

**Prendersi cura del bambino:
prevenire, comunicare, ascoltare la famiglia**

**I papillomavirus:
potenzialità patogene
e possibilità di prevenzione**

Gian Vincenzo Zuccotti

**Clinica Pediatrica - Università di Milano
AO Luigi Sacco**

Caserta, 30 maggio 2008



Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SESSIONE XLVI
SEZIONI CONGIUNTE II E III

Seduta del 11 gennaio 2007

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SEZIONI CONGIUNTE II E III

Vaccinazione attiva e gratuita della coorte di ragazze dodicenni. Gazzetta Ufficiale n° 52, 3 marzo 2007

- La strategia vaccinale di più sicuro impatto per la prevenzione delle infezioni da HPV è quella che interviene nella fase pre-adolescenziale (9-12 anni), in considerazione dell'assenza, pressoché totale, di occasioni di trasmissione sessuale del contagio.

La Vaccinazione anti-papillomavirus umano

*Consensus Conference dell'area pediatrica
Torino 2007*

*Giorgio Bartolozzi (Firenze), Gianni Bona (Novara), Marta Ciofi (Roma),
Maurizio de Martino (Firenze), Pasquale Di Pietro (Genova), Marzia Duse
(Roma), Susanna Esposito (Milano), Roberto Gasparini (Genova), Luciano
Mariani (Roma), Gabriella Marostica (Torino), Francesco Paravati
(Crotone), Alessandro Plebani (Brescia), Nicola Principi (Milano),
Gian Vincenzo Zuccotti (Milano), Pier-Angelo Tovo (Torino)*

I pediatri per la prevenzione del cancro del collo dell'utero

Società Italiana di Pediatria

Commissione Tecnica Intersocietaria Vaccini

Roma 2007

..... il pediatra rappresenta la figura di riferimento per la salute del bambino fino all'adolescenza

.....le adolescenti si rivolgono a lui più che a ogni altro medico, e la maggior parte delle ragazze tra gli 11 e i 12 anni sono assistite dal pediatra di famiglia

I pediatri per la prevenzione del cancro del collo dell'utero

Commissione Tecnica Intersocietaria Vaccini

..... almeno l'80% dei genitori chiede consiglio
al pediatra prima di effettuare una vaccinazione
ai propri figli

I pediatri per la prevenzione del cancro del collo dell'utero

Commissione Tecnica Intersocietaria Vaccini

..... fornire informazioni alla famiglia, alle bambine ed alle adolescenti sulle modalità di trasmissione dell'infezione da papillomavirus, sul rapporto tra infezione e cancro del collo dell'utero, sulla efficacia e sulla sicurezza della vaccinazione

I pediatri per la prevenzione del cancro del collo dell'utero

Commissione Tecnica Intersocietaria Vaccini

..... sottolineare che la vaccinazione non esime dalla esecuzione del pap test che é e rimarrà indispensabile per garantire la prevenzione del cancro del collo dell'utero

..... i pediatri si impegnano a prender parte attiva alla valutazione e all'elaborazione di nuove, ulteriori strategie preventive alla luce delle più aggiornate informazioni sull'efficacia della vaccinazione che potrebbero permettere l'estensione della vaccinazione alle ragazze di altri gruppi di età ed ai maschi

- Accettabilità del vaccino HPV da parte di genitori di preadolescenti-adolescenti 10-15 anni, prima e dopo aver letto una pagina informativa inerente la prevalenza dell'infezione, la modalità di trasmissione e la severità delle sequele.
- **Prima di leggere** la pagina informativa il 55% dei genitori si dichiarava favorevole alla vaccinazione, il 23% contrario e il 22% indeciso.
- **Dopo aver letto** le informazioni i genitori favorevoli erano saliti al 75%, e i genitori indecisi quelli maggiormente condizionati.
- *Sono i medici ad influenzare maggiormente i genitori sulle vaccinazioni*

- Accettazione da parte di genitori di adolescenti di 12-17 anni di scenari vaccinali descritti sulla base di :
 - modalità dell'infezione (ST, non ST)
 - severità dell'infezione (curabile, cronica, fatale)
 - efficacia vaccinale (50%,70%, 90%)
 - disponibilità di mezzi di prevenzione comportamentali (disponibili, non disponibili)
- Nessuna differenza nell'accettabilità di vaccini per malattie ST o non ST, *il giudizio viene basato principalmente sulla severità dell'infezione e sull'efficacia del vaccino*
- *L'accettazione dei genitori è il più importante singolo fattore predittivo per il giudizio degli adolescenti nei confronti di vaccini per infezioni ST*

Una lezione dal passato

- Studi su HBV dimostrano che *gli adolescenti fanno riferimento ai genitori per le vaccinazioni*
(Rosenthal SL. *J Adolesc Health* 1995)

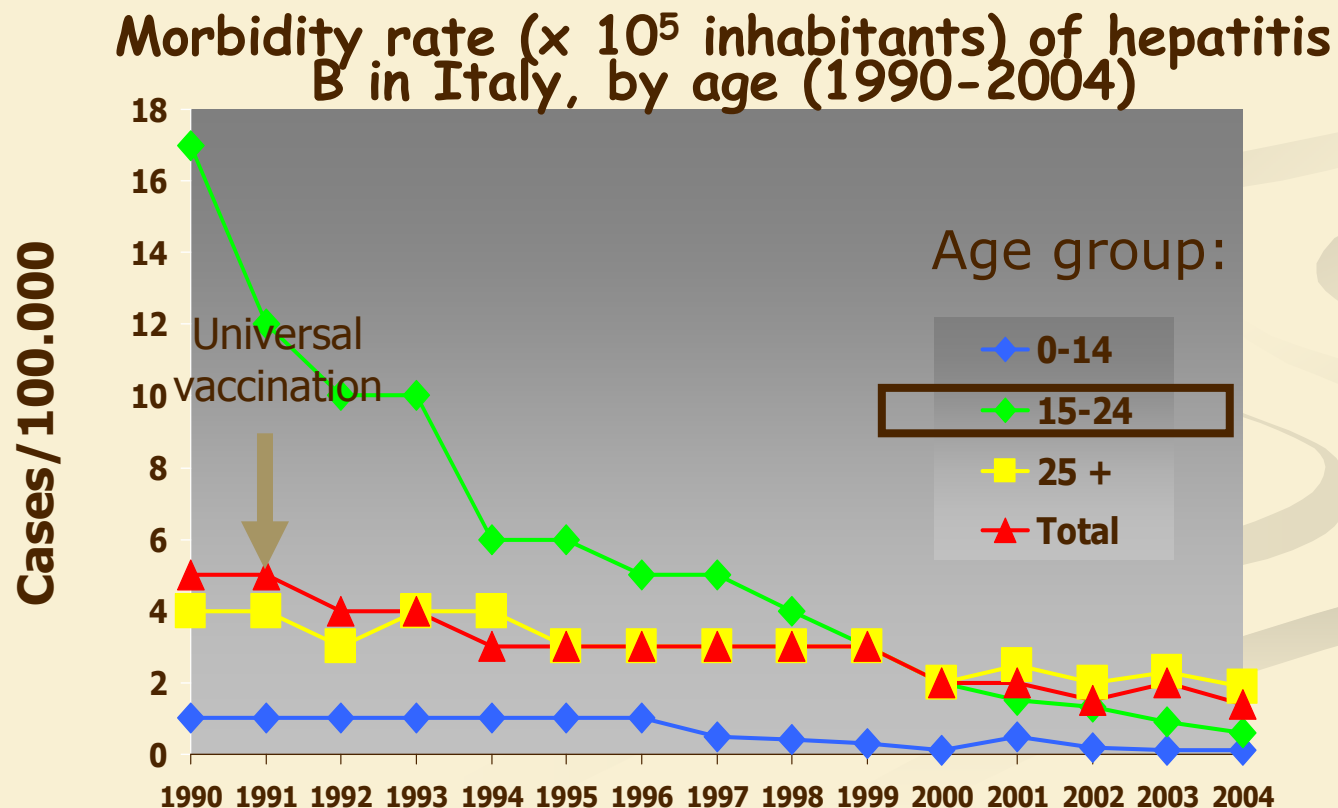
Lawrence O. Gostin - *Georgetown Law Center, Washington, DC*
Catherine D. DeAngelis - *Editor in Chief, JAMA*

"The 3 injections will probably protect you from an infection that you can only get from sexual contact, but research has not shown how long the protection will last or whether it might have bad effects on your health"

JAMA May 2007

Impact of HBV vaccination in Italy

- The overall number of new cases during 2000-2004 **declined by ~ 80%** compared to those reported in 1985-1991
- Reduction was even more striking in the 15-24 years age group



Impact of Hepatitis B mass vaccination in hyperendemic areas

Taiwan

- **July 1984:** vaccination for infants born to HBsAg + mother
- **July 1986:** extension of vaccination to all newborns

15 years later:

- ✓ Significant decline of HBV carrier rate and infection rate (**HBsAg+ dropped from 9.8% in 1984 to 0.7% in 1998** and anti-HBc+ from 20.6% to 2.9% in the same period)*.

