



DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE
TORACICHE E VASCOLARI
Unità di Igiene e Sanità Pubblica



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Dal vaccino bivalente al 9-valente

(passando per il quadrivalente!)

Vincenzo Baldo

CONFLITTO DI INTERESSI

Io sottoscritto Vincenzo Baldo, in qualità di relatore al presente Convegno:

DICHIARO

che nell'ultimo biennio ho avuto i seguenti rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario:

- PFIZER VACCINI
- GSK VACCINI
- SANOFI PASTEUR MSD VACCINI
- SEQUIRIS

Il sottoscritto garantisce comunque che tali rapporti non pregiudicheranno la finalità formativa e l'obiettività della relazione

Vaccino anti-HPV: **contro il cancro**

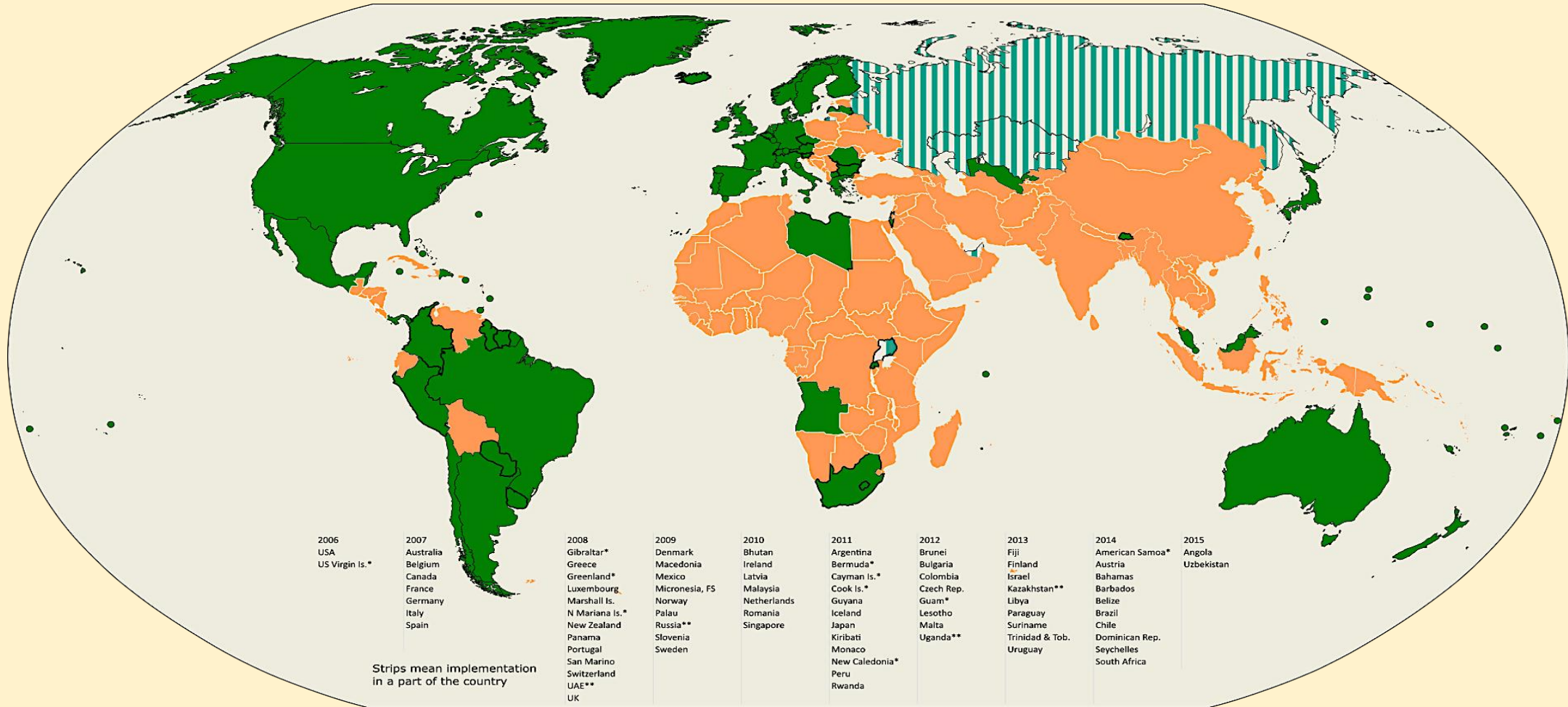
- **L'HPV**

- L'American Association for Cancer Research (AACR) lo indica come il secondo agente patogeno responsabile di cancro nel mondo
- L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) classifica dodici tipi di HPV delle mucose – tipo HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 – come agenti cancerogeni umani

- **I vaccini finora utilizzati:**

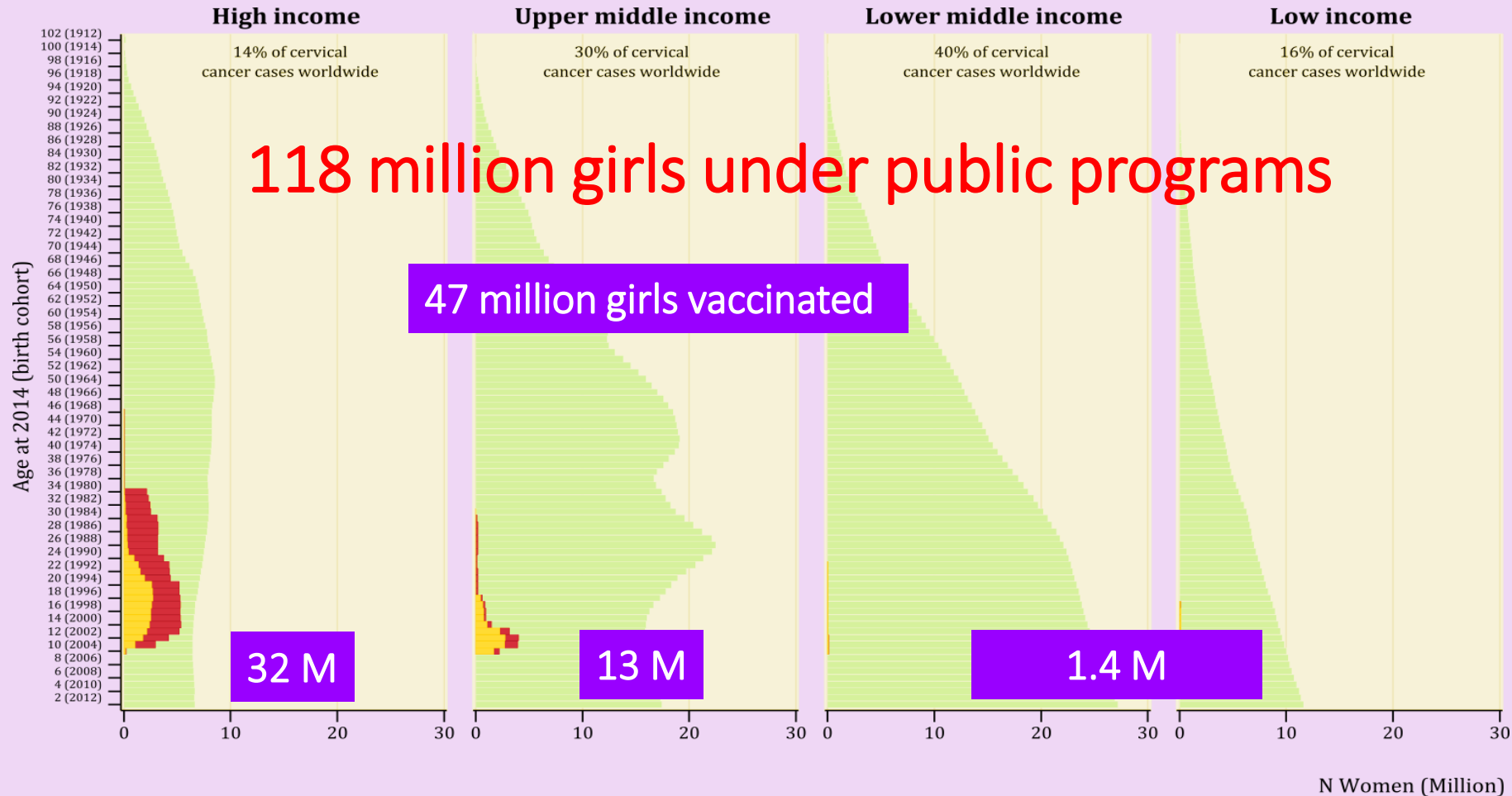
- proteggono direttamente solo verso due ceppi ad alto rischio oncogeno (16 e 18)
- solo uno dei due vaccini è in grado di proteggere anche verso i condilomi (6 e 11)

HPV vaccination programs to 2014/15



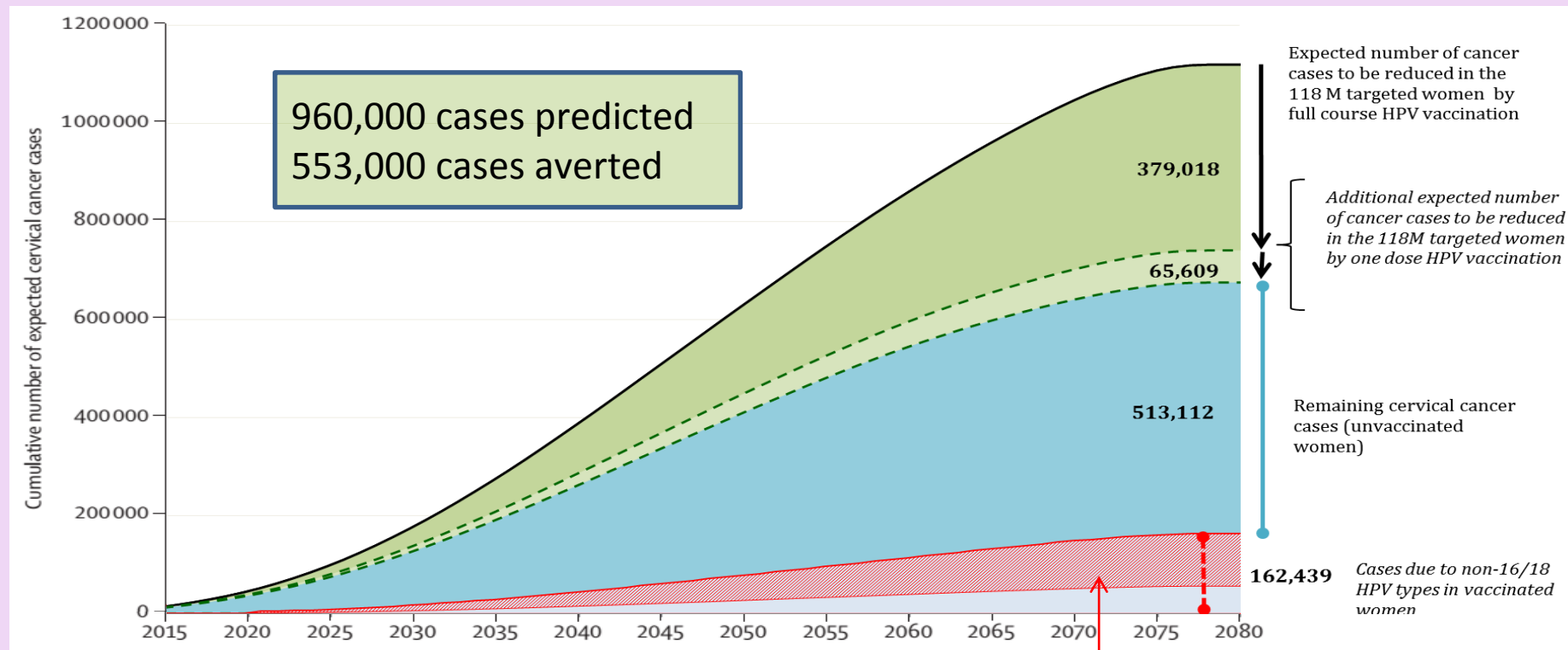
64 COUNTRIES, 4 REGIONAL & 12 TERRITORIES

“World Female pyramid” in accordo al reddito e alla vaccinazione anti-HPV (2014)





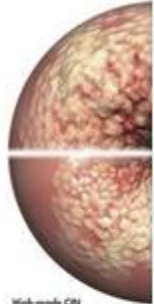





- Female Population
- Female population targeted by national HPV vaccination programs
- Estimation of the female population who have received the full course of HPV vaccination through national HPV vaccination programs

Estimated incident cervical cancer averted before age 75 years in 118 million women ever targeted by HPV vaccination programmes by the end of 2014



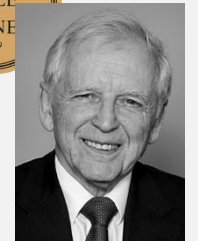
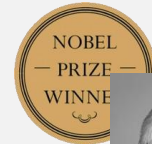
67% of non-16/18 cases, would be prevented by additional types included in the 9v vaccine

Un lungo percorso verso la scoperta della vaccinazione contro i virus HPV

	<p>1933 Richard Shope discovers a papillomavirus in the horns of cottontail rabbits (CRPV)</p>		<p>1937 Dr Shope observes that rabbits that overcome CRPV are immune to re-infection</p>	 <small>High-grade CIN</small>	<p>1977 Dr Harald zur Hansen links HPV to human cervical cancer</p>		<p>2006 A vaccine against HPV-16 and 18 is made available to the public</p>
	<p>1935 Dr Rous describes the progression of papilloma warts into cancer</p>		<p>1966 Dr Rous is awarded the Nobel Prize for his work on the causes and treatment of tumours in the chicken</p>		<p>1995 WHO declares HPV-16 and HPV-18 cancerous</p>		<p>2008 Harald zur Hansen receives a Nobel Prize for his work on HPV</p>



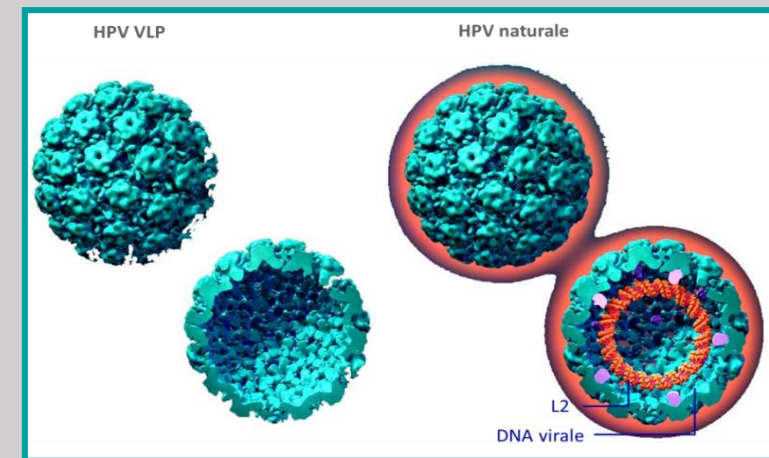
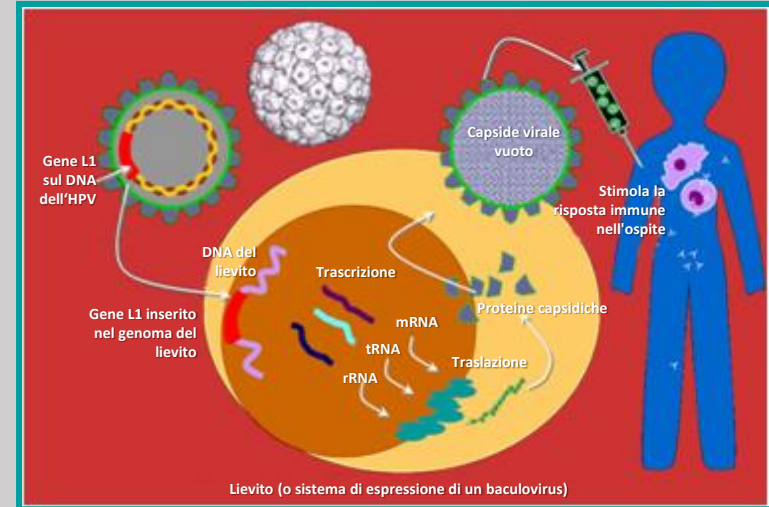
Peyton Rous



