEROSE DIAGNOSTICATE NEI PROGRAMMI DI SCREENING**



**POTENZIALITÀ DI COPRIRE IL + 28% DEI CANCRI DEL COLLO DELL'UTERO RISPETTO ALLA PROTEZIONE DIRETTA DA VACCINO QUADRIVALENTE**



\* Vaccini anti HPV non indicati per prevenire il cancro del pene, però dati di efficacia sono disponibili nella scheda tecnica punto F.1

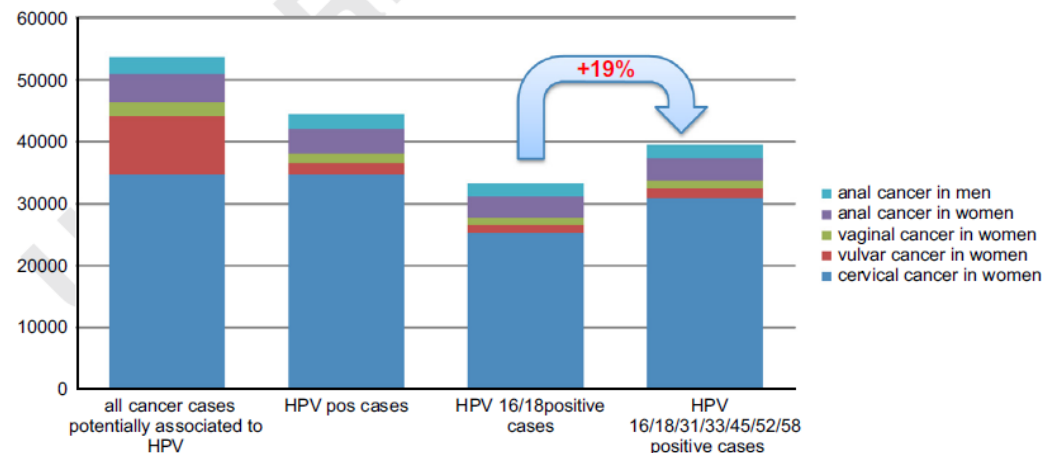
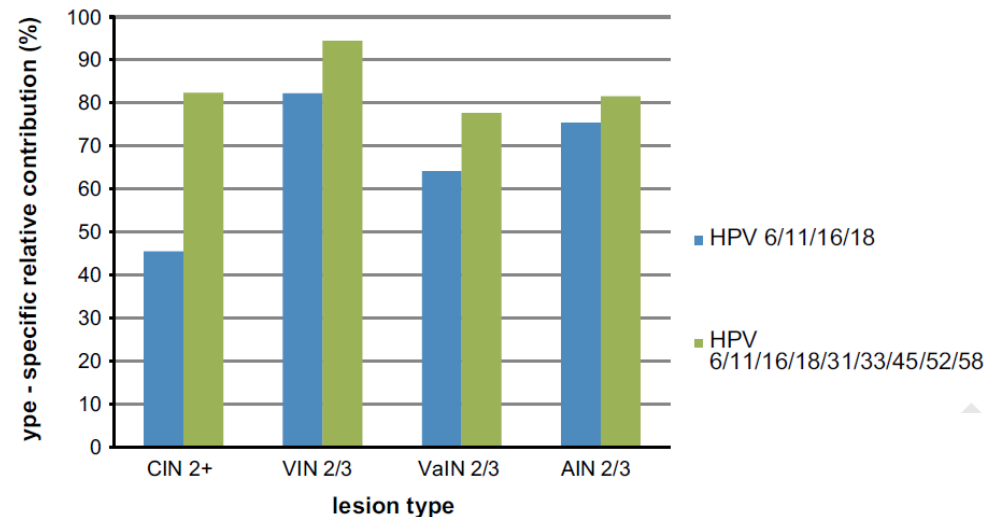
# Vaccino 9-Valente

## Razionale Epidemiologico

(Hartwig et al. 2015 Papillomavirus research)

- Lo studio dimostra il carico delle patologie HPV correlate ai tipi HPV 6,11,16,18,31,33,45,52 e 58 in Europa
- Un vaccino 9-valente ha il potenziale di **ridurre di un ulteriore 19% diversi cancri da HPV rispetto al vaccino contro HPV contenente solo i tipi ad alto rischio 16 e 18.**
- Il cambio importante avverrà verso la riduzione delle lesioni pre-cancerose, **circa un 80% in meno di lesioni CIN2+, rispetto al vaccino attuale**
- Risultato osservabile anche dopo pochi anni, in Australia le lesioni CIN 2+ si sono già ridotti di circa il 50% dopo 7 anni di vaccinazione con il vaccino quadrivalente nelle donne <21 anni.
- Con il 9-valente dopo pochi anni si potrebbe arrivare **al 82% in meno**

S. Hartwig et al. / Papillomavirus Research ■ (■■■■■) ■■■■-■■■



# Protocollo 001 (Studio principale di efficacia) in giovani donne (16-26 anni) : Obiettivi primari

## Vaccino qHPV

Riduzione delle lesioni (CIN, VIN, VaIN) ed infezione persistente dai tipi HPV 31,33,45,52 e 58

6

11

16

18

Dimostrare la non inferiorità immunologica

Dimostrare efficacia clinica

6

11

16

18

31

33

45

52

58

## Vaccino 9vHPV

# Non-inferiorità della Sieroconversione al mese 7 (cLIA) in donne alle quali è stato somministrato il vaccino 9-valente vs 4-valente

Il criterio di non-inferiorità è stato riscontrato in tutti i 4 tipi di HPV presenti nel vaccino 4-valente ( $p < 0.001$ )