✓ ***Decline of the incidence of HCC to 1/4 - 1/3 in children born after immunisation era**.***

*Ni JH, *Ann Intern Med* 2001; **Chang MH, *Liver Intern* 2003.

HPV

Associazione infezione/carcinoma

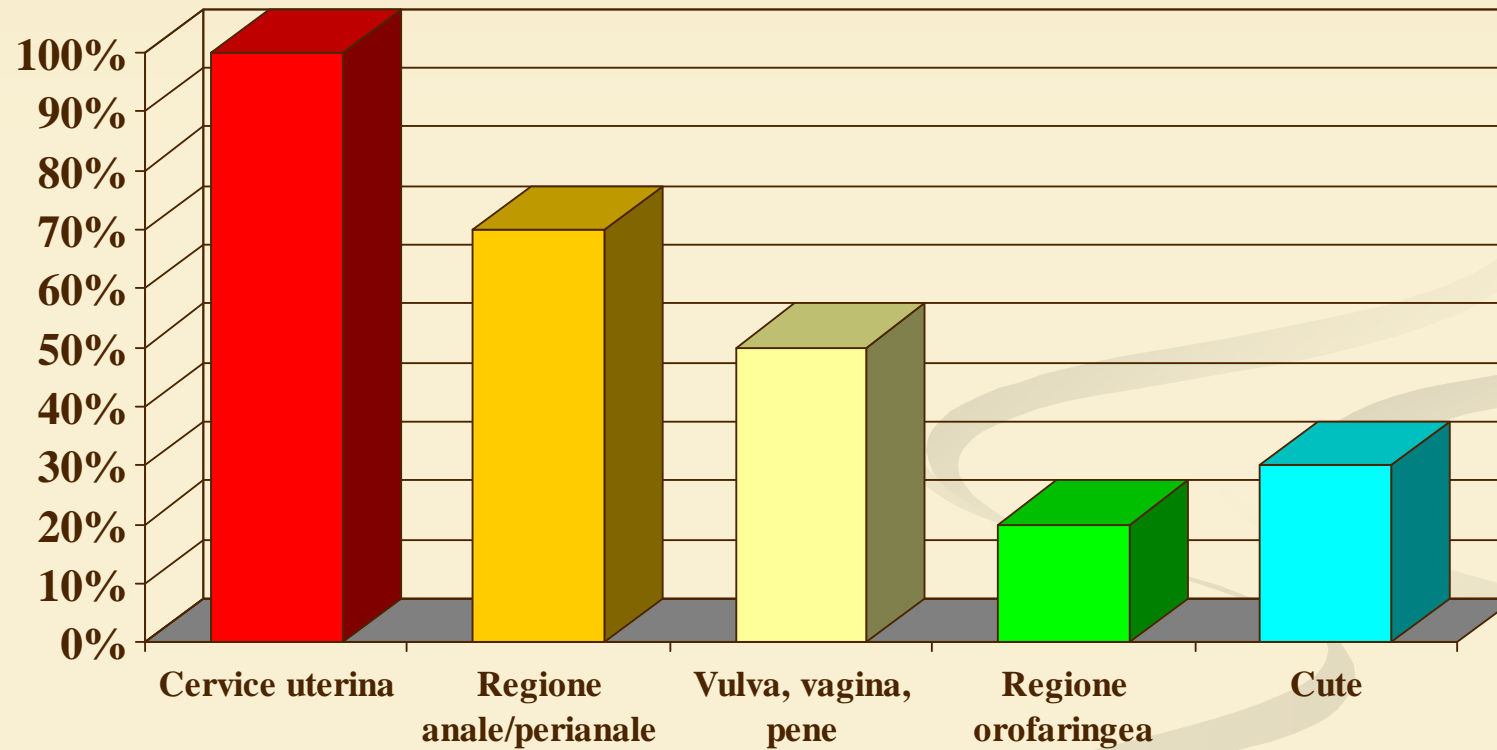
IARC 1999

prevalenza di DNA di HPV del 99.7%
**in più di 1.000 biopsie da cancro del collo
dell'utero**

(dati raccolti da 22 paesi del mondo)

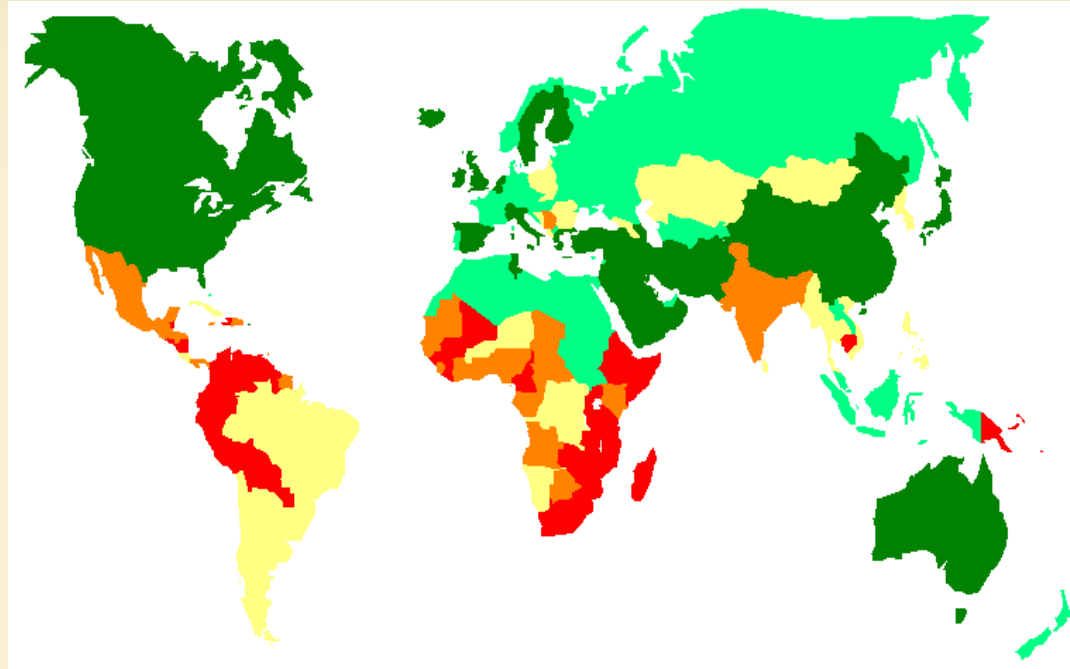
**HPV è la causa NECESSARIA del
cancro del collo dell'utero**