Harald zur Hansen

Come è costituito il vaccino anti HPV

- Importanza della proteina L1
- Immunogenicità dimostrata (umorale e cellulo-mediata)
- Produzione attraverso ingegneria genetica con la tecnica del DNA ricombinante
- Assemblaggio in virus like particle (VLP)



Vaccini contro l'HPV

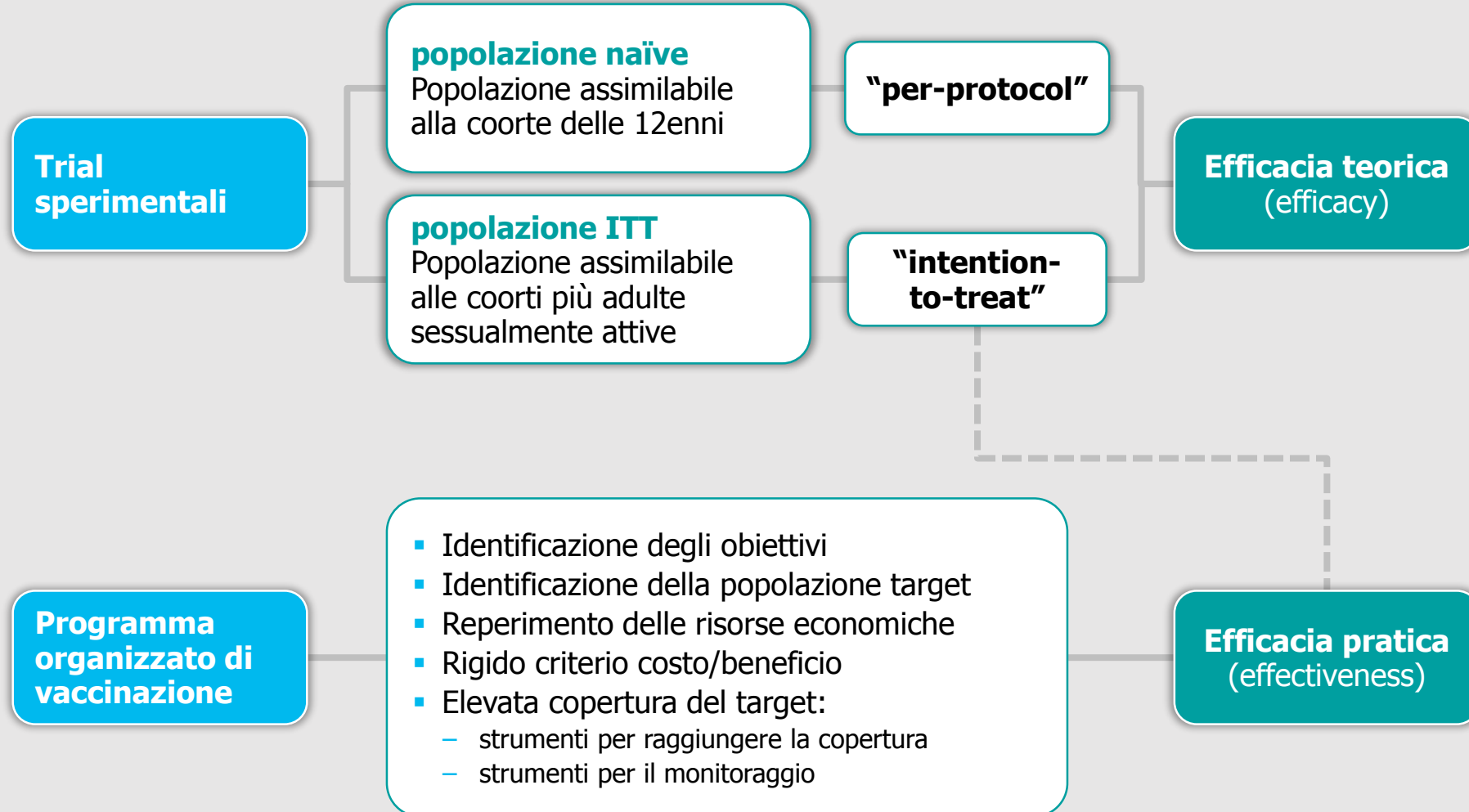
- **HPV-2 (bivalente)**

- Tipi 16 e 18
- La proteina L1 è espressa, mediante la metodica DNA ricombinante, da un vettore baculovirus
- Adjuvante AS04
- Via intramuscolare in quantità di 0,5 ml

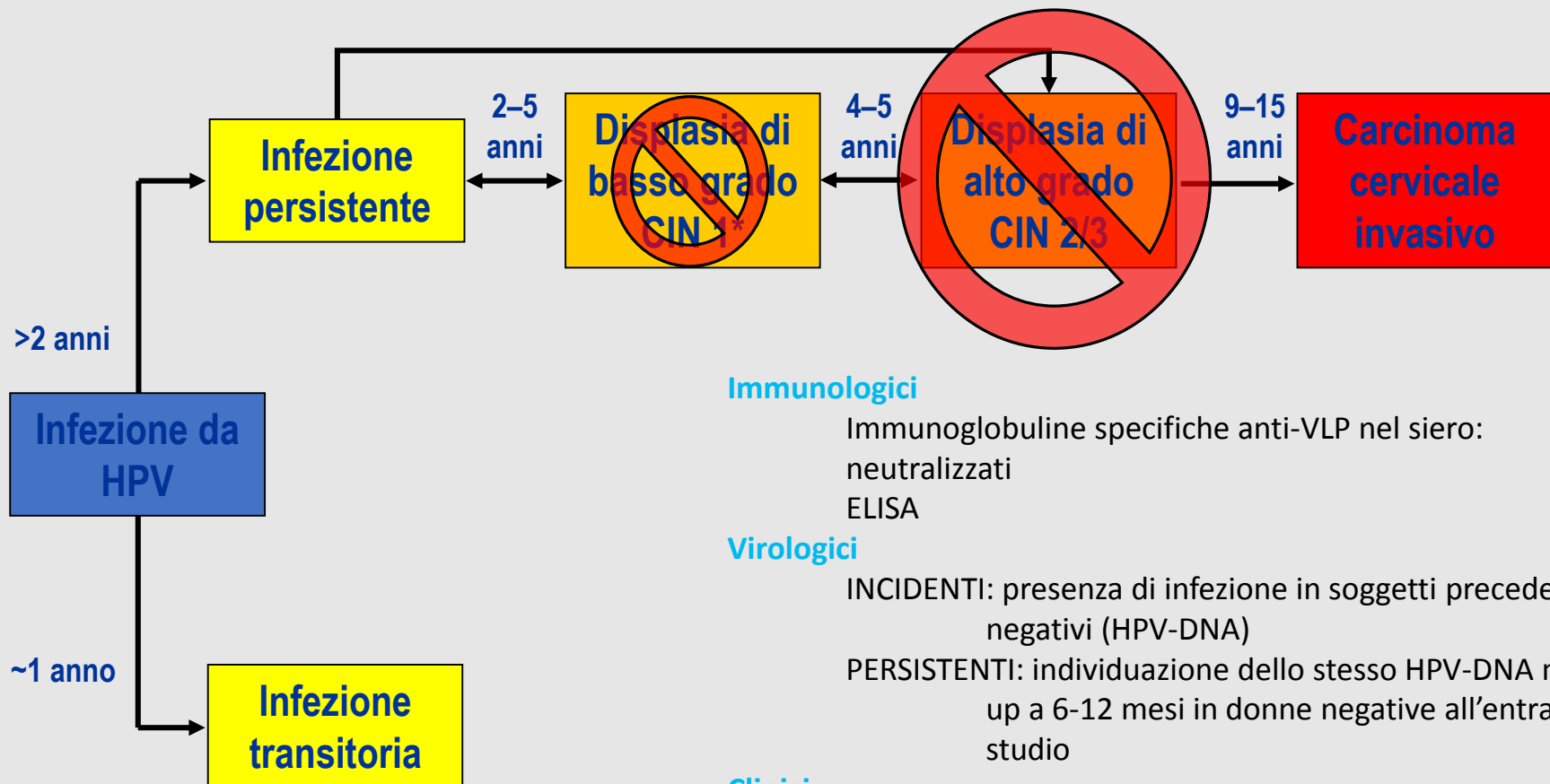
- **HPV-4 (quadrivalente)**

- Tipi 6, 11, 16 e 18
- La proteina L1 è espressa, mediante la metodica DNA ricombinante, da *Saccharomyces cerevisiae*, adjuvato con alluminio idrossido solfato amorfo
- Via intramuscolare in quantità di 0,5 ml

Definizioni delle popolazioni studiate ed efficacia



End-point per la valutazione dell'efficacia



Immunologici

Immunoglobuline specifiche anti-VLP nel siero:
neutralizzati
ELISA

Virologici

INCIDENTI: presenza di infezione in soggetti precedentemente negativi (HPV-DNA)
PERSISTENTI: individuazione dello stesso HPV-DNA nel follow-up a 6-12 mesi in donne negative all'entrata nello studio

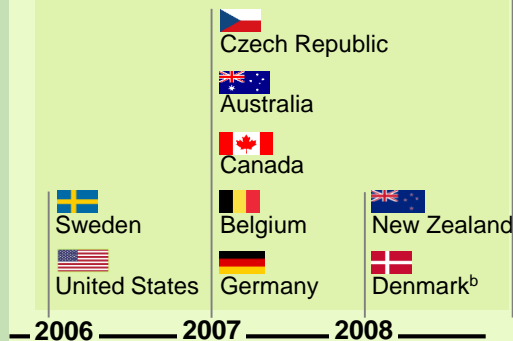
Clinici

CIN: neoplasie intraepiteliali cervicali
AIS: adenocarcinoma in situ
VIN-VaIN: neoplasie vulvari e vaginali intraepiteliali
Verruche genitali

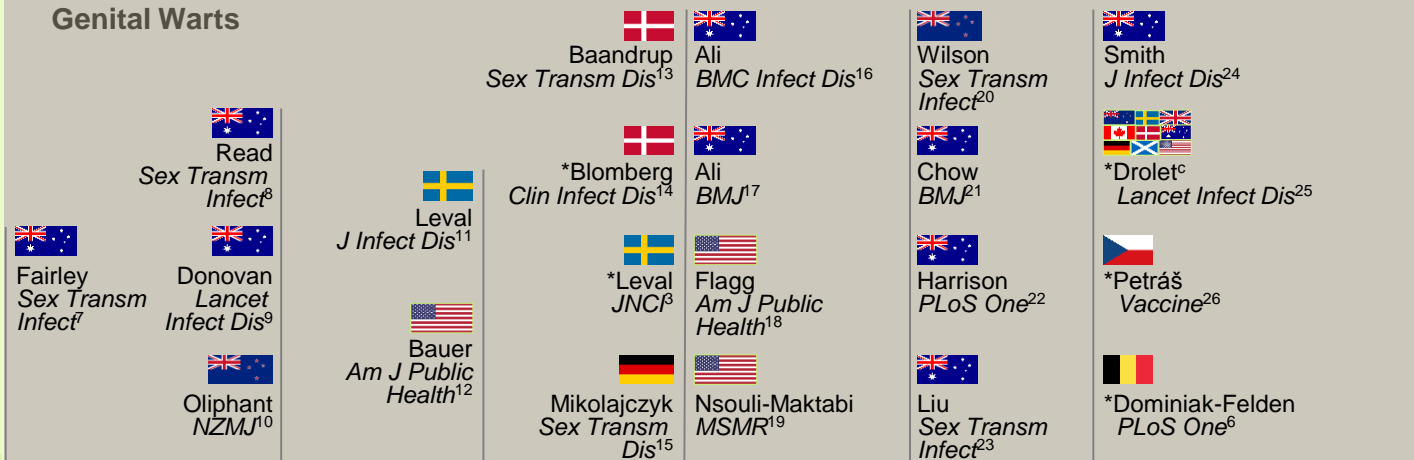
Effectiveness e Impact del vaccino HPV dimostrato in molte pubblicazioni

Within a few years of vaccination introduction, data from various countries have shown positive outcomes of HPV vaccination on HPV-associated disease and infection