Risposta anti-HPV cLIA	Vaccino 9vHPV		Vaccino qHPV	
	n	%	n	%
Anti-HPV 6	3.393	99.8	3.975	99.8
Anti-HPV 11	3.395	100	3.982	99.9
Anti-HPV 16	4.032	100	4.062	100
Anti-HPV 18	4.539	99.8	4.541	99.7



# Incidenza delle lesioni da HPV 6/11/16/18 nel gruppo vaccinato con il 9-valente vs quello con il 4-valente

## Analisi di supporto – popolazione PPE

Endpoint	9vHPV (N=7,099)		qHPV (N=7,105)	
	Casi/n	(95% CI)*	Casi/n	(95% CI)*
HPV 16/18				
CIN 2/3 or AIS	<b>1</b> / 5715	0.6 (0.0, 3.3)	<b>0</b> / 5732	0.0 (0.0, 2.2)
VIN 2/3	<b>0</b> / 5762	0.0 (0.0, 2.0)	<b>0</b> / 5789	1.1 (0.0, 2.0)
VaIN 2/3	<b>0</b> / 5762	0.0 (0.0, 2.0)	<b>2</b> / 5789	1.1 (0.1, 4.0)
HPV 6/11/16/18				
CIN (qualunque grado)	<b>1</b> / 5823	0.6 (0.0, 3.3)	<b>3</b> / 5832	1.8 (0.4, 5.1)
Condilomi	<b>5</b> / 5876	2.7 (0.9, 6.3)	<b>1</b> / 5893	0.5 (0.0, 3.0)

\* Rate is number of cases per 10,000 person-years

# Efficacia di fine studio del vaccino HPV9 per i 5 tipi di HPV aggiuntivi 31/33/45/52/58\*

Endpoint	Fine studio (48m)		
	9vHPV	4vHPV	Efficacia vaccinale (9vHPV vs. qHPV)
	Casi / n	Casi/ n	
≥ CIN2, VIN2/3, VaIN2/3	1 / 6016	38 / 6017	<b>97.4% (85.0, 99.9)</b>
Tutte le CIN, VIN, VaIN	3 / 6016	127 / 6017	<b>97.7% (93.3, 99.4)</b>
Infezione persistente a 6 mesi	41 / 5941	946 / 5955	<b>96.0% (94.6, 97.1)</b>
Tutte le CIN	2 / 5949	110 / 5943	<b>98.2% (93.7, 99.7)</b>
Tutte le VIN e VaIN	1/6009	18/6012	<b>94.4% (67.7, 99.7)</b>
≥ CIN2	1 / 5949	35 / 5943	<b>97.1% (83.5, 99.9)</b>
≥ CIN3	0 / 5949	7 / 5943	<b>100% (39.4, 100)</b>
<b>Endpoint – Trattamenti</b>			
ASCUS HR (+)	37 / 5883	506 / 5882	<b>92.9% (90.2, 95.1)</b>
Biopsie della cervice	6 / 6013	253 / 6014	<b>97.7% (95.1, 99.0)</b>
Trattamento cervicale chirurgico	4 / 6013	41 / 6014	<b>90.2% (75.0, 96.8)</b>

# Efficacia verso l'HPV 31, 33, 45, 52, 58

## Popolazione PPE

Endpoint	9vHPV No. casi/n	qHPV No. di casi/n	Efficacia (95% CI)
HPV 31 6-month PI	7 / 5,251	150 / 5,198	95.5% (90.7, 97.9)
HPV 33 6-month PI	1 / 5,553	106 / 5,560	99.1% (95.2, 100)
HPV 45 6-month PI	4 / 5,649	124 / 5,658	96.8% (92.1, 98.9)
HPV 52 6-month PI	11 / 5,263	387 / 5,160	97.3% (95.5, 98.7)
HPV 58 6-month PI	12 / 5,297	225 / 5,284	94.8% (91.0, 97.1)

# Conclusioni efficacia verso l'HPV 31, 33, 45, 52, 58

- Efficacia di circa il **97% per gli endpoints clinici** (incluso il criterio primario)
- Efficacia maggiore del **90% dimostrata anche verso ogni tipo individualmente**

# Conclusioni

# In conclusione

- Elevata efficacia
- Ottima sicurezza
- *Effectiveness* dimostrata su CIN2+, infezioni prevalenti e condilomi
- Lunga durata della protezione nel tempo
- Elevato impatto su tutte le patologie HPV-correlate
- Disponibile nuova schedula vaccinale a 2 dosi (risparmio per un ampliamento delle coorti vaccinate)
- Profilo costo-efficacia favorevole
- Indicazioni per nuove strategie vaccinali con offerta gratuita (maschi e donne adulte)
- Nuovo vaccino 9-valente altamente immunogeno ed efficace



Il successo di una campagna di vaccinazione dipende non solo **dall'offerta gratuita di un vaccino,**

ma anche

dall'**accettazione della vaccinazione**  
da parte della popolazione target.

# Main determinant in HPV vaccination HCP active recommendation

**Table 4**

Predictors of HPV vaccination for all respondents (*N* = 530).

Variable	Odds ratio	95% CI	<i>p</i> -Value
Student status (yes versus no)	2.79	1.53–5.09	<0.01
Personal importance of vaccine (very important versus other)	7.69	4.22–14.01	<0.01
Physician discussion and recommendation (yes versus no)	93.50	39.10–223.60	<0.01





**Grazie per  
l'attenzione!!**



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**DSS**  
DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE DELLA SALUTE



Numero Verde



# Vaccini e Vaccinazioni

Numero Verde  
**800 56 18 56**

Attivo il lunedì dalle 10.00 alle 18.00