Presenza di HPV-DNA in Carcinomi



Carcinoma cervicale – Incidenza a livello mondiale

Incidenza di carcinoma cervicale standardizzata per l'età nel 2002



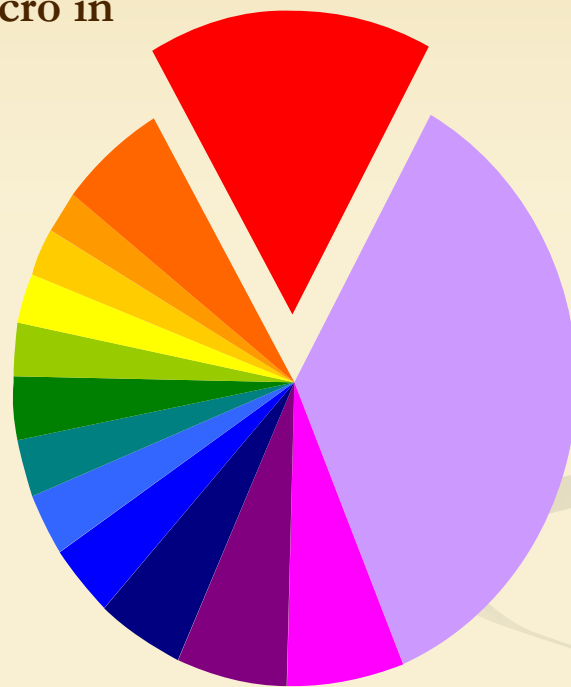
Incidenza standardizzata per l'età per 100,000 persone/anno

■ < 9.4 ■ < 17.2 ■ < 23.6 ■ < 33.7 ■ < 82.6

In ogni Paese le donne sono affette da carcinoma cervicale

Il cancro della cervice è al secondo posto in ordine di frequenza in Europa tra le giovani donne

Analisi dell'incidenza di cancro in Europa per organo
Donne 15 – 44 anni

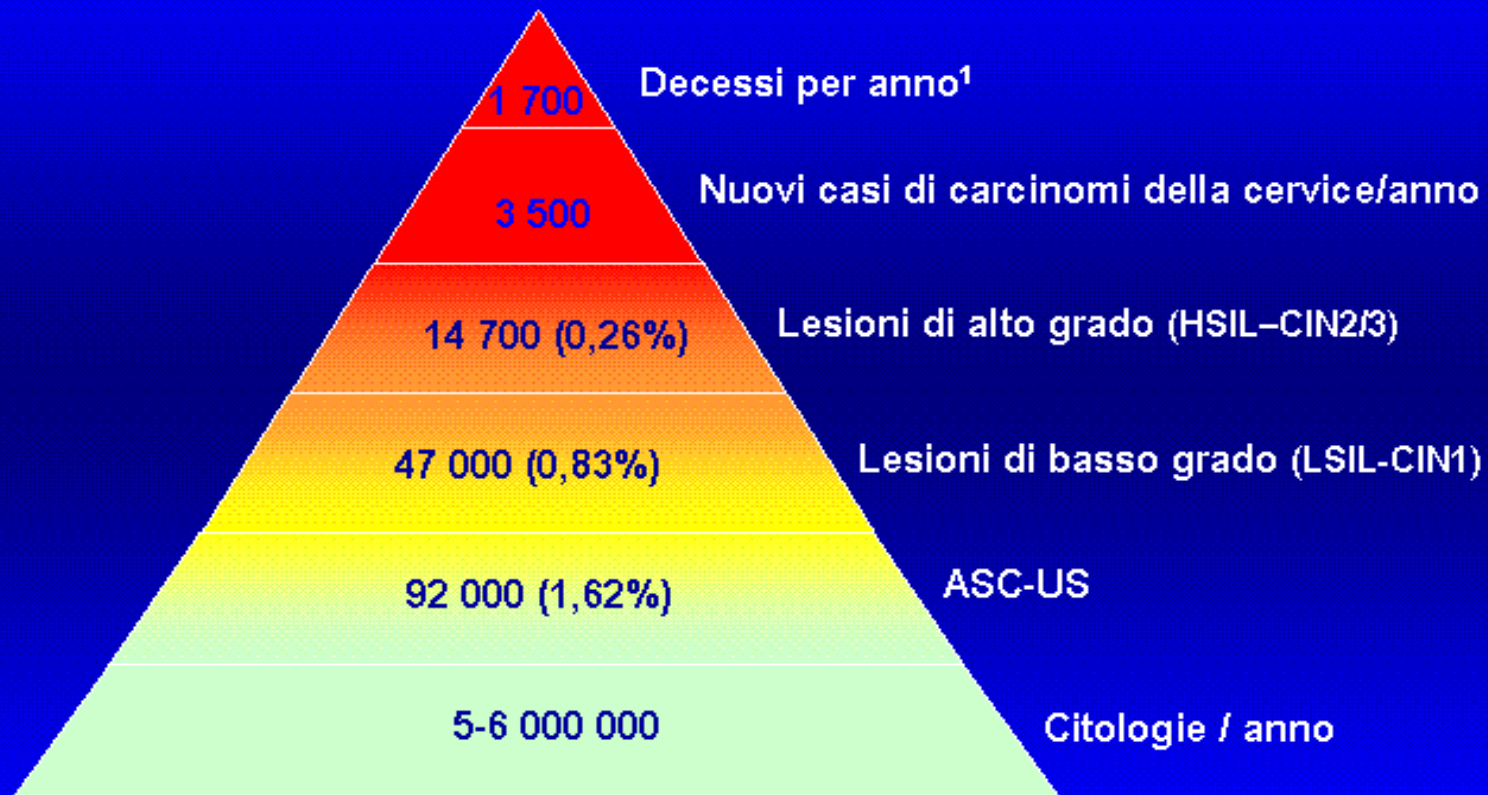


- Cervice uterina
- Mammella
- Melanoma cutaneo
- Ovaie
- Colon retto
- Malattia di Hodgkin
- Tiroide
- Cervello SNC
- Linfoma non Hodgkin
- Stomaco
- Leucemia
- Corpo dell'utero
- Polmone
- Altre neoplasie

Dopo il carcinoma della mammella, il carcinoma cervicale è la neoplasia più diffusa tra le donne Europee di età compresa tra 15 e 44 anni

Impatto dell'HPV in Italia

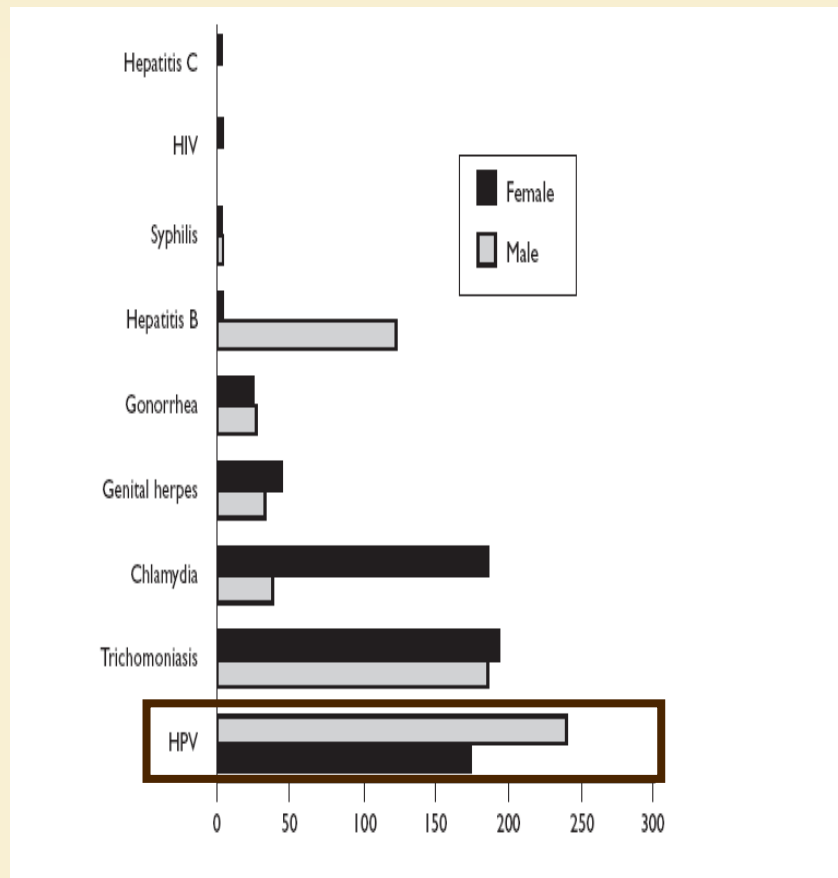
3% degli esami citologici presentano anomalie che necessitano ulteriori esami/trattamento. Italia, anni 2004 (Franceschi&Ronco)