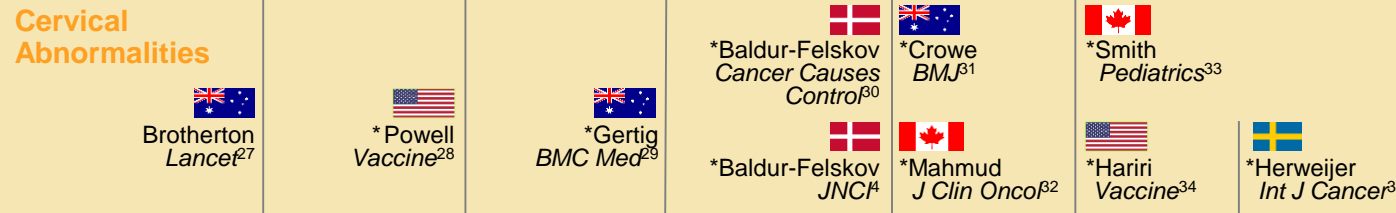
Introduction of 4vHPV vaccine¹⁻⁶



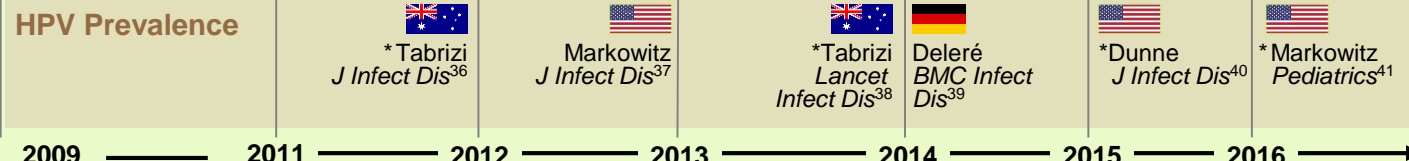
Genital Warts



Cervical Abnormalities



HPV Prevalence

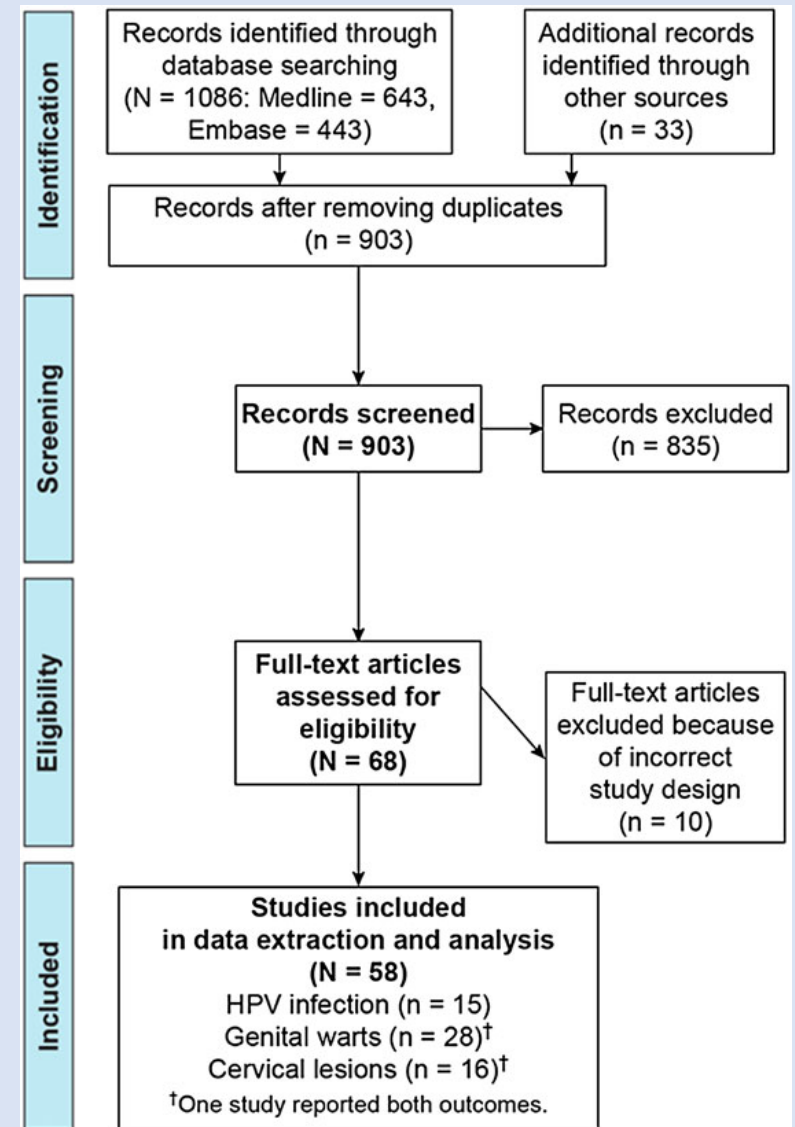
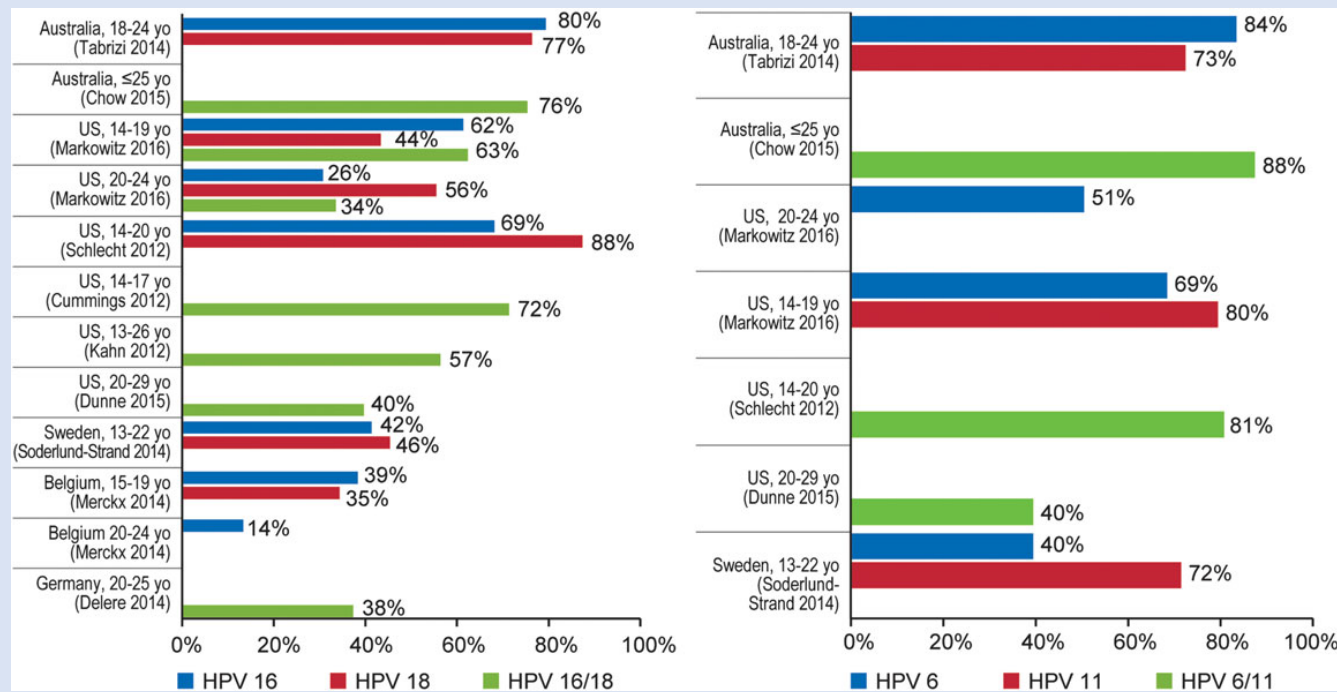


*Study links effectiveness data to vaccination status. ^aIncludes reports published in the peer-reviewed scientific literature, and does not encompass reports at scientific conferences. ^bBeginning on February 1, 2016 the childhood vaccination program switched to the 2vHPV vaccine. ^cMeta-analysis of data from 20 studies in 9 countries (United States, Australia, England, Scotland, New Zealand, Sweden, Denmark, Canada, and Germany), including both 4vHPV vaccine and 2vHPV vaccine.²⁵

Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience

Suzanne M. Garland,¹ Susanne K. Kjaer,² Nubia Muñoz,³ Stan L. Block,⁴ Darron R. Brown,⁵ Mark J. DiNubile,⁶ Brianna R. Lindsay,⁶ Barbara J. Kuter,⁶ Gonzalo Perez,^{6,7} Geraldine Dominiak-Felden,⁸ Alfred J. Saah,⁶ Rosybel Drury,⁸ Rituparna Das,⁶ and Christine Velicer⁶

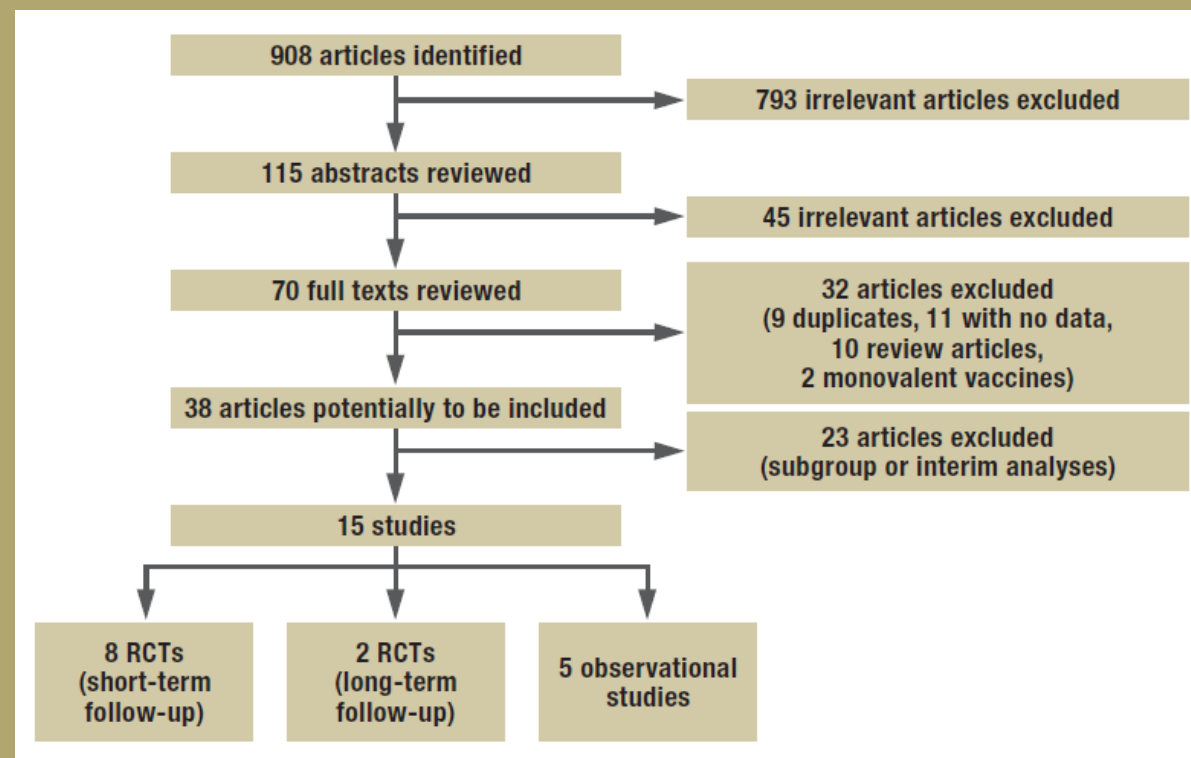
Percentage reduction of HPV infection



Vaccinazione: *Efficacy* e durata della protezione contro l'HPV

Systematic review inclusion criteria (PICO question)

Population	<ul style="list-style-type: none">– Girls or women aged 9 to 26– Negative for HPV 16 or HPV 18 or not yet sexually active
Intervention	<ul style="list-style-type: none">– Vaccination with an authorized HPV vaccine– Vaccination according to the schedule 0–1(–2)–6 months (or similar), with no booster vaccination after the end of initial immunization
Control	<ul style="list-style-type: none">– Placebo or no HPV vaccine or a vaccine other than HPV
Outcome	<ul style="list-style-type: none">– Infection with high-risk HPV type (DNA detection)– Persistent (≥ 6 months*) infection with high-risk HPV type (DNA detection)– Grade 2 or above cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2+)– Grade 3 or above cervical intraepithelial neoplasia (CIN 3+)

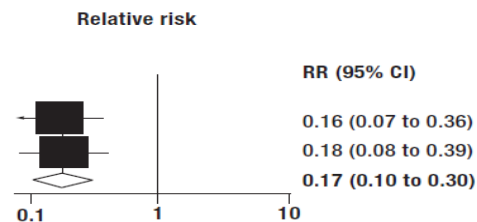


Forest plots for follow-up <5 years (RCTs)

A) Outcome: incident infections

Study	Vaccinated		Not vaccinated	
	Cases	Total	Cases	Total
Harper et al. (19)	7	560	42	553
Konno et al. (24)	7	408	39	406

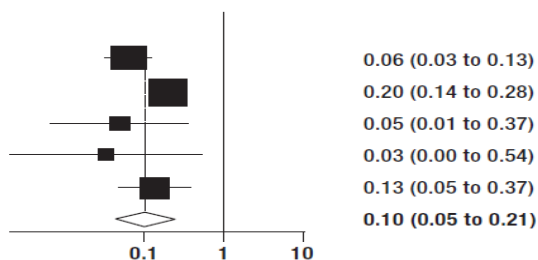
Heterogeneity $I^2 = 0\%$ Fixed-effects model



B) Outcome: persistent infections

Study	Vaccinated		Not vaccinated	
	Cases	Total	Cases	Total
Herrero et al. (23)	9	2635	143	2677
Paavonen et al. (25)	38	6344	193	6402
Harper et al. (19)	1	560	20	553
Konno et al. (24)	0	387	15	392
Villa et al. (27)	4	276	30	275

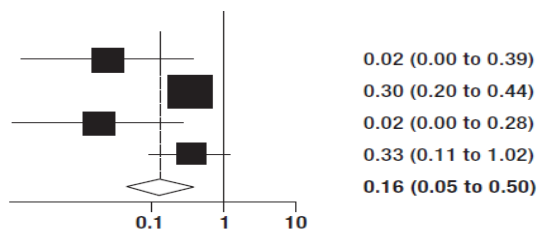
Heterogeneity $I^2 = 66\%$ Random-effects model



C) Outcome: CIN 2+ lesions

Study	Vaccinated		Not vaccinated	
	Cases	Total	Cases	Total
Garland et al. (21)	0	2241	21	2258
Paavonen et al. (26)	33	5449	110	5436
FUTURE II (22)	0	5305	28	5260
Konno et al. (24)	4	460	12	458

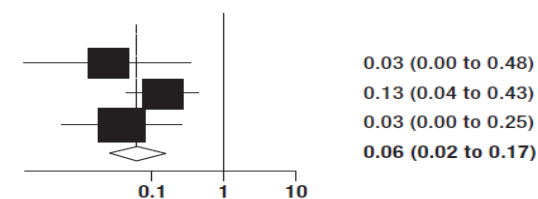
Heterogeneity $I^2 = 65\%$ Random-effects model



D) Outcome: CIN 3+ lesions

Study	Vaccinated		Not vaccinated	
	Cases	Total	Cases	Total
Garland et al. (21)	0	2241	17	2258
Paavonen et al. (26)	3	5449	23	5436
FUTURE II (22)	1	5305	29	5260

Heterogeneity $I^2 = 1\%$ Fixed-effects model

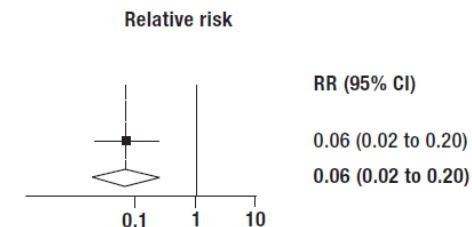


Forest plots for follow-up ≥5 years (RCTs)

A) Outcome: incident infections

Study	Vaccinated		Not vaccinated	
	Cases	Total	Cases	Total
De Carvalho et al. (20)	3	193	43	175

Fixed-effects model

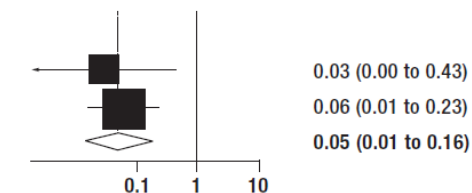


B) Outcome: persistent infections

Study	Vaccinated		Not vaccinated	
	Cases	Total	Cases	Total
De Carvalho et al. (20)	0	193	17	175
Villa et al. (28)	2	114	39	127

Heterogeneity $I^2 = 0\%$

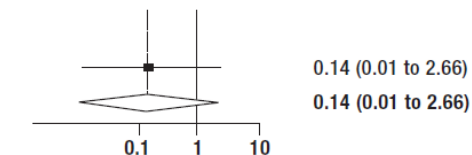
Fixed-effects model



C) Outcome: CIN 2+ lesions

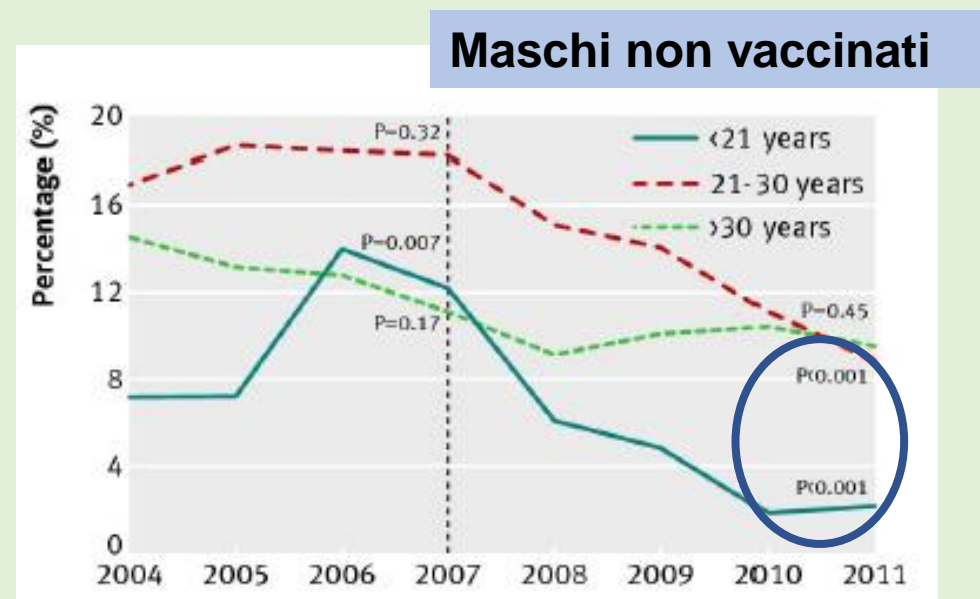
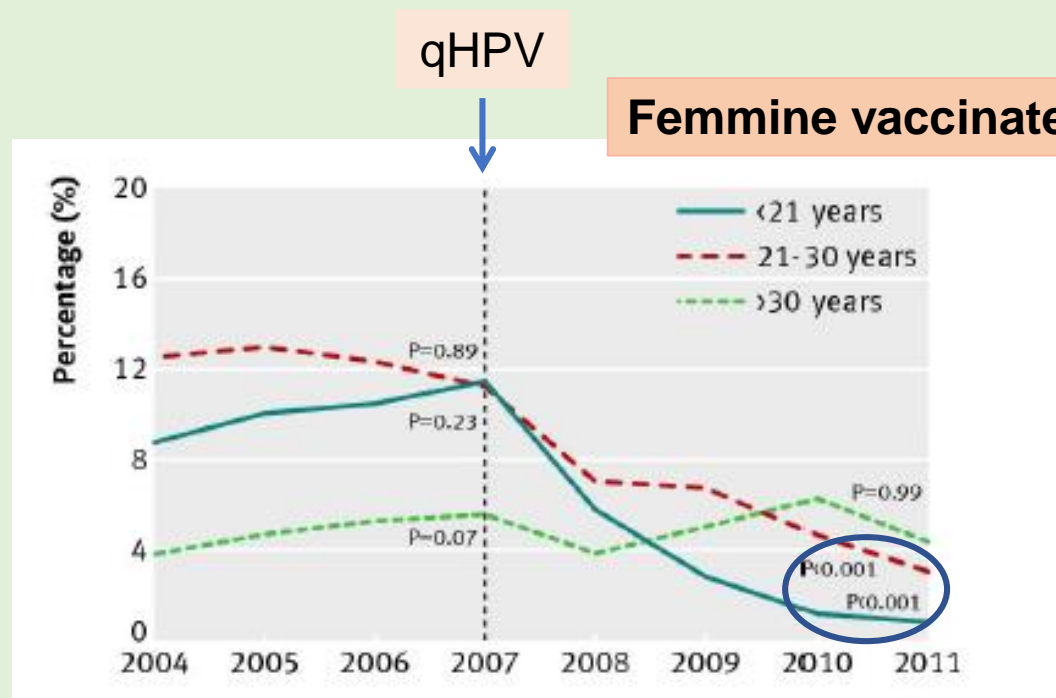
Study	Vaccinated		Not vaccinated	
	Cases	Total	Cases	Total
De Carvalho et al. (20)	0	219	3	212

Fixed-effects model



Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data

Studio degli andamenti delle prime diagnosi di condilomatosi ano-genitale in Australia mediante dati di Sorveglianza Nazionale. Dati aggregati da 8 Centri IST dal 2004 al 2011.



Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis



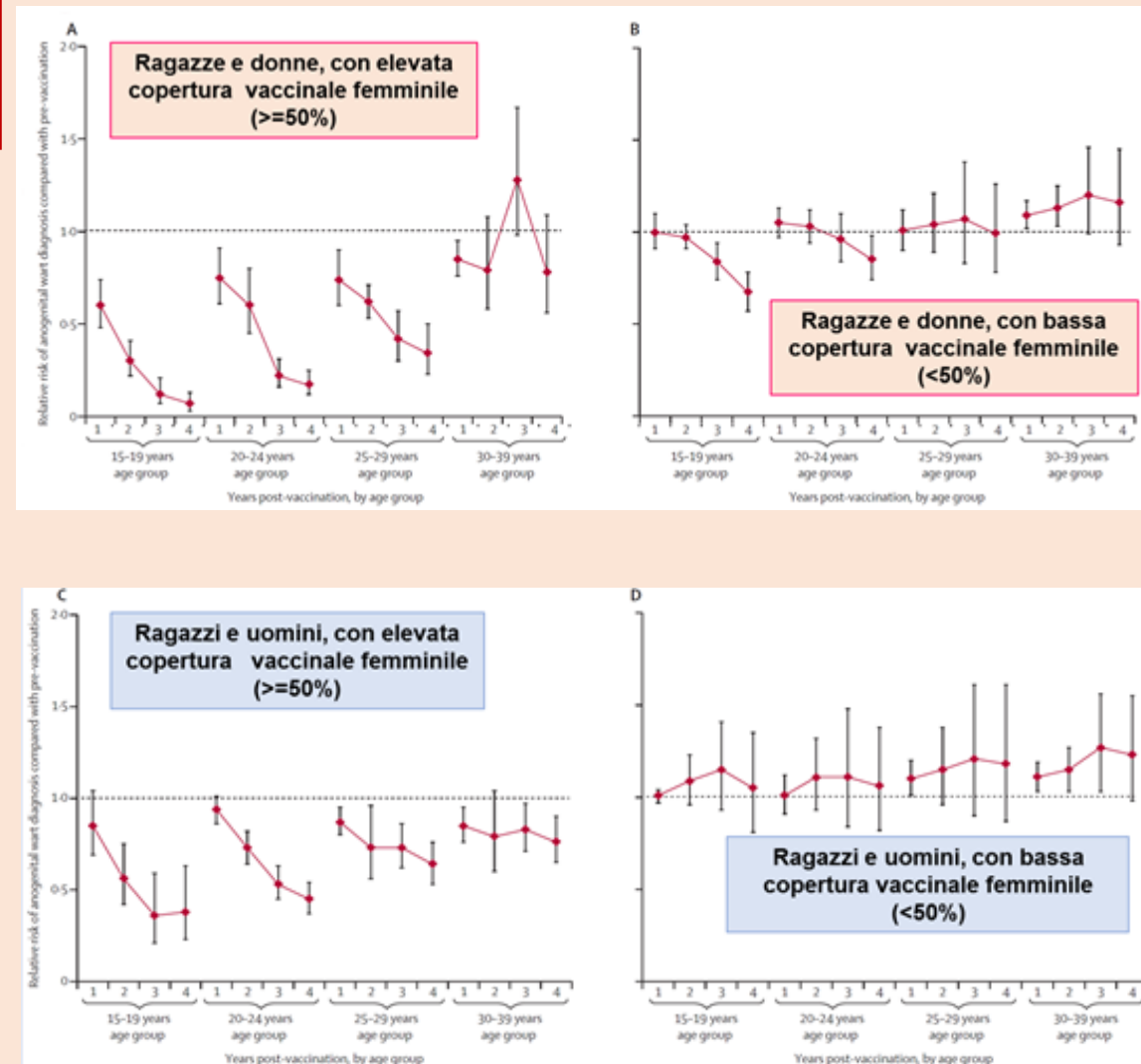
Meta-analisi su 20 studi condotti in 9 paesi occidentali con 140 milioni di anni/persona di follow-up

Risultati valutati nei 4 anni successivi alla vaccinazione di sole adolescenti:

- significativa riduzione delle infezioni da HPV16 e 18 (-68%)
- significativa riduzione condilomatosi ano-genitale nelle adolescenti 13-19 aa.,
- indicazioni di cross protezione per HPV 31,33, e 45 (-28%).
- significativa riduzione condilomatosi nei maschi under 20 (-33%) e in donne 20-39 (-32%).

Ma solo con coperture dei programmi vaccinali $\geq 50\%$

Negli altri studi (<50%) solo riduzione HPV16 e 18 (-50%) e GW (-14%) nelle adolescenti <20 anni (no Herd Effects)

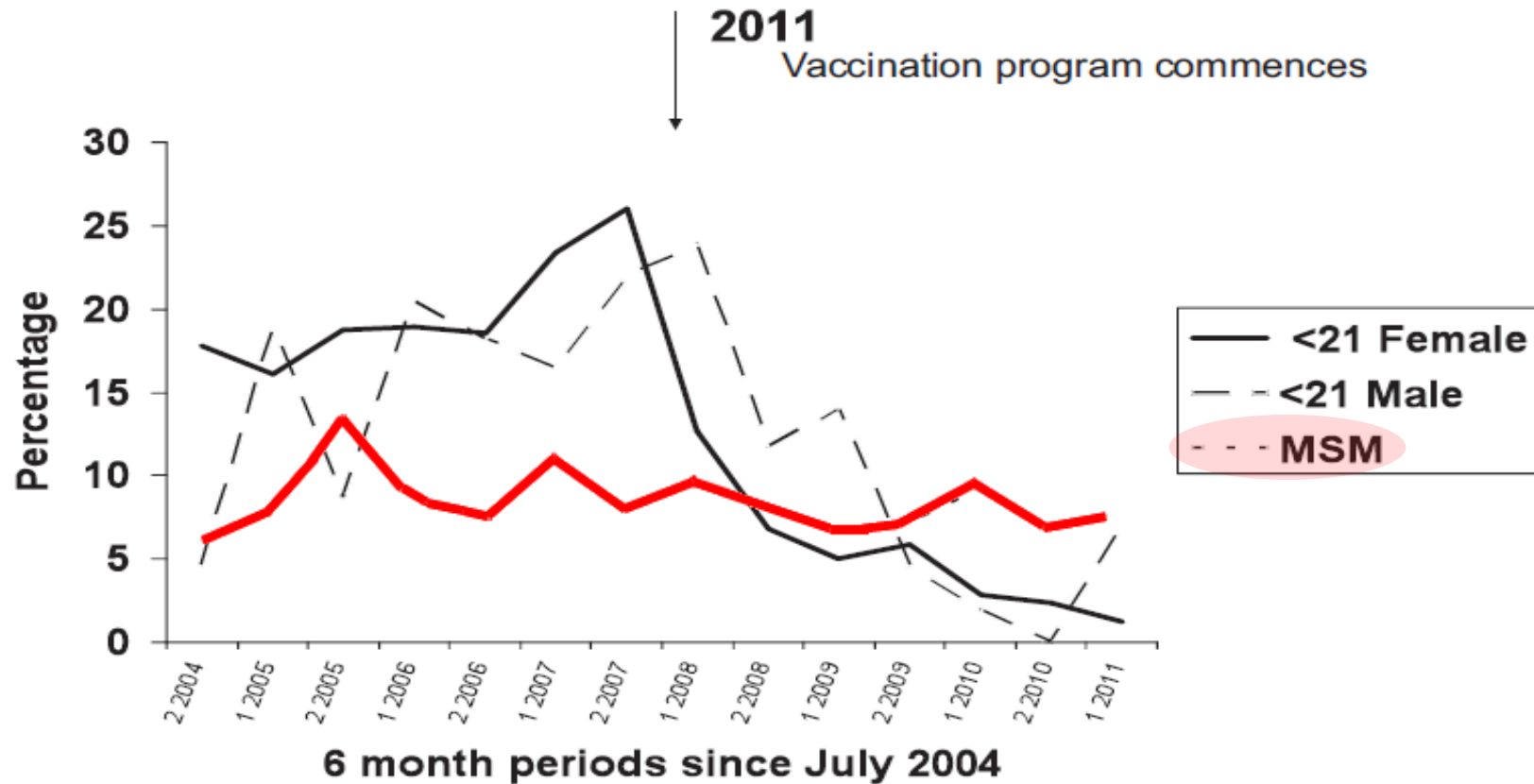


The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme

Tim R H Read,¹ Jane S Hocking,² Marcus Y Chen,¹ Basil Donovan,³
Catriona S Bradshaw,⁴ Christopher K Fairley¹

Presentations with warts in men and women <21 years, and MSM all ages, July 2004 to end June

Maschi non vaccinati!





RESEARCH ARTICLE

Evaluating the Early Benefit of Quadrivalent HPV Vaccine on Genital Warts in Belgium: A Cohort Study

Geraldine Dominiak-Felden¹*, Corrado Gobbo², François Simondon

PlosOne
2015;6.

Studi che riportano dati di riduzione dell'incidenza di condilomi genitali in maschi



INVESTIGATIVE REPORT

Acta Derm Venereol 2014;94:288-292

A Reduced National Incidence of Anogenital Warts in Young Danish Men and Women after Introduction of a National Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination Programme for Young Women – An Ecological Study



ORIGINAL ARTICLE

Sex Transm Infect 2014;0:1–6.

Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme

Eric P F Chow,^{1,2} Tim R H Read,^{1,2} Rebecca Wigan,¹ Basil Donovan,^{3,4} Marcus Y Chen,^{1,2} Catriona S Bradshaw,^{1,2} Christopher K Fairley^{1,2}



Incidence of Genital Warts in Sweden Before and After Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Availability

JID, 18 July 2012

Amy Leval,¹ Eva Herweijer,^{1,2} Lisen Amheim-Dahlström,¹ Hasse Walum,¹ Emma Frans,¹ Pär Sparén,¹ and Julia F. Simard³

Dieci anni di vaccinazione anti-HPV: la situazione in Italia

Tempi di avvio dell'offerta vaccinale nelle Regioni (target primario)

2007

2008

gennaio 2007					febbraio 2007					marzo 2007				
l	m	g	v	s	l	m	g	v	s	l	m	g	v	s
25	26	27	28	29	1	2	3	4		1	2	3	4	
1	2	3	4	5	5	6	7	8	9	5	6	7	8	9
8	9	10	11	12	12	13	14	15	16	12	13	14	15	16
15	16	17	18	19	19	20	21	22	23	19	20	21	22	23
22	23	24	25	26	26	27	28			26	27	28	29	30
29	30	31								26	27	28	29	30
29	30	31								26	27	28	29	30
aprile 2007					maggio 2007					giugno 2007				
l	m	g	v	s	l	m	g	v	s	l	m	g	v	s
				1	1	2	3	4	5					1
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29	30	31		25	26	27	28	29
30										25	26	27	28	29
30										25	26	27	28	29
luglio 2007					agosto 2007					settembre 2007				
l	m	g	v	s	l	m	g	v	s	l	m	g	v	s
				1	1	2	3	4	5					1
2	3	4	5	6	6	7	8	9	10	3	4	5	6	7
9	10	11	12	13	13	14	15	16	17	10	11	12	13	14
16	17	18	19	20	20	21	22	23	24	17	18	19	20	21
23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	24	25	26	27	28
30	31									24	25	26	27	28
30	31									24	25	26	27	28
ottobre 2007					novembre 2007					dicembre 2007				
l	m	g	v	s	l	m	g	v	s	l	m	g	v	s
1	2	3	4	5					1					1
8	9	10	11	12	5	6	7	8	9	3	4	5	6	7
15	16	17	18	19	12	13	14	15	16	10	11	12	13	14
22	23	24	25	26	19	20	21	22	23	17	18	19	20	21
29	30	31			26	27	28	29	30	24	25	26	27	28
29	30	31			26	27	28	29	30	24	25	26	27	28
29	30	31			26	27	28	29	30	24	25	26	27	28