IARC-ICE 2005

HPV

Modalità di trasmissione



Source: Ebrahim et al. *Sex Transm Infect.* 2005;81:38-40.¹

- Rapporti sessuali¹
- Genitale-genitale, manuale-genitale, orale-genitale²⁻⁴
- L'infezione genitale da HPV nelle virgo è rara, ma può essere conseguenza di rapporti non penetrativi.²
- Il condom può ridurre il rischio di trasmissione, ma non è completamente protettivo.²

1. Kjaer SK, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001

2. Winer RL, et al. *Am J Epidemiol* 2003

3. Sonnex C, et al. *Sex Transm Inf* 1999

4. Herrero R, et al. *J Natl Cancer Inst* 200

HPV

Modalità di trasmissione

- Perinatale (trasmissione verticale; rara)⁵
- Indumenti intimi, guanti chirurgici, strumenti per prelievo bioptico^{6,7} (ipotizzato, ma non ben documentato)

5.Smith EM, et al. Sex Transm Dis 2004

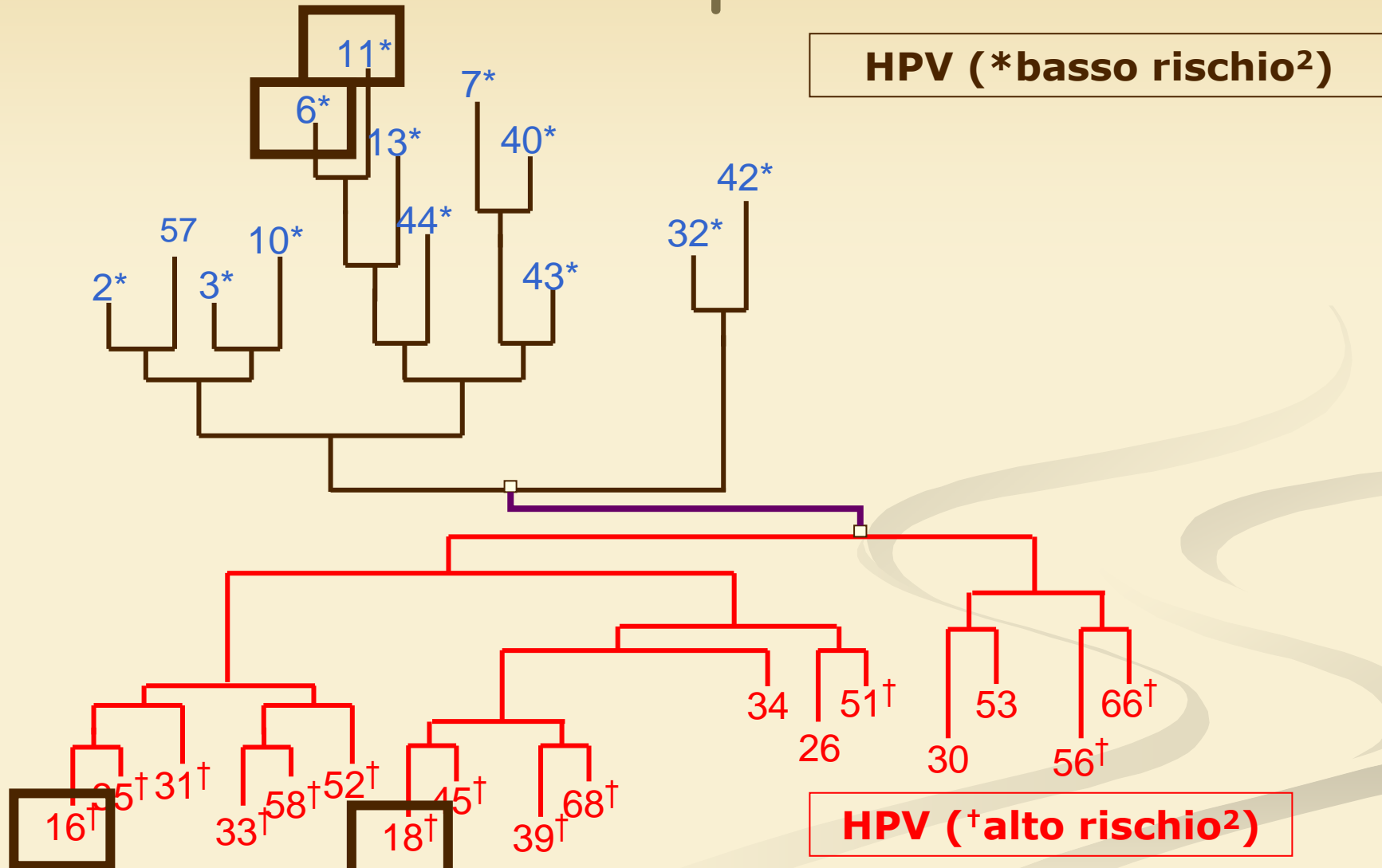
6.Ferenczy A, et al. Obstet Gynecol 1989

7.Roden RB, et al. J Infect Dis 1997

Eziologia

- Piccolo virus a **DNA** della famiglia Papovaviridae
- Esistono circa 100 tipi di HPV ben caratterizzati
- **Oltre 30 tipi infettano l'area genitale e di essi circa 15 sono definiti ad alto rischio oncogeno**
- Altri tipi danno origine a lesioni benigne quali i condilomi

Classificazione HPV- Albero filogenetico di 30 tipi di HPV¹



Adapted from Wieland U and Pfister H. Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barrasso Eds. Human papilloma virus infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby; 1997. p1-18. 2. Lui J et al (Eds): IDEAL 2003, LNCS 2690. p540-544. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2003.

I tipi 6, 11, 16, 18 provocano la maggior parte delle patologie da papillomavirus umano a livello genitale

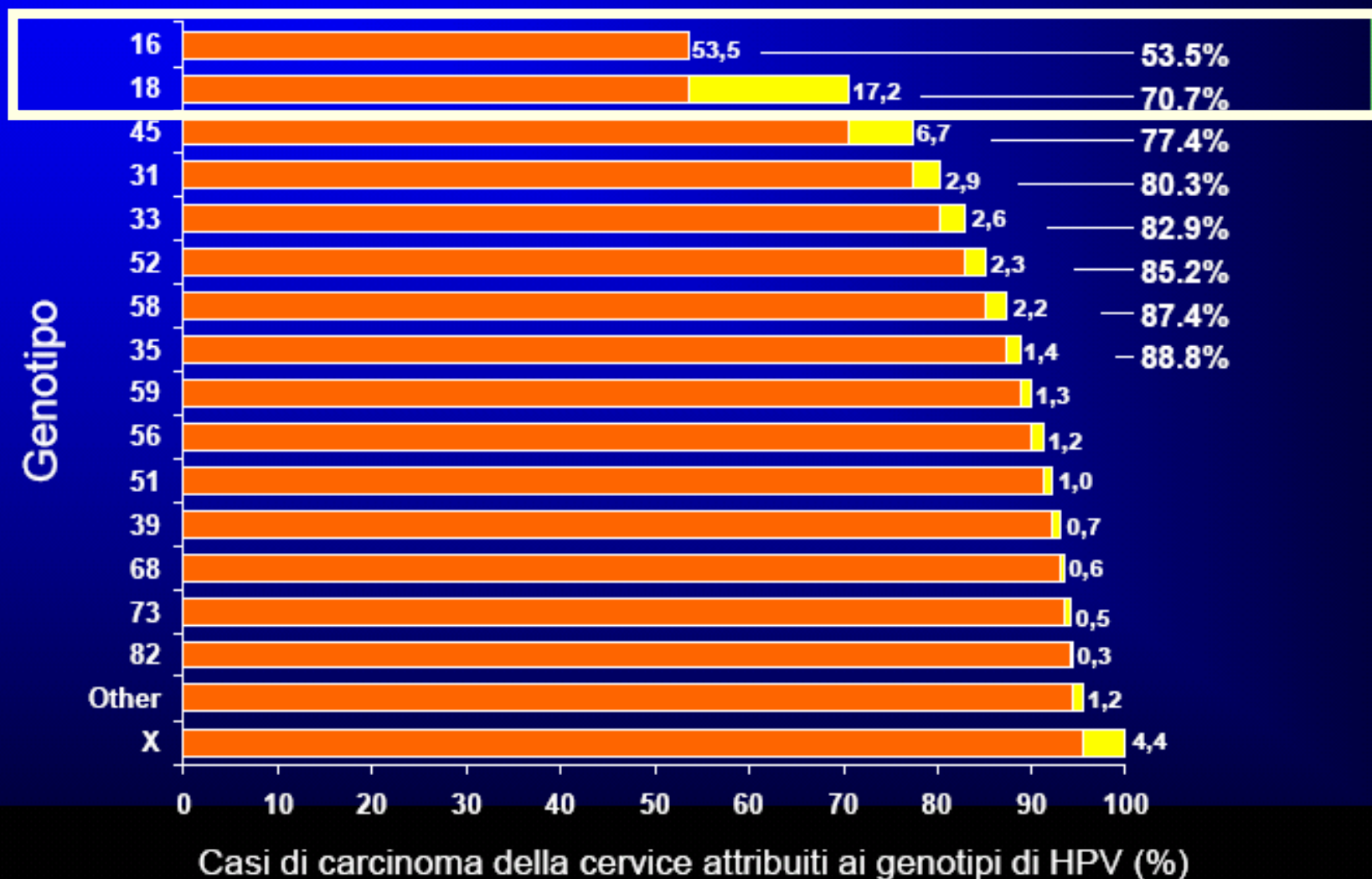
Stima del numero annuale di eventi clinici causati dai tipi di papillomavirus umano in donne europee*

Malattie	Casi /anno in Europa*		Proporzione stimata di casi di malattie legate ai tipi 6,11,16,18 tra le patologie dovute ai papillomavirus umani
	16-18 Alto rischio	6,11 Basso rischio	
Cancro del collo dell'utero	~ 25.000 ^{1,2}		~ 75%
Lesioni cervicali precancerose	~ 112.000 ³⁻⁵		~ 70%
Lesioni cervicali di basso grado	~ 200.000 ^{4,6}	~ 80,000 ^{4,6}	~ 50%
Cancro vulvo-vaginale	~ 1.900 ⁷⁻⁹	Tbd	~ 95%
Lesioni precancerose vulvo-vaginali	~ 24.000 ^{8, 10-13}	Tbd ⁸	~ 80%
Condilomi genitali		> 225.000 ¹⁴⁻¹⁶	~ 90%

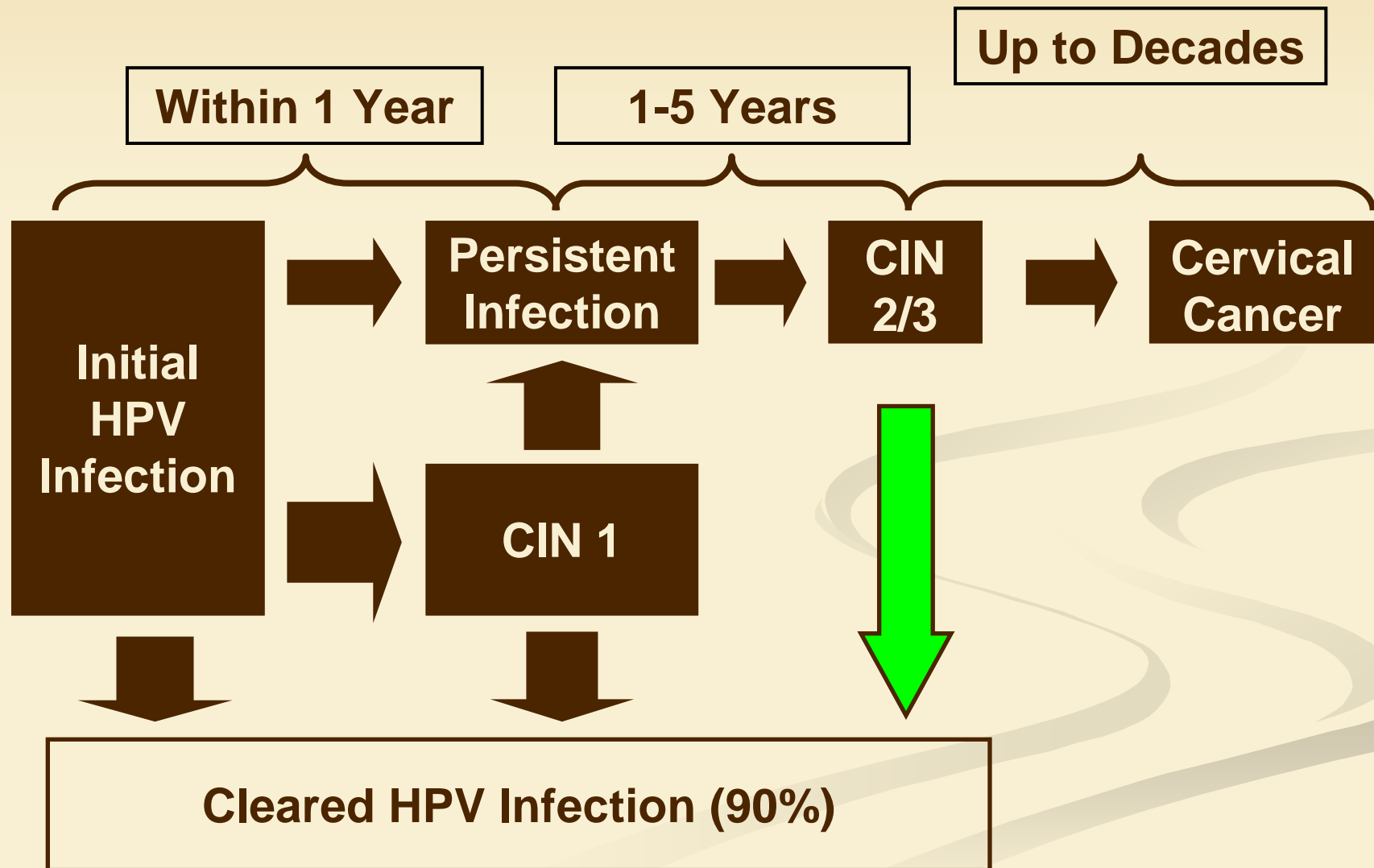
*25 stati membri EU + Islanda, Norvegia & Svizzera tbd = to be determined.

[1] Ferlay et al. eds. Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5. Version 2.0. IARC press, 2004. Lyon, France. [2] Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. Br J Cancer 2003;88:63-73. [3] Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. Br J Cancer 2003;89:101-105. [4] Insinga RP, Glass AG and Rush BR. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. Am J Obstet Gynecol 2004;191:105-113. [5] Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A et al. Detection and typing of human papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. J Clin Microbiol 2004;42:3176-3184. [6] Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1157-1164. [7] Parkin DM, Whelan SR, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents (CI5). Volume VIII:p606-611. [8] Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. Gynecol Oncol 2002;84:263-270. [9] Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1516-1523. [10] Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2001;83:363-369. [11] Hording U, June J, Poulsen H et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. Gynecol Oncol 1995;56:276-279. [12] van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL et al. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptional active human papillomavirus. Cancer 1995;75:2879-2884. [13] Jones RW. Vulval intraepithelial neoplasia: Current perspectives. Eur J Gynaecol Oncol 2001;22:393-402. [14] UK Health Protection Agency. CDR weekly 2003;3(44). [15] von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). Eur J Dermatol 2001;11:598-604. [16] Wieland U, Pfister H. Papillomavirus in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In Gross, Barraso Eds. Human Papilloma Virus: A clinical atlas. Ullstein Mosby. 1997;p1-18.