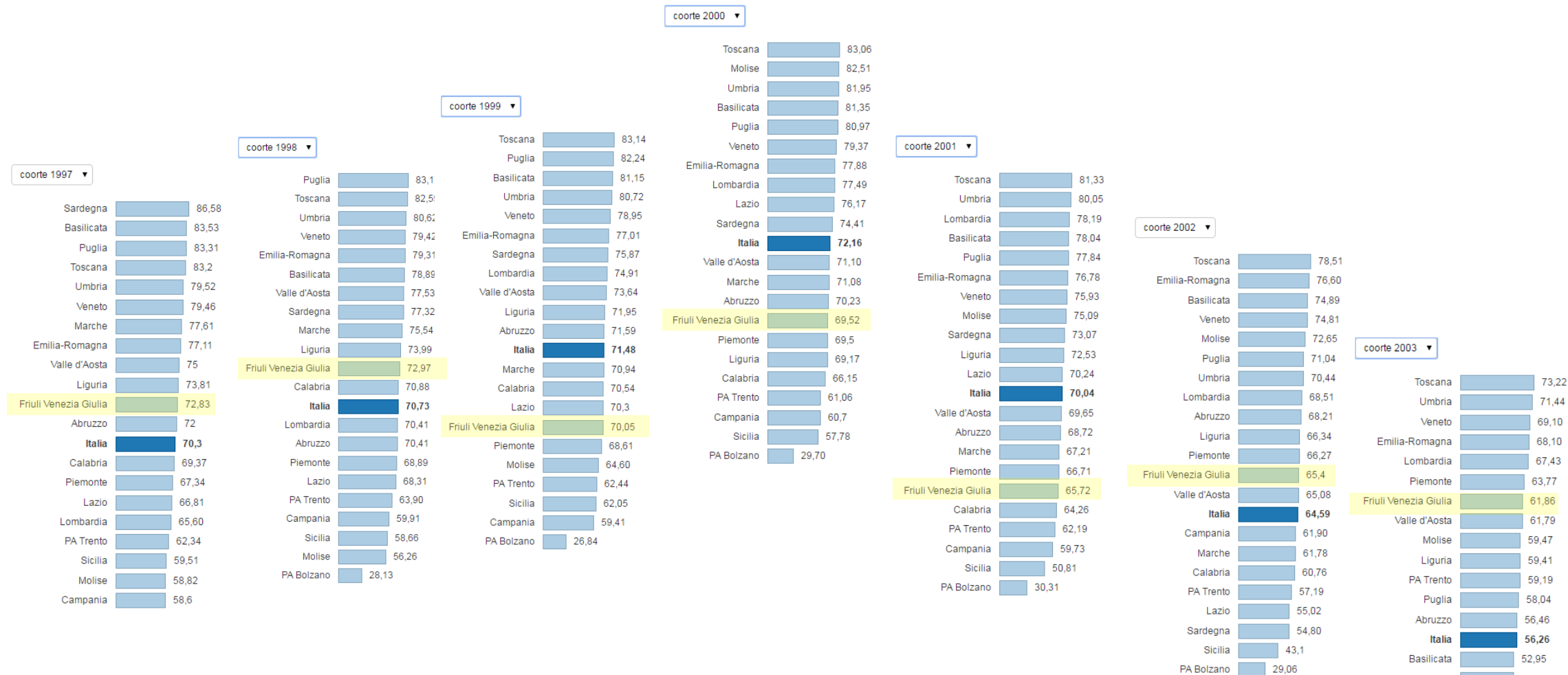
gennaio 2008					febbraio 2008					marzo 2008				
l	m	g	v	s	l	m	g	v	s	l	m	g	v	s
31	1	2	3	4					1					1
7	8	9	10	11	4	5	6	7	8	11	12	13	14	15
14	15	16	17	18	11	12	13	14	15	18	19	20	21	22
21	22	23	24	25	18	19	20	21	22	25	26	27	28	29
28	29	30	31		25	26	27	28	29	25	26	27	28	29
28	29	30	31		25	26	27	28	29	25	26	27	28	29
28	29	30	31		25	26	27	28	29	25	26	27	28	29
aprile 2008					maggio 2008					giugno 2008				
l	m	g	v	s	l	m	g	v	s	l	m	g	v	s
				1					1					1
7	8	9	10	11	5	6	7	8	9	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	12	13	14	15	16	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	19	20	21	22	23	23	24	25	26	27
28	29	30			26	27	28	29	30	30				
28	29	30			26	27	28	29	30	30				
28	29	30			26	27	28	29	30	30				
luglio 2008					agosto 2008					settembre 2008				
l	m	g	v	s	l	m	g	v	s	l	m	g	v	s
				1					1					1
7	8	9	10	11	4	5	6	7	8	8	9	10	11	12
14	15	16	17	18	11	12	13	14	15	15	16	17	18	19
21	22	23	24	25	18	19	20	21	22	22	23	24	25	26
28	29	30	31		25	26	27	28	29	29	30	31		
28	29	30	31		25	26	27	28	29	29	30	31		
28	29	30	31		25	26	27	28	29	29	30	31		
ottobre 2008					novembre 2008					dicembre 2008				
l	m	g	v	s	l	m	g	v	s	l	m	g	v	s
				1					1					1
3	4	5	6	7	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10	11	12	13	14	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
17	18	19	20	21	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
24	25	26	27	28	24	25	26	27	28	29	30	31		
24	25	26	27	28	24	25	26	27	28	29	30	31		
24	25	26	27	28	24	25	26	27	28	29	30	31		



* con recupero dei sei mesi precedenti

Offerta variegata

Regione	Offerta gratuita attiva	Il diritto alla gratuità è mantenuto? Se sì, fino a quale età (anni compiuti)?	Coorti con pagamento agevolato (anno in corso)	Vaccino offerto
Valle d'Aosta	12 e 16°	Sì, fino a 16 anni	Dal 17°	Bivalente
Piemonte	12 e 16° (dal 2014 solo 12° anno per unione delle 2 coorti)	Sì (illimitato nel tempo)	No	Bivalente
Liguria	12 e 16° (dal 2010)	Sì (illimitato nel tempo)	F: 17-45°; M: 12-26°	Bivalente; quadrivalente nel maschio
Lombardia	12°	Sì, fino a 15 anni	Fino al 26° (dal 2010)	Bivalente
PA Trento	12 e 15° (dal 2012)	Sì, fino a 16 anni	13-25°	Bivalente
PA Bolzano	12°	No	13-25°	Quadrivalente
Veneto	12°	Sì, fino a 25 anni	14-25°	Quadrivalente
Friuli Venezia Giulia	12 e 15°	Sì, fino a 18 anni	16-17°	Quadrivalente (dal 2011)
Emilia Romagna	12° HIV-positivi (F fino a 45 anni, M fino a 26 anni)	Sì, fino a 18 anni	F: fino a 45 anni; M: fino a 26 anni	Quadrivalente (dal 12/2012)
Toscana	12 e 16° (dal 2009)	Sì, fino a 17 anni compiuti	Dal 19°	Bivalente
Marche	12 e 18° (dal 2009)	Sì, fino a 25 anni	18-26°	Bivalente
Umbria	12°	Sì	13-25°	Bivalente
Lazio	12°	Sì, fino a 18 anni	Dal 13°	Quadrivalente
Abruzzo	12°	Sì	13-45°	Quadrivalente
Molise	12°	Sì, fino a 16 anni	F: 17-45°; M: 11-26°	Quadrivalente
Campania	12°	Sì, fino a 18 anni	No	Quadrivalente
Basilicata	12, 15, 18 e 25°	Sì, per 2-3 anni	Classi intermedie	Quadrivalente
Puglia	12° e 18° (dal 2010)	Sì, fino a 25 anni	Classi intermedie e fino a 25 anni	Entrambi
Calabria	12°	Sì	14-25° (ASP Reggio Calabria)	Bivalente
Sicilia	12°	Sì, fino a 25 anni	F: 13-45°; M: 11-26°	Quadrivalente
Sardegna	12°	Sì, fino a 18 anni	13-25°	Bivalente



Copertura vaccinale in Italia

Percentuale vaccinate con ciclo completo

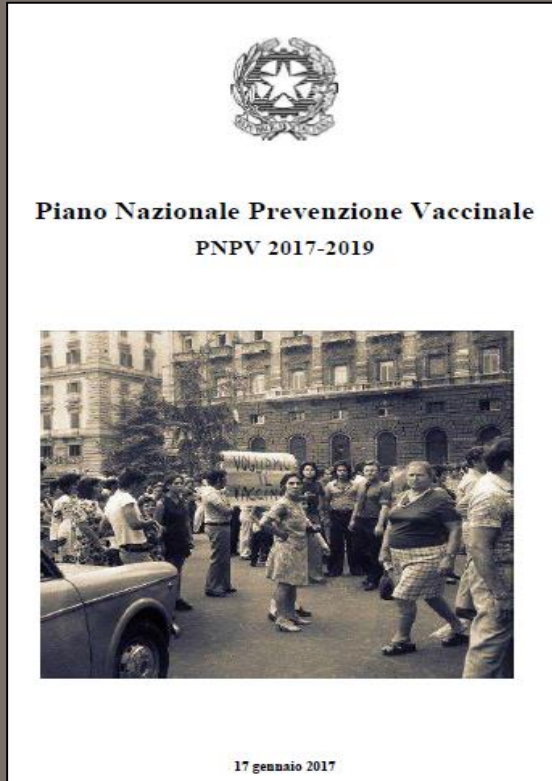
Target primario della vaccinazione: offerta attiva e gratuita nel 12° anno di vita

*tutti i dati sono aggiornati al 31/12/2015 (solo femmine) - fonte ministero della Salute

PNPV 2017-2019

Vaccinazione HPV:

«...Sulla base delle nuove e importanti evidenze scientifiche, la sanità pubblica oggi si pone come obiettivo l'immunizzazione di adolescenti di **entrambi i sessi**, per la massima protezione da tutte le patologie HPV correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione.»

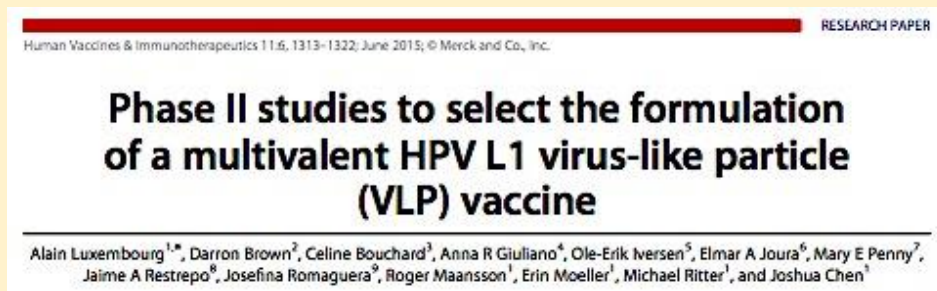




Vaccino anti-HPV 9 valente: un lungo percorso di sviluppo

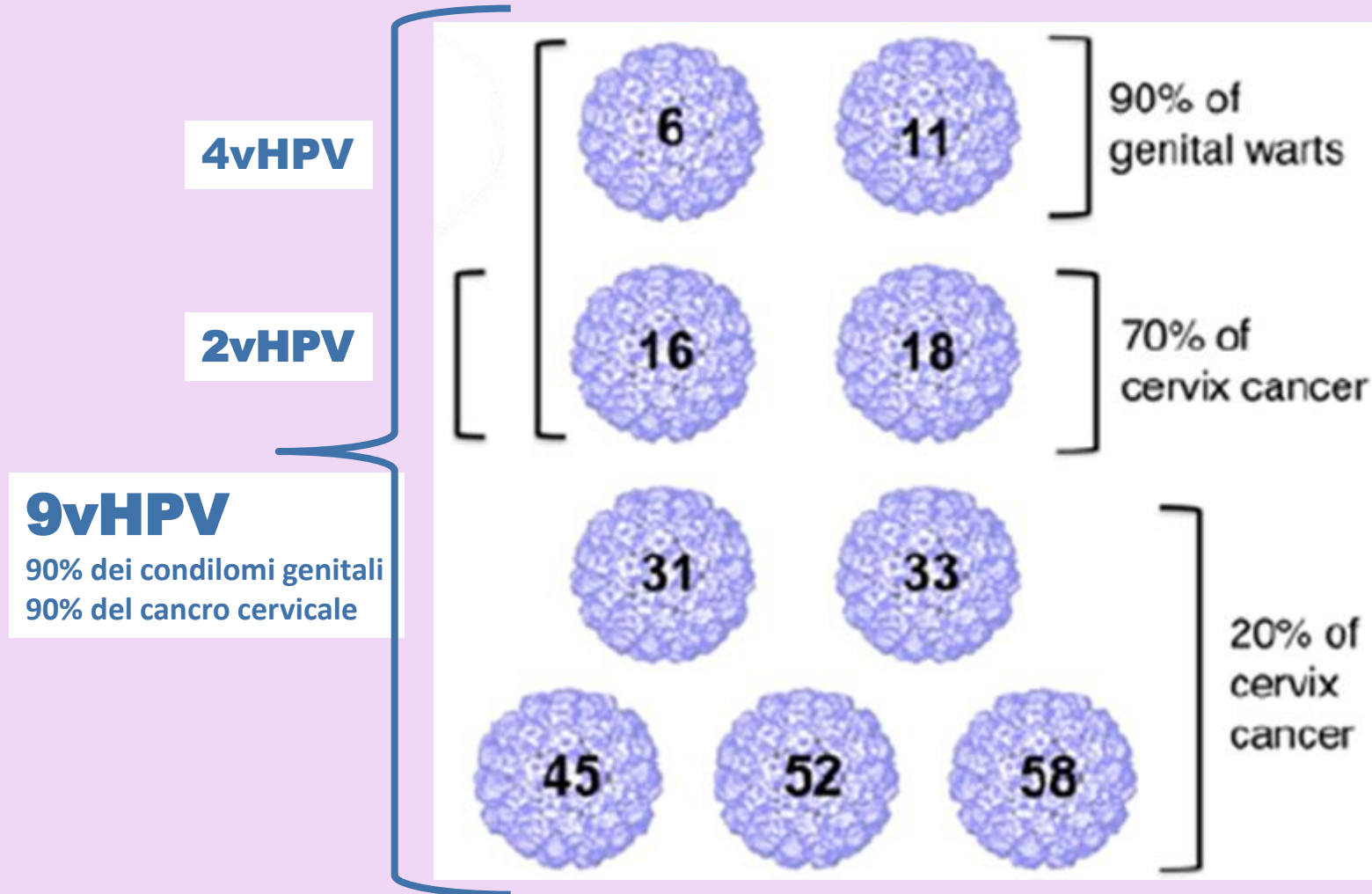


- **A partire dal 2007:**
 - numerose prove prima di predisporre lo studio di fase II di sviluppo del vaccino 9-valente
- **sono stati diversi i vaccini e le formulazioni saggiate:**
 - **8-valente** (6,11,16,18,31,45,52) in tre formulazioni, alta, media e bassa, (n. 680)
 - **9- valente** in tre formulazioni, alta, media e bassa, (n. 1242)
 - **4-valente + un 5-valente in concomitanza** (n. 623)



Based on the totality of the results, the middle dose formulation of the 9vHPV vaccine was selected for Phase III evaluation.

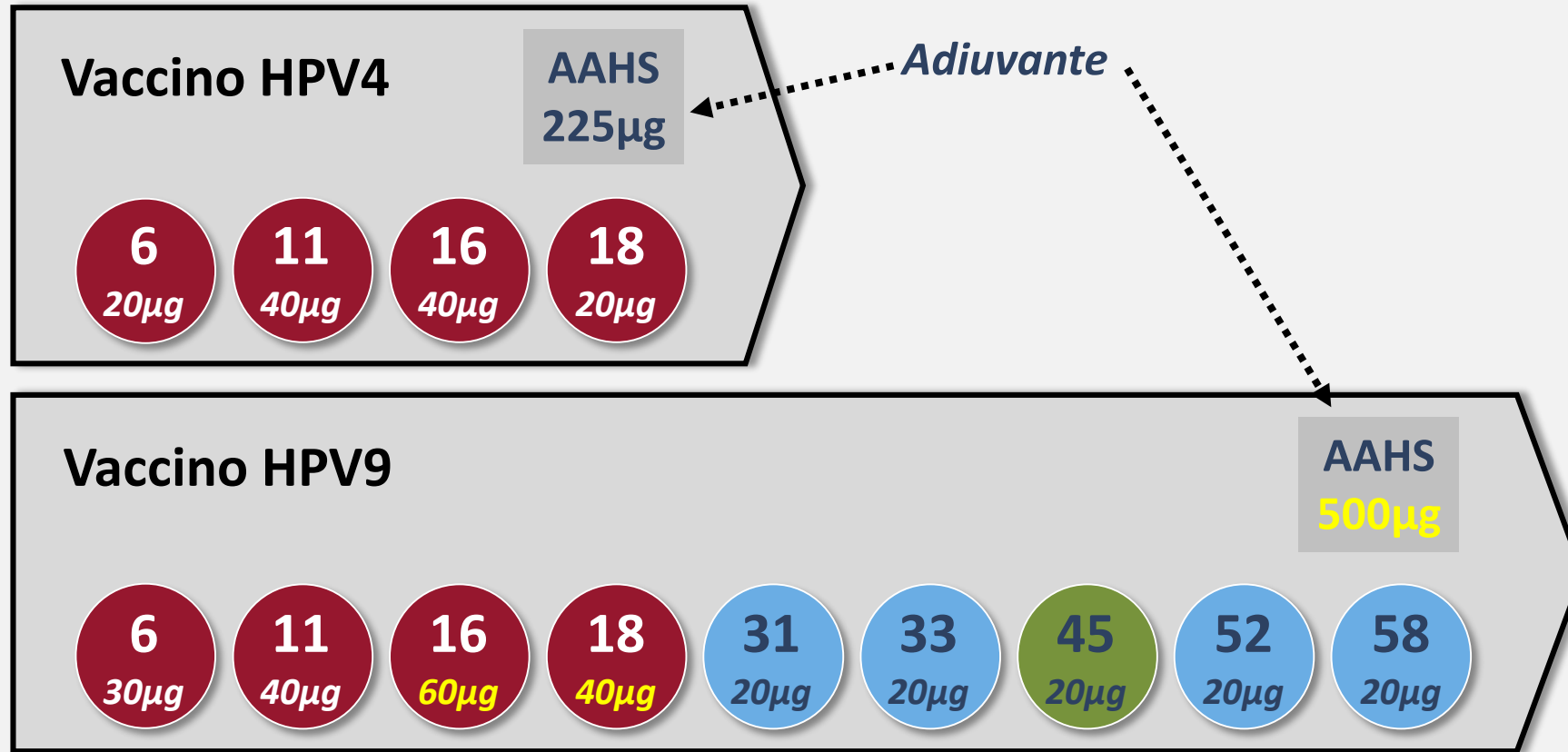
Sviluppo del Vaccino HPV VLP L1



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

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV 18	HPV 18	HPV 40	HPV 18	HPV 18	HPV 33
3	HPV 33	HPV 33	HPV 6/11	HPV 6/11	HPV 33	HPV 35
4	HPV 45	HPV 6/11	HPV 31	HPV 22	HPV 31	HPV 18
5	HPV 31	HPV 45	HPV 33	HPV 74	HPV 6/11	HPV 26
6	HPV 58	HPV 52	HPV 18	HPV 31	HPV 45	HPV 45
7	HPV 52	HPV 51	HPV 58	HPV 45		HPV 52