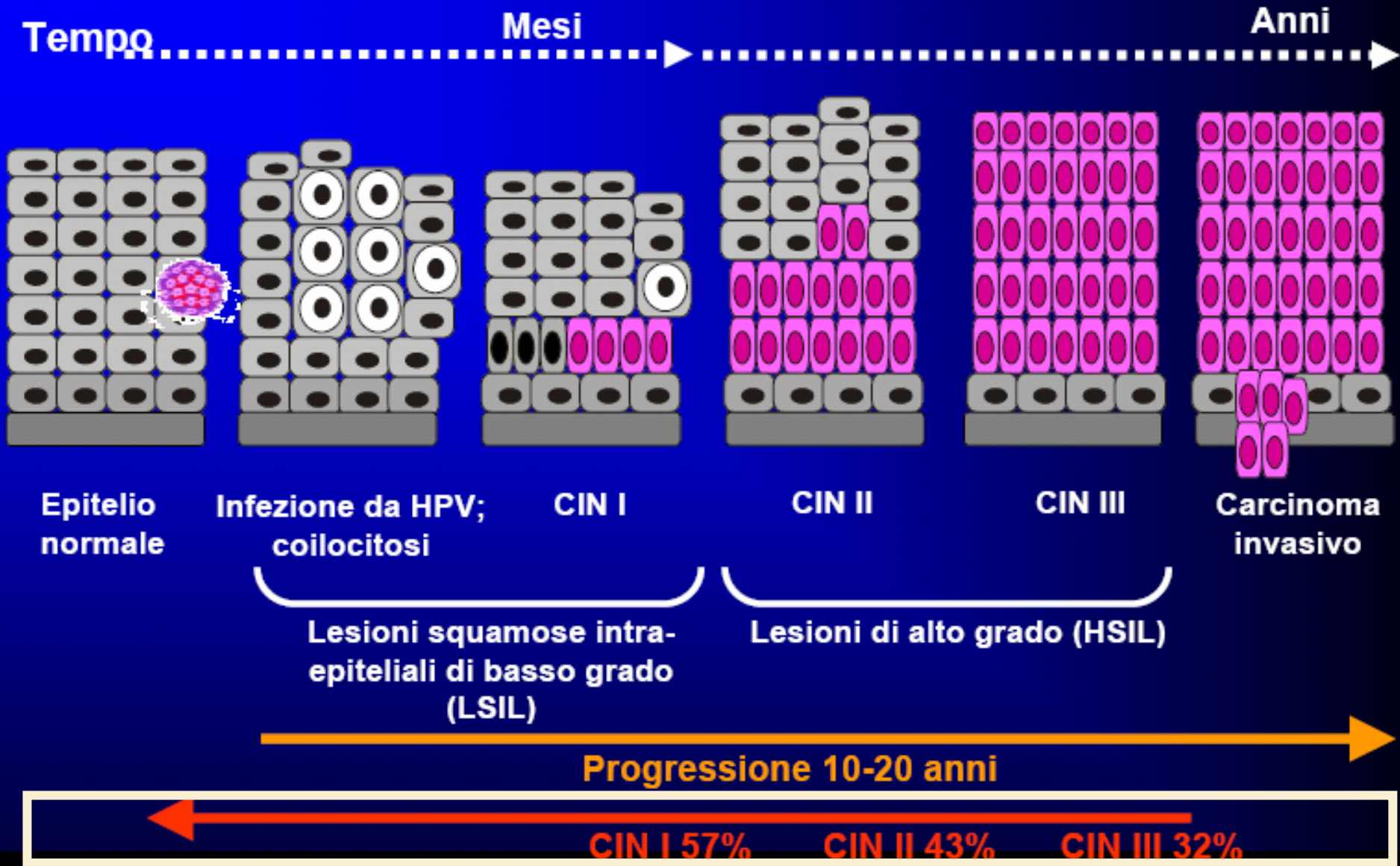
I tipi 16 e 18 di HPV sono identificati più frequentemente nei tumori cervicali



Natural History of HPV Infection



Progressione della malattia



Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1–17.
 Ostor AG. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.
 Solomon D et al. *JAMA* 2002; 287: 2114–9.

Approx. likelihood of regression

Screening HVP: in Italia

- La prevenzione per il cervicocarcinoma si effettua tramite il Pap-test, che viene **raccomandato una volta ogni 3 anni a tutte le donne nella fascia d'età 25-64 anni**
- Ad oggi, sono **attivi numerosi programmi di screening pubblici**, che tuttavia non coprono l'intero territorio nazionale
- Si può *assumere* che oggi il 60-70% delle donne della fascia d'età target si sottopone ad un Pap-test almeno ogni 3 anni:
 - 20-25% tramite programmi pubblici
 - 40-45% privatamente

Non si sono MAI sottoposte a screening il 20%

Screening HVP: limiti

- Cervical Screening does not prevent HPV infection or the subsequent development of pre-cancerous lesions
- **False-negative rates up to 30% have been reported**
- Adenocarcinomas develop deep in cervical canal and can escape detection through the classical Pap smear technique. Therefore they may only be detected at a late stage
- Women affected by discomfort, complications and anxiety from:
 - screening procedures
 - False positive smear results
 - follow-up investigations or treatment

Malgrado lo screening il carcinoma cervicale rimane tuttora troppo frequente

Programmi di screening in Europa e morbi-mortalità dovuta a carcinoma cervicale

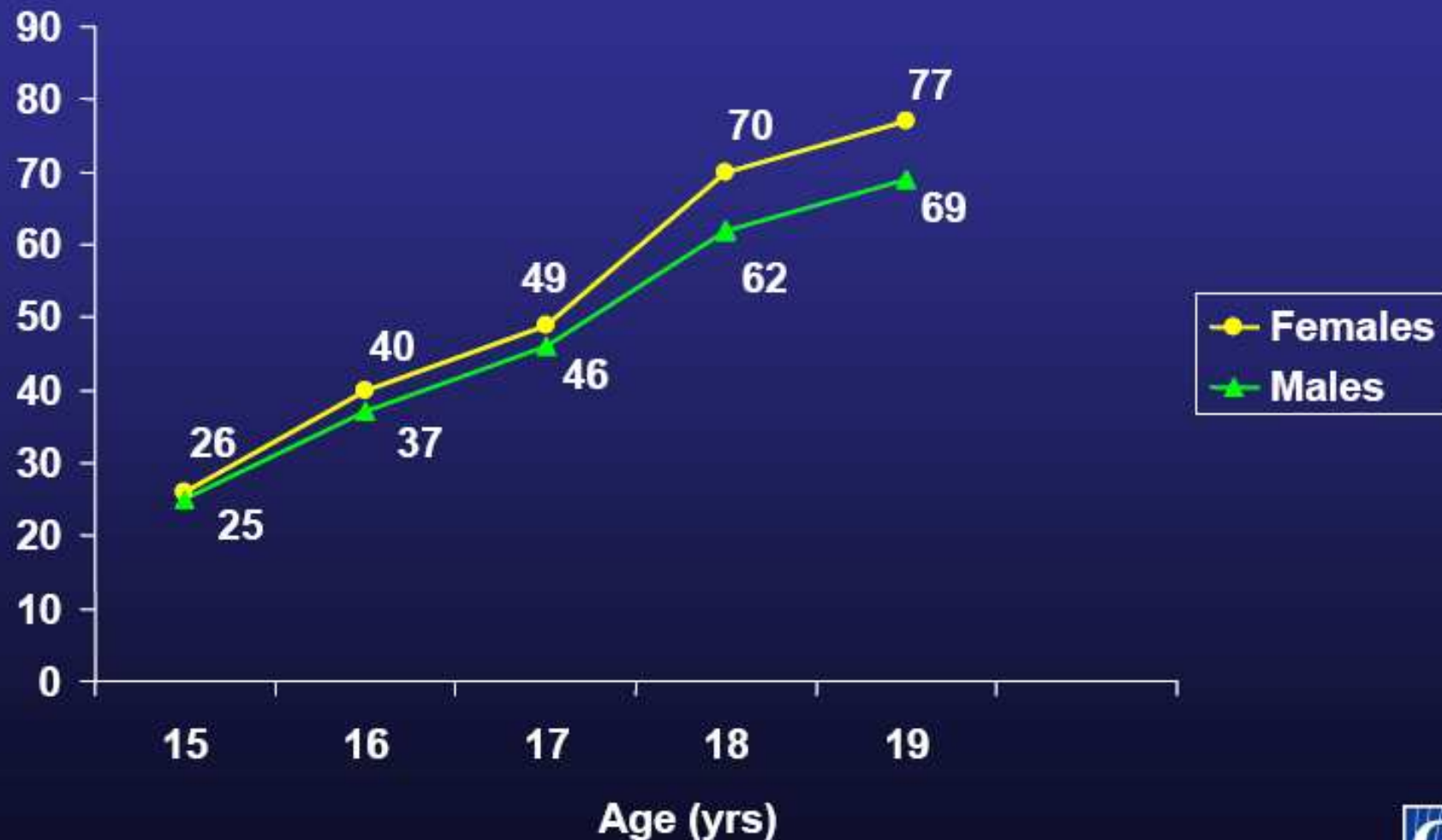
	Raccomandazioni		% "screenata" regolarmente	Carcinoma cervicale Mortalità/100,000 ⁴ (0-64 anni)	Carcinoma cervicale Incidenza/100,000 ⁴ (0-64 anni)
	Età (Anni)	Intervalli (Anni)			
Belgio ¹	25-64	3	78	2.2	8.4
Danimarca ^{2a}	23-59	3	75	3.3	11.4
UK (Inghilterra) ^{2b}	20-64	3- 5	83	2.2	7.7
Finlandia ^{2c}	30-60	5	93	1.2	3.6
Francia ^{2d *}	20-69	3	50-69	2.0	8.7
Germania ^{2e}	20-85	1	50	2.6	10.1
Italia^{2f}	25-64	3	53-74	1.5	7.4
Paesi Bassi ^{2g}	30-60	5	77	1.5	6.7
Spagna ^{2h,3}	20-64	3 - 5	49.6**	1.6	6.9
Svezia ²ⁱ	23-60	3- 5	83	2.2	7.4
Svizzera ^{2j}	18-69	3	50***	1.2	8.0

* Solo tre regioni. **Donne di età 40-70 anni. *** Comunicazione orale.

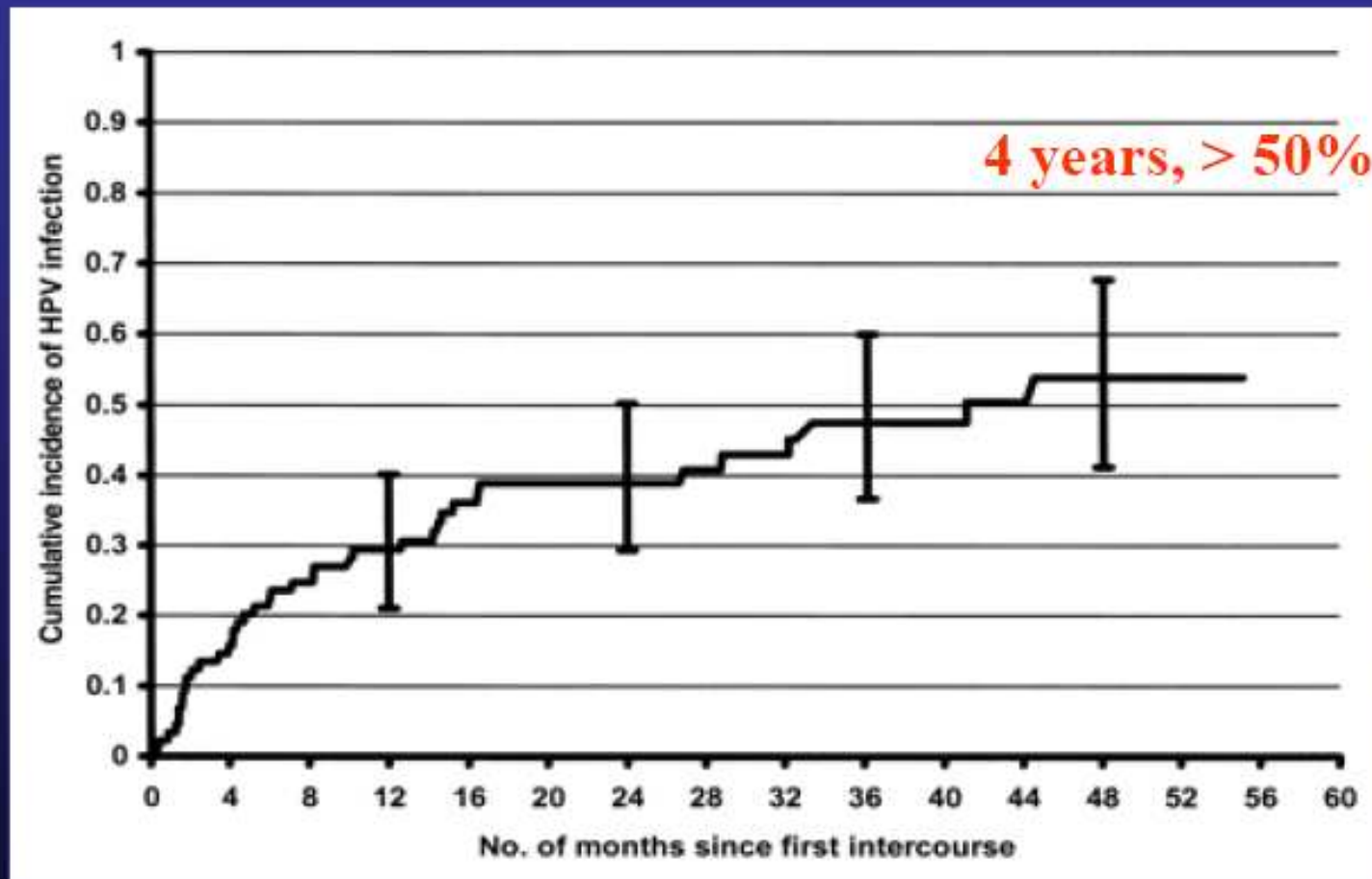
1. van Ballegooijen et al. *Eur J Cancer*. 2000;36:2177-2188. 2. Anttila et al. *Br J Cancer*. 2004;91:935-941. 3. Luengo Matos et al. *Aten Primaria*. 2004;33:229-236. 4. Ferlay et al, editors. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer-Base No 5. Version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.