Vaccino 9-valente – composizione



AAHS = Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate

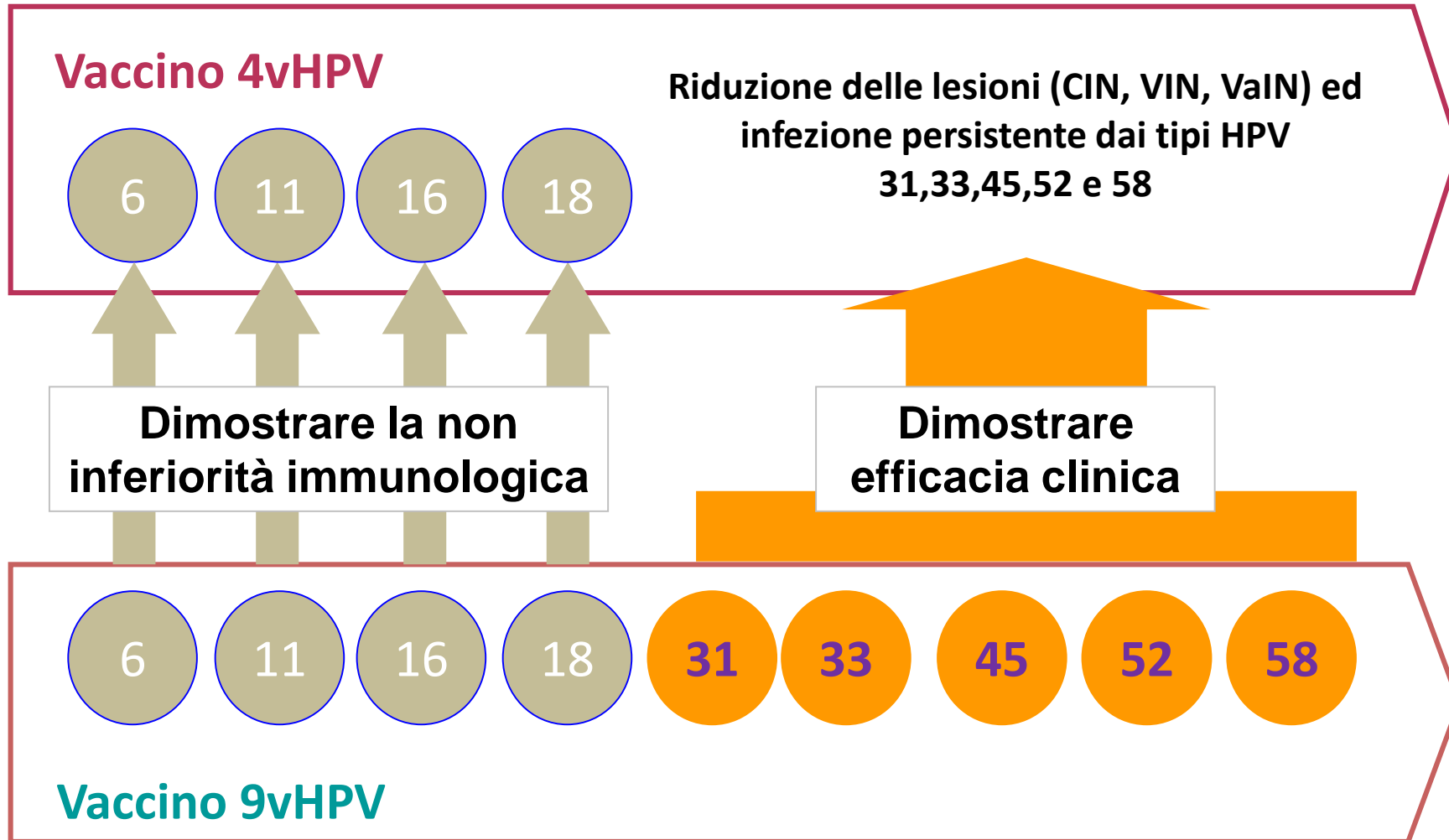
Il terzo tipo più frequente negli adenocarcinomi

Studi dello sviluppo del Vaccino HPV9

Studio	Popolazione	N	Obiettivo
Studio di efficacia			
001	Femmine 16-26 anni	14000	Efficacia, immunogenicità e sicurezza
Studi di immunobridging			
002	Ragazzi 9-15 anni vs ragazze 16-26 anni	2800	Immunobridging ragazzi a adulti
009	Ragazze 9-15 anni	600	quadrivalente-a- 9-valente immunobridging
Studi sull'utilizzo concomitante con altri vaccini			
005	Ragazzi e ragazze 11-15 anni	1240	Vs. Menactra e Adacel (meningo e Tdap)
007	Ragazzi e ragazze 11-15 anni	1040	Vs Repevax (Tdap/polio)
Studi in soggetti che precedentemente hanno ricevuto Gardasil			
006	Ragazze e donne 12-26 anni	900	Sicurezza ed immunogenicità
Studi in Maschi 16-26 anni di età			
003	Maschi vs donne 16-26 anni	2500	Immunobridging dei maschi comparati alle donne con il vaccino HPV9
020	Maschi 16-26 anni	500	Immunobridging maschi gardasil vs HPV9
Schedula a 2 dosi			
010	Maschi e femmine 9-14 anni vs donne 16-26 anni	1500	Adulti (3 dosi) vs adolescenti (2 dosi)

**Longer term safety, immunogenicity, efficacy/effectiveness*

Studio di Efficacia: obiettivi primari



Vaccino anti-HPV 9 VALENTE: studio di efficacia

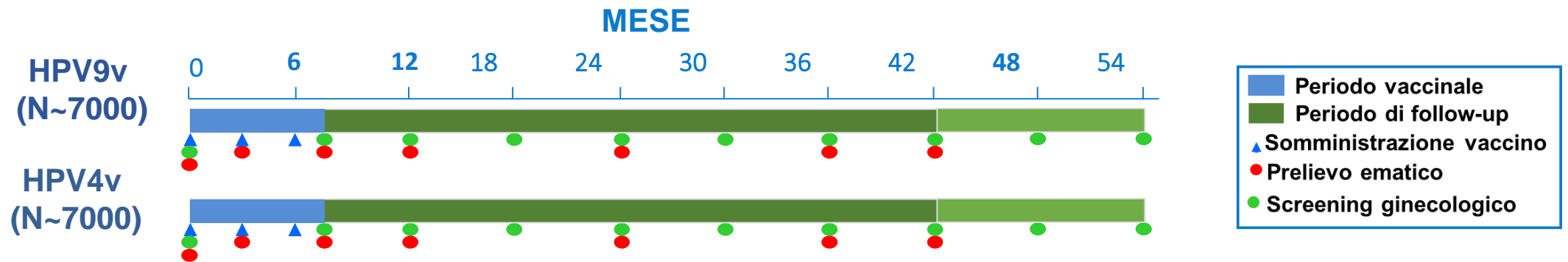
CHI?

CIRCA 14.000
DONNE
16-26 ANNI D'ETÀ

DOVE?

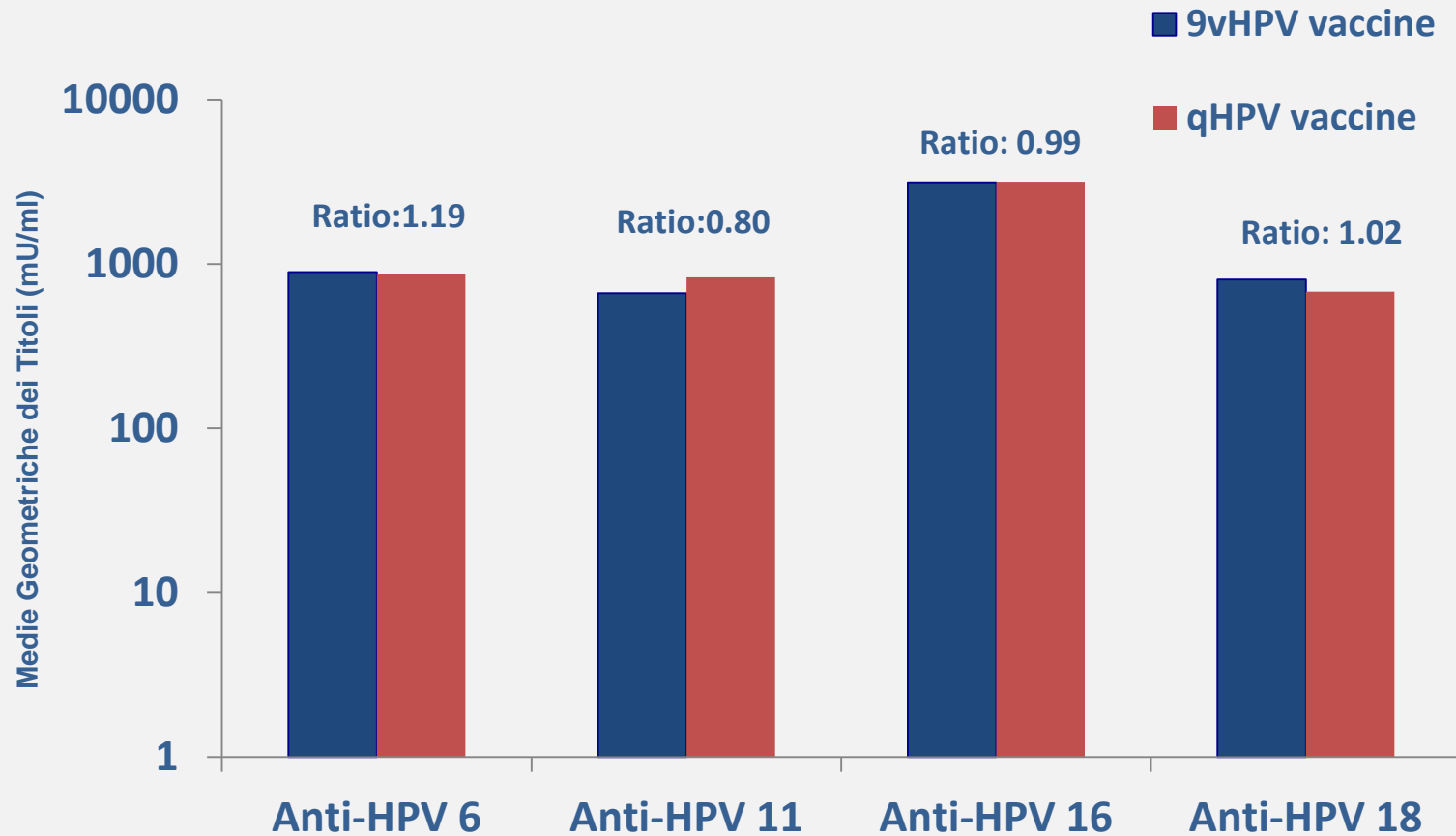
Asia-Pacifico: 13%
Europa: 34%
America Latina: 33%
America del Nord : 20%

COME?



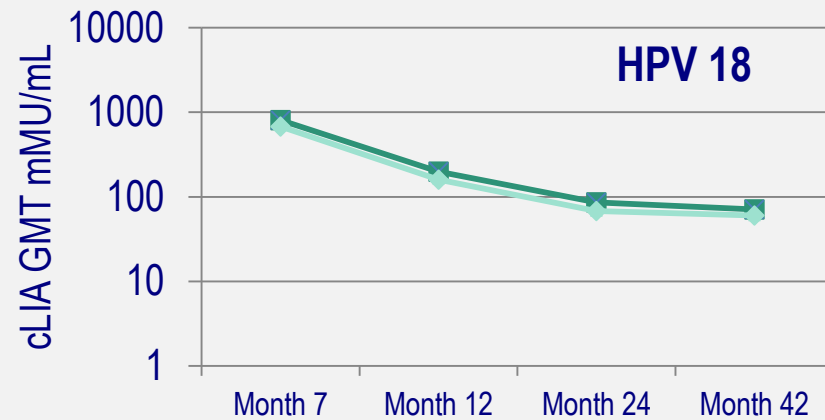
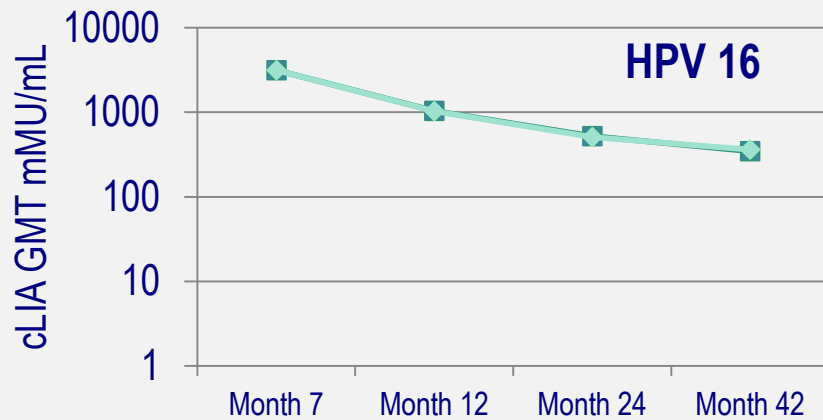
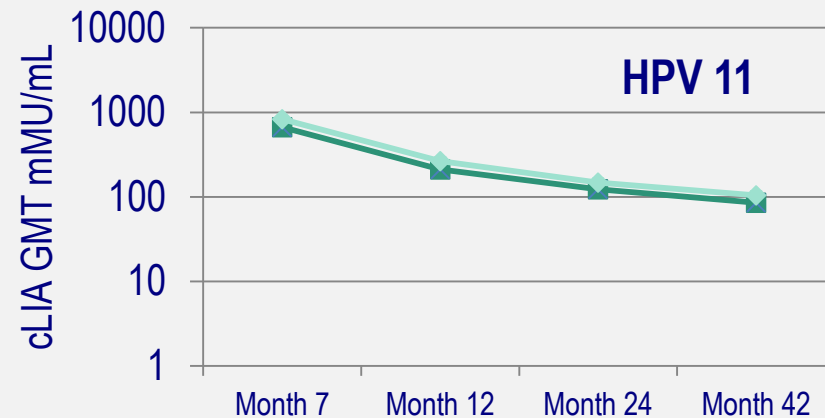
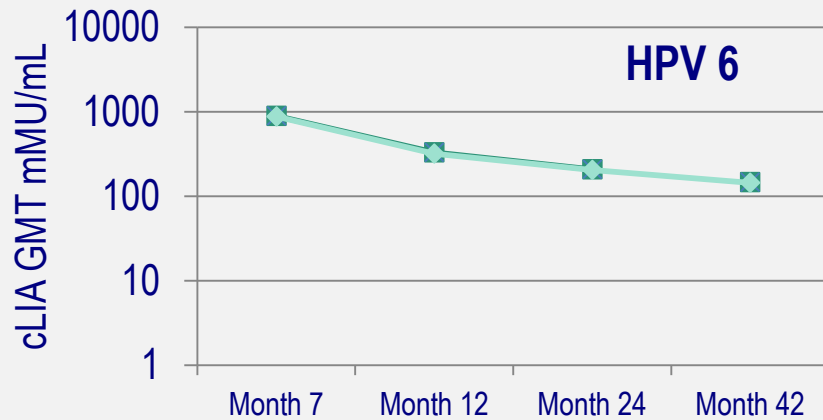
- FOLLOW-UP FINO 54 MESI
- SCREENING PERIODICO (OGNI 6 MESI)

Obiettivo non inferiorità immunologica



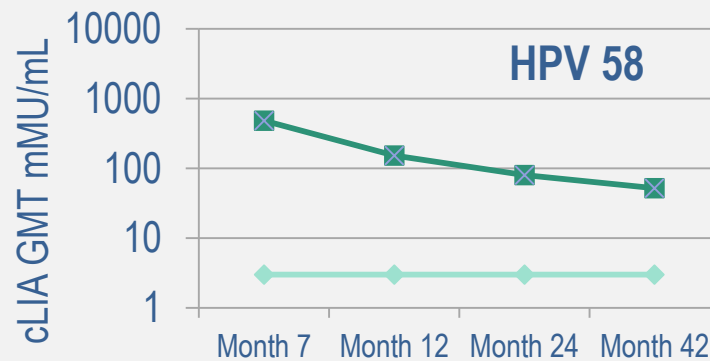
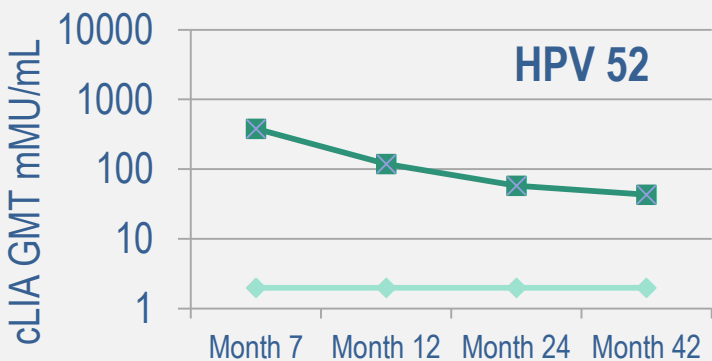
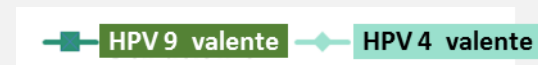
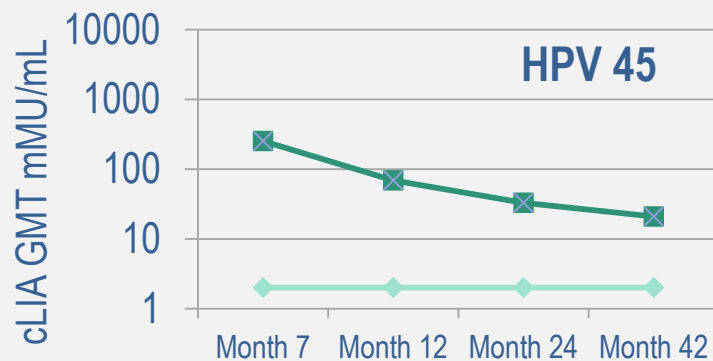
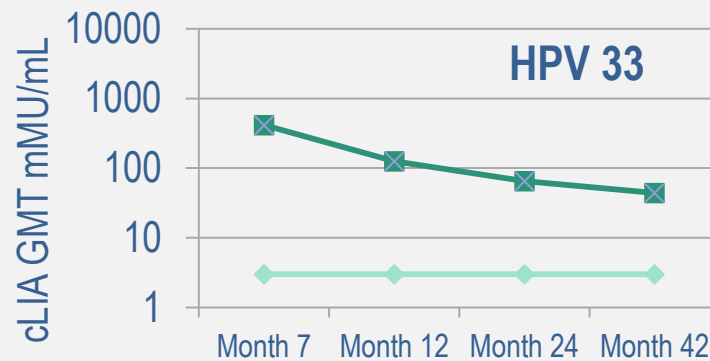
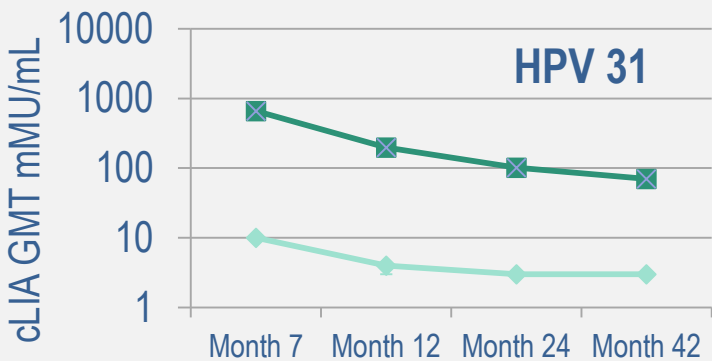
**NON-INFERIORITÀ
IMMUNOLOGICA AL MESE 7**
in donne alle quali è stato
somministrato il vaccino 9-valente
vs 4-valente per i tipi di HPV
comuni ai due preparati

Durata degli anticorpi: a 42 mesi



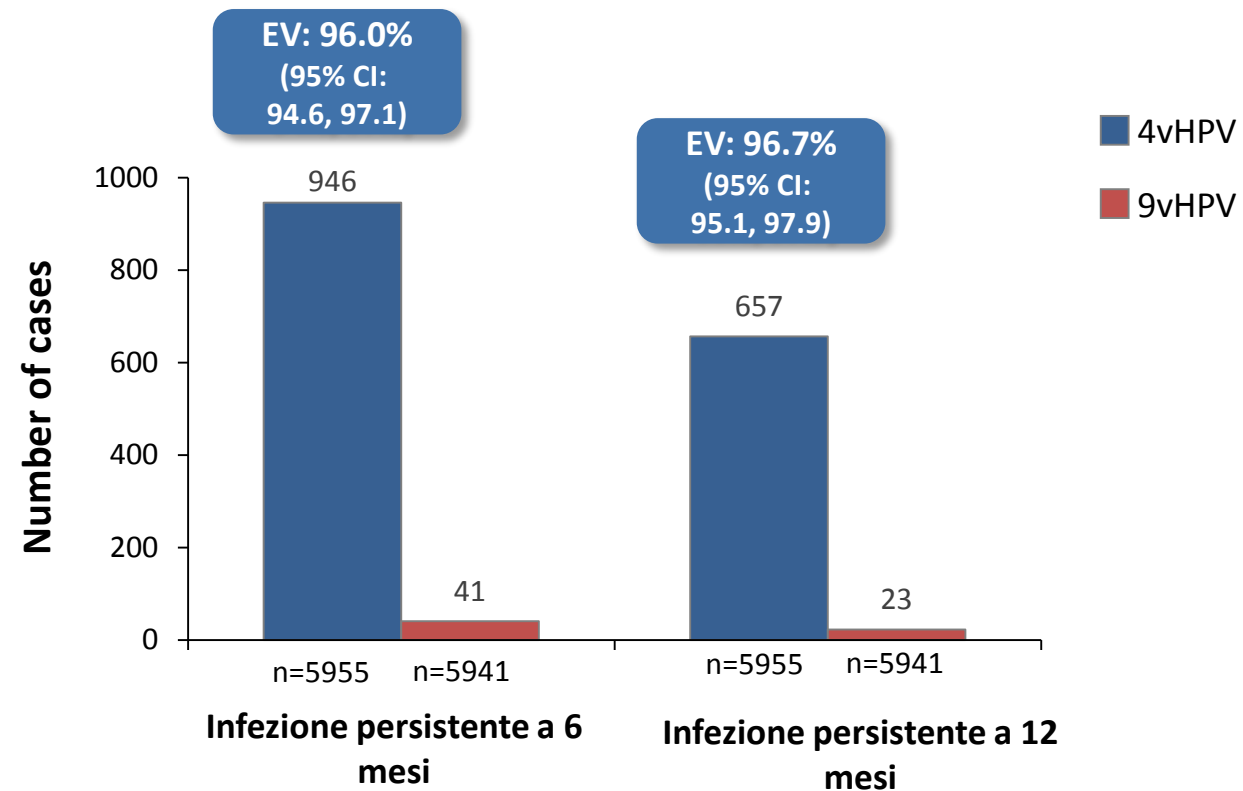
■ HPV 9 valente ◆ HPV 4 valente

Durata degli anticorpi: a 42 mesi



Infezione persistente dai tipi HPV 31, 33, 45, 52 e 58

Incidenza delle infezioni persistenti del collo dell'utero, della vulva e la vagina correlate ai tipi HPV 31, 33, 45, 52, e 58 (follow-up medio di 43 mesi)



Incidenza delle lesioni confronto

Endpoint	HPV9v (N=7099)		HPV4v (N=7105)	
	Casi/n	(95% CI)*	Casi/n	(95% CI)*
HPV 16/18				
CIN 2/3 or AIS	1 / 5715	0.6 (0.0, 3.3)	0 / 5732	0.0 (0.0, 2.2)
VIN 2/3	0 / 5762	0.0 (0.0, 2.0)	0 / 5789	1.1 (0.0, 2.0)
VaIN 2/3	0 / 5762	0.0 (0.0, 2.0)	2 / 5789	1.1 (0.1, 4.0)
HPV 6/11/16/18				
CIN (qualunque grado)	1 / 5823	0.6 (0.0, 3.3)	3 / 5832	1.8 (0.4, 5.1)
Condilomi	5 / 5876	2.7 (0.9, 6.3)	1 / 5893	0.5 (0.0, 3.0)

* Numero di casi per 10.000 persone-anno

Efficacia clinica

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

Conclusioni dello studio di efficacia

- **Efficacia**

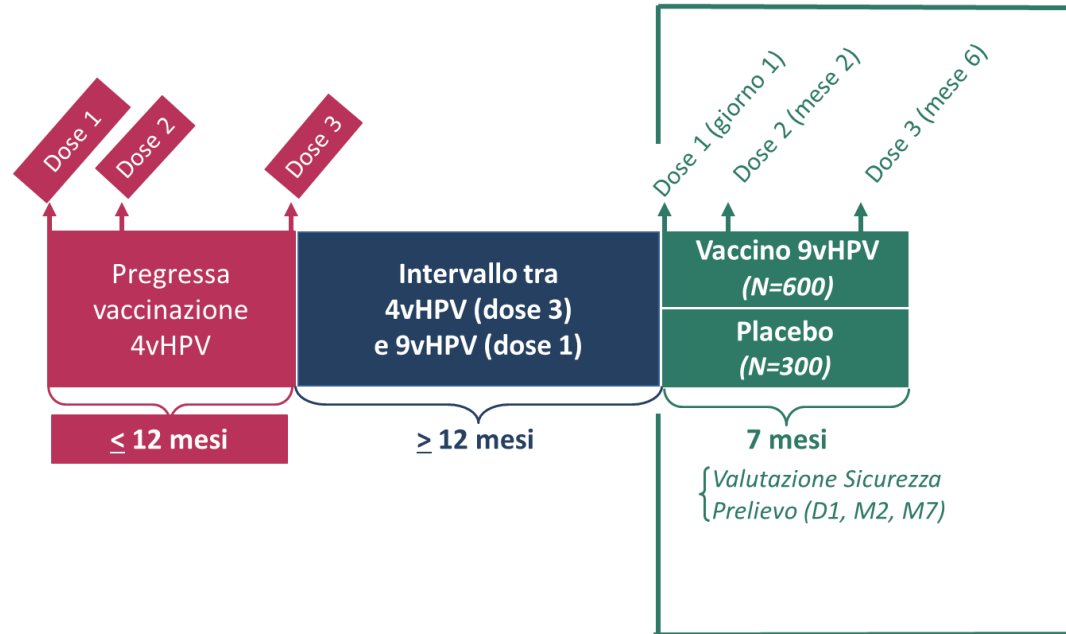
- **dimostrata la non-inferiorità immunologica dei ceppi equivalenti**
- **dimostrata la immunogenicità dei ceppi aggiuntivi**

- Consistente efficacia clinica e coerenza tra i diversi endpoint verso i tipi di HPV addizionali
 - **circa 96% per gli endpoint clinici** (compresi i criteri primari) e l'infezione persistente
 - **superiore al 90% per gli endpoint sugli esiti dello screening e del trattamento definitivo**

- **Sicurezza**

- Ben tollerato in >7.000 donne 16-26 anni
- Buon profilo di sicurezza del vaccino 9-valente vs il 4-valente
 - **Aumento della frequenza degli eventi avversi nel sito dell'iniezione**
 - **Eventi principalmente di lieve e moderata intensità**

Utilizzo del 9-valente in soggetti già vaccinati con il 4-valente



Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine[®]

Suzanne M. Garland^{1,2,3,4,*}, Tak-Hong Cheung⁵, Shelly McNeill⁶, Lone Kjeld Petersen⁷, Josefina Romaguera⁸, Jorge Vazquez-Narvaez⁹, Oliver Bautista¹⁰, Christine Shields¹¹, Scott Vuocolo¹², Alain Luxembourg¹³

Il vaccino HPV 9-valente ha un buon profilo di sicurezza in soggetti vaccinati precedentemente con il vaccino HPV 4-valente

- La maggior parte delle reazioni nel sito d'inoculo è di lieve o di moderata intensità

Il vaccino HPV 9-valente è altamente immunogeno rispetto ai nuovi tipi, in soggetti vaccinati precedentemente con il vaccino HPV 4-valente

- >98% dei soggetti è sieropositivo dopo 3 dosi di vaccino HPV 9-valente

Co-somministrazione

Può essere somministrato in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato contenente la difterite (d) ed il tetano (T) insieme con la pertosse [componente acellulare] (ap) e/o la poliomielite [inattivata] (IPV) (**vaccini dTap, dT-IPV, dTap-IPV**) con nessuna interferenza significativa con la risposta anticorpale di entrambi i vaccini. Tali dati si basano sui risultati osservati nel corso di uno studio clinico in cui il vaccino combinato dTap-IPV è stato somministrato in concomitanza alla prima dose di 9vHPV».

Schilling A. et al. PEDIATRICS 2015

Studio di 9v-HPV somministrato in concomitanza a Men ACW135Y-DT, non è registrato in Europa, e Tdap; in soggetti dagli 11 ai 15 anni di età.

Kosalaraksa P. et al. Pediatr Infect Dis J 2015

Studio di 9v-HPV somministrato in concomitanza a Tdap-IPV in ragazzi e 11-15 anni di età.

Schedula a 2 dosi

Arruolamento	Studio in aperto <ul style="list-style-type: none">● 300 ragazze, dai 9 ai 14 anni d'età: 2 dosi di V503 (G1 e M6)● 300 ragazzi, dai 9 ai 14 anni d'età: 2 dosi di V503 (G1 e M6)● 300 ragazze/ragazzi, dai 9 ai 14 anni d'età: 2 dosi di V503 (G1 e M12)● 300 donne, dai 16 ai 26 anni d'età: 3 dosi di V503 (G1, M2 e M6)● 300 ragazze, dai 9 ai 14 anni d'età: 3 dosi di V503 (G1, M2 e M6)
Somministrazione del vaccino	<ul style="list-style-type: none">● 2 o 3 visite per la somministrazione del vaccino (vedere sotto)● 1 vaccinazione aggiuntiva al Mese 36 per valutare la memoria immunologica
Durata dello studio	37 mesi
Endpoints principali dello studio	<u>Immunogenicità</u> <ul style="list-style-type: none">● Campioni sierici per i titoli anti-HPV (Giorno 1, 1 mese dopo l'ultima vaccinazione, Mese 24, Mese 36, Mese 36 + 1 settimana, Mese 37) <u>Sicurezza</u> <ul style="list-style-type: none">● SAE (dal Giorno 1 al Giorno 180 dopo l'ultima vaccinazione, indipendentemente dal nesso causale)
Obiettivi dello studio	<ul style="list-style-type: none">● Immunogenicità non inferiore di 2 dosi di V503 negli adolescenti vs 3 dose di V503 nelle giovani donne● Valutare se l'immunogenicità di una dose aggiuntiva di V503 mostra evidenza di memoria immunologica (senza verifica delle ipotesi)

Posologia (0,5 ml a dose) e tempi di somministrazione

9-14 anni



Perché cinque mesi?

Tempo necessario affinché le cellule B della memoria possano maturare e differenziarsi in cellule B ad alta affinità

Età alla prima somministrazione	Schedula	Note
9-14 anni	2 dosi da 0,5 ml ognuna a distanza di 5-13 mesi	Se la 2a dose di vaccino viene somministrata prima dei 5 mesi dalla 1a dose, deve essere sempre somministrata una 3a dose. 9vHPV può essere somministrato secondo un programma a 3 dosi (0, 2, 6 mesi). La 2a dose va somministrata almeno un mese dopo la 1a dose e la 3a dose va somministrata almeno 3 mesi dopo la 2a dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.
≥ 15 anni	3 dosi da 0,5 ml ognuna (0, 2, 6 mesi)	La 2a dose va somministrata almeno un mese dopo la 1a dose e la 3a dose va somministrata almeno 3 mesi dopo la 2a dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

≥15 anni
(0,2,6 mesi)



Un nuovo vaccino con possibilità preventive diverse rispetto ai vaccini disponibili

INDICAZIONI	9-valente 6/11/16/18/31/33/45/52/58	
	Femmine	Maschi
Cancro cervicale	Sì	/
Lesioni genitali cervicali precancerose	Sì	/
Cancro vulvare e vaginale	Sì	/
Lesioni genitali vaginali e vulvari precancerose	Sì	/
Cancro anale	Sì	Sì
Lesioni anali precancerose	Sì	Sì
Condilomi genitali	Sì	Sì

Effetti avversi associati alla vaccinazione anti-HPV

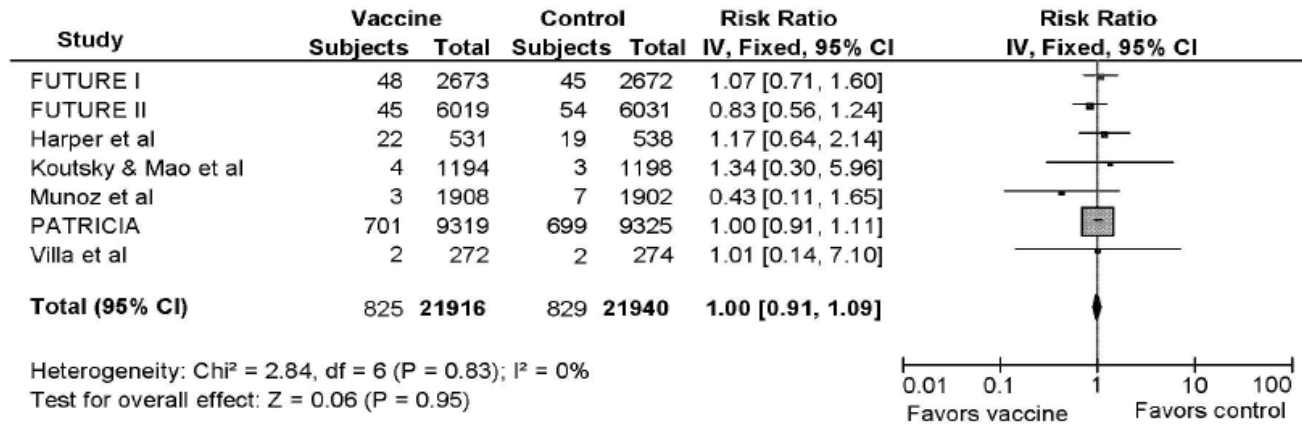
Common Side Effects of HPV Vaccine:

- ✓ Pain, redness, or swelling in the arm where the shot was given
- ✓ Fever
- ✓ Headache or feeling tired
- ✓ Nausea
- ✓ Muscle or joint pain
- ✓ Fainting (also known as syncope) and related symptoms (such as jerking movements) can happen after any medical procedure. Some people, especially teens, faint after getting vaccinated.

Rare potential Side Effects of HPV Vaccine:

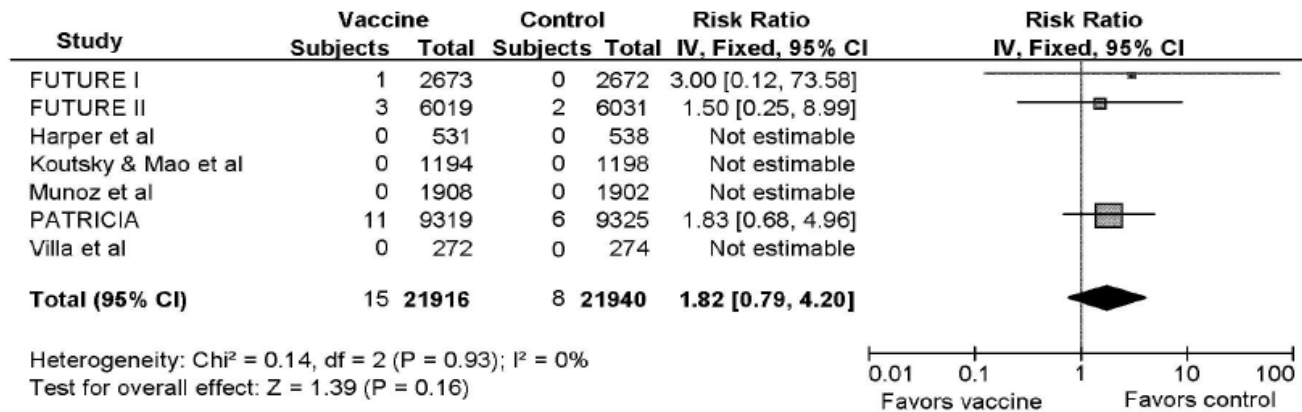
- ✓ Guillain-Barre syndrome (the risk, if it exists at all, is very small and need to be confirmed)

A. Serious adverse events



B. Injection-related serious adverse events

Circa 22.000 soggetti a gruppo

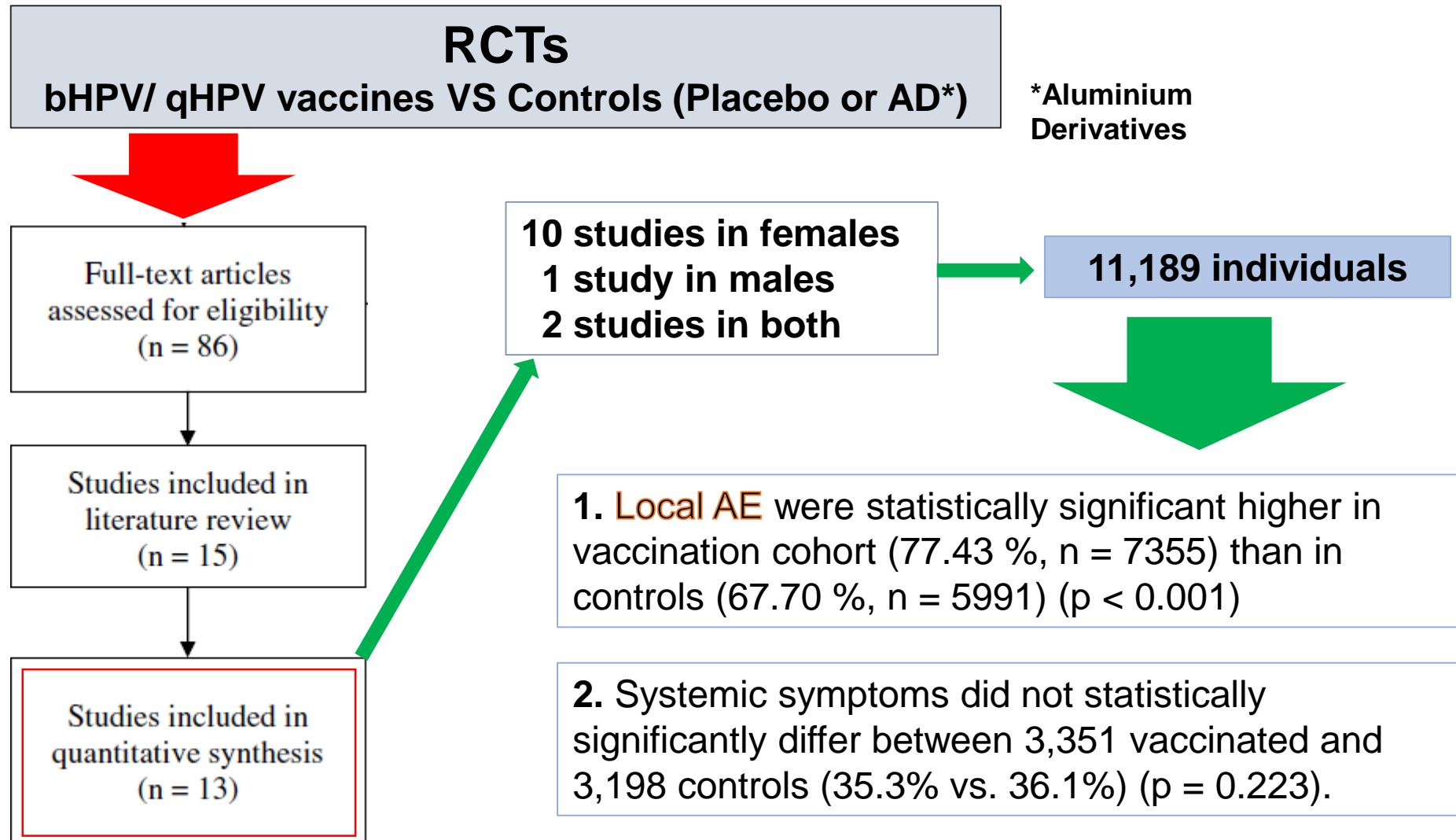


Literature review of vaccine-related adverse events reported from HPV vaccination in randomized controlled trials



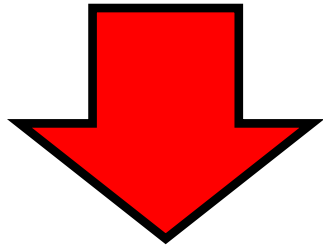
Mohamed Macki¹ and Ali A. Dabaja^{2*}

Basic and Clinical Andrology (2016) 26:16

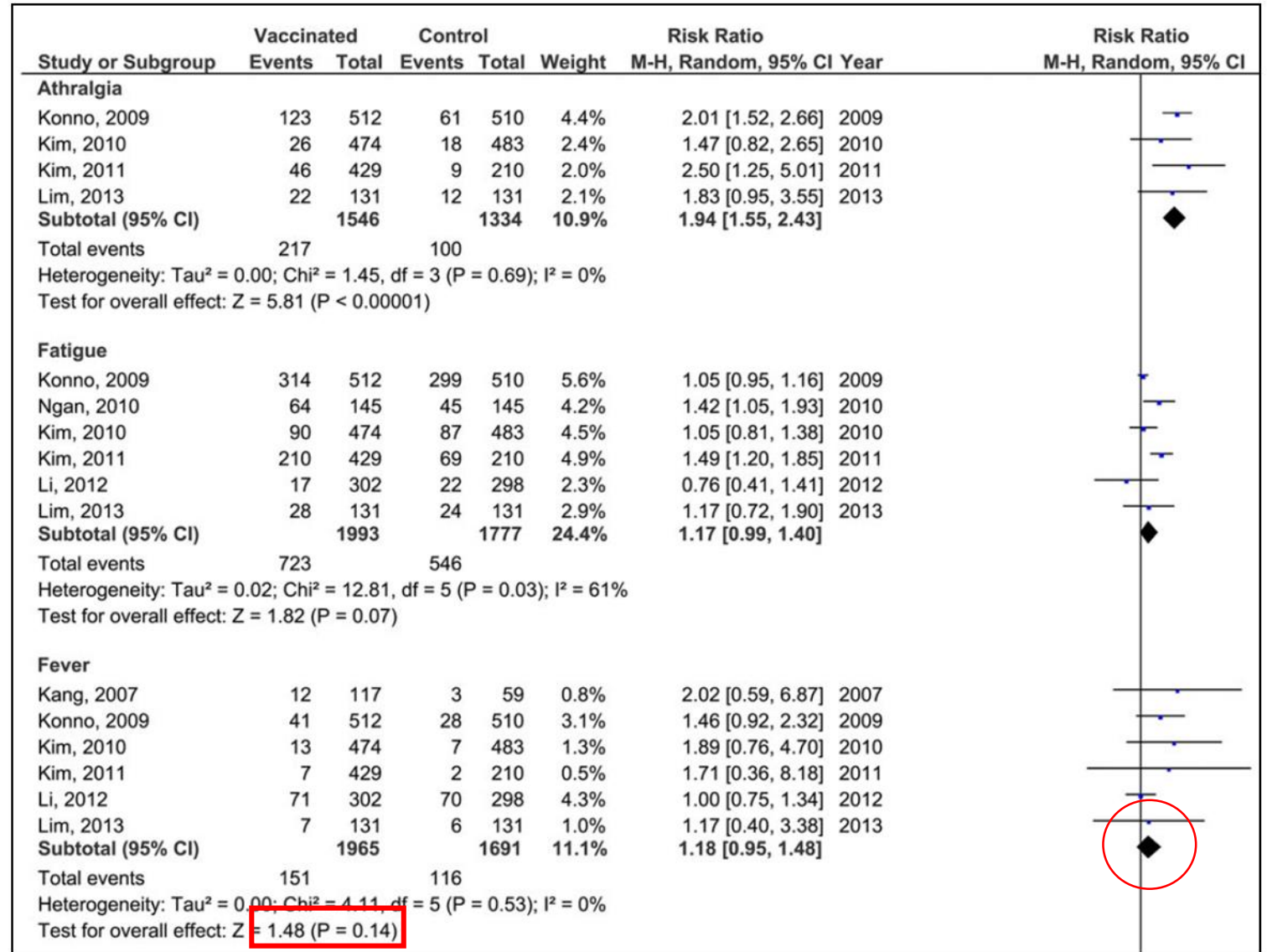


Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: a meta-analysis

Didik Setiawan^{1,2,*}, Jos Luttjeboer¹, Koen B. Pouwels^{1,3}, Jan C. Wilschut⁴, and Maarten J. Postma^{1,5,6}



10 articles included in the review and meta-analysis



The risk of systemic adverse events.

Effetti avversi osservati anche dopo vaccinazione anti HPV, senza dimostrazione di nesso di causalità

- **Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)**
- **Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS)**
- **Acute Disseminated EncephaloMyelitis (ADEM)**
- **Chronic Fatigue Syndrome (CFS)**

Lupus (2016) 25, 339–342
<http://lup.sagepub.com>

EDITORIAL

Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) – A novel member of the autoimmune family

S Dahan^{1,2}, L Tomljenovic³ and Y Shoenfeld^{1,2}

¹Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel; ²Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel; and ³Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada



World Health
Organization

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

Organisation mondiale de la Santé

22 JANUARY 2016, 91th YEAR / 22 JANVIER 2016, 91^e ANNÉE

No 3, 2016, 91, 21–32

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

Despite the difficulties in diagnosing or fully characterizing CRPS and POTS, reviews of pre- and post-licensure data provide no evidence that these syndromes are associated with HPV vaccination. Some symptoms of

CRPS and POTS also overlap with symptoms of chronic fatigue syndrome for which a published observational study reported no association with HPV vaccines.⁷



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 November 2015
EMA/714950/2015

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

CONCLUSIONI

- **Tipi HPV contenuti sia nel vaccino quadrivalente che nel nove-valente (6, 11, 16, 18)**
 - **Non inferiorità dimostrata verso i tipi HPV 6,11,16 e 18 con rispetto al vaccino quadrivalente → Protezione ed efficacia uguale al vaccino quadrivalente**
- **Tipi addizionali contenuti nel vaccino 9-valente (31, 33, 45, 52, 58)**
 - **~97% di efficacia verso le lesioni da HPV 31, 33, 45, 52, 58**
- **Nessuna inferiorità immunologica**
 - **In bambini (maschi e femmine) vs. giovani donne**
 - **Giovani maschi vs. giovani donne**
- **Generalmente ben tollerato; profilo di sicurezza degli eventi avversi simile al vaccino quadrivalente**
 - **Più eventi avversi nel sito dell'iniezione (intensità lieve a moderata)**
 - **>15.000 hanno ricevuto il vaccino 9-valente**
- **Ben tollerato nei soggetti in cui il vaccino quadrivalente era stato somministrato almeno 12 mesi prima**
- **Il vaccino 9-valente può essere somministrato ad una schedula alternativa a 2 dosi nelle femmine e nei maschi <15 anni di età.**

GRAZIE PER
L'ATTENZIONE



Vincenzo