Percentage of Adolescents Who Have Had Vaginal Sex, by Gender and Age

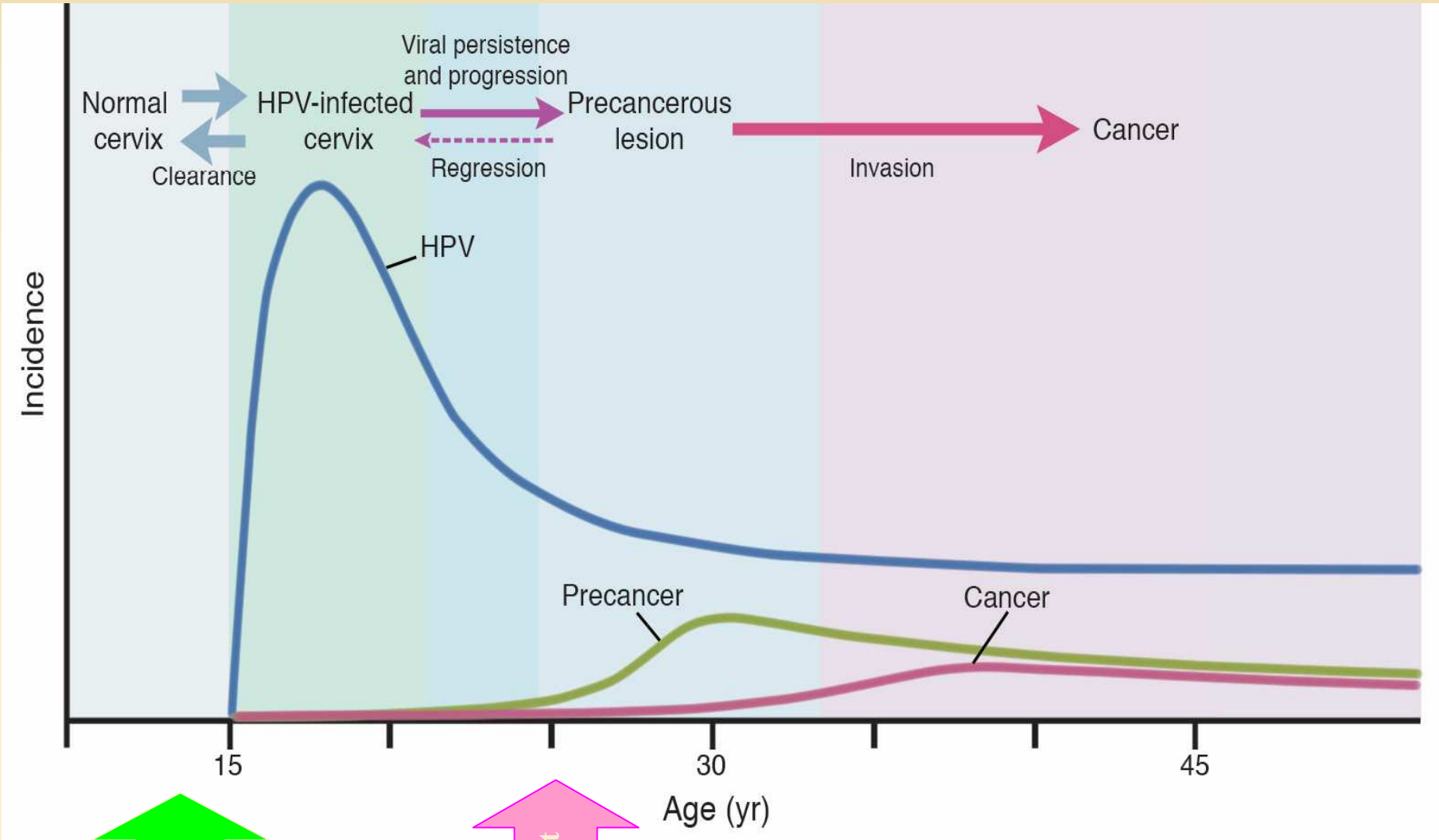
National Survey of Family Growth (NSFG), 2002



Cumulative Incidence of HPV Infection among Female College Students, by Time Since Sexual Debut



Winer et al. Am J Epidemiol 2003;157



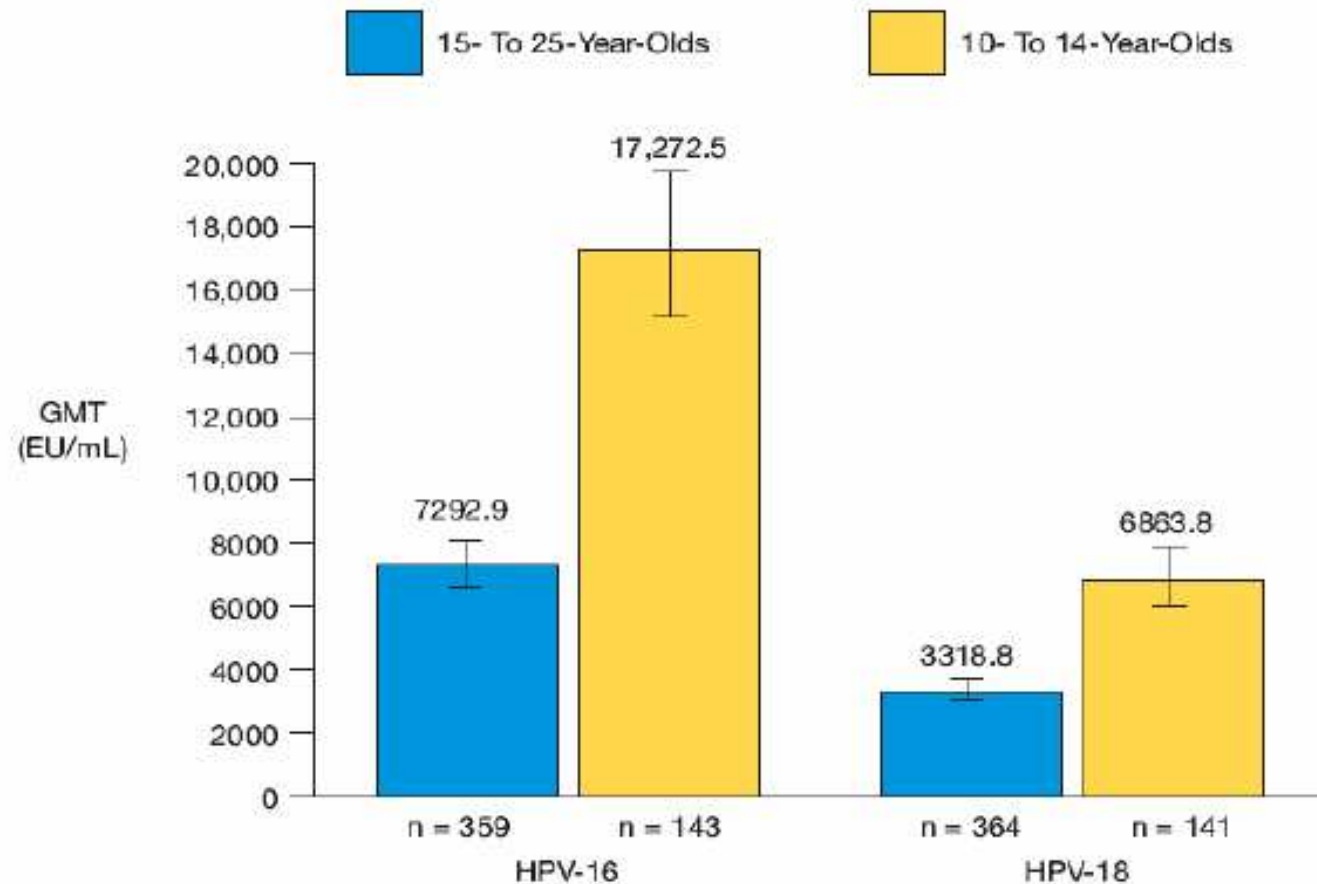
Vaccino

Pap test

Schiffman M, N Engl J Med, 2005

Immunogenicità nelle ragazze di 10-14 anni

Figure 2. Enhanced immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-containing vaccine in 10- to 14-year-olds when compared with 15- to 25-year-olds at Month 7.



100% di sieropositività per i due sierotipi

Dubin et al. ICAAC 2005

Gardasil®: Composizione del vaccino

Gardasil™ 0.5 mL
vaccino quadrivalente del
Papillomavirus Umano

6	11	16	18
20mcg	40mcg	40mcg	20mcg



di proteina L1 di Papillomavirus

Aiuvante: alluminio idrossifosfatosolfato

1. Cheung JKL, J Infect Dis 2006,194,1706-12.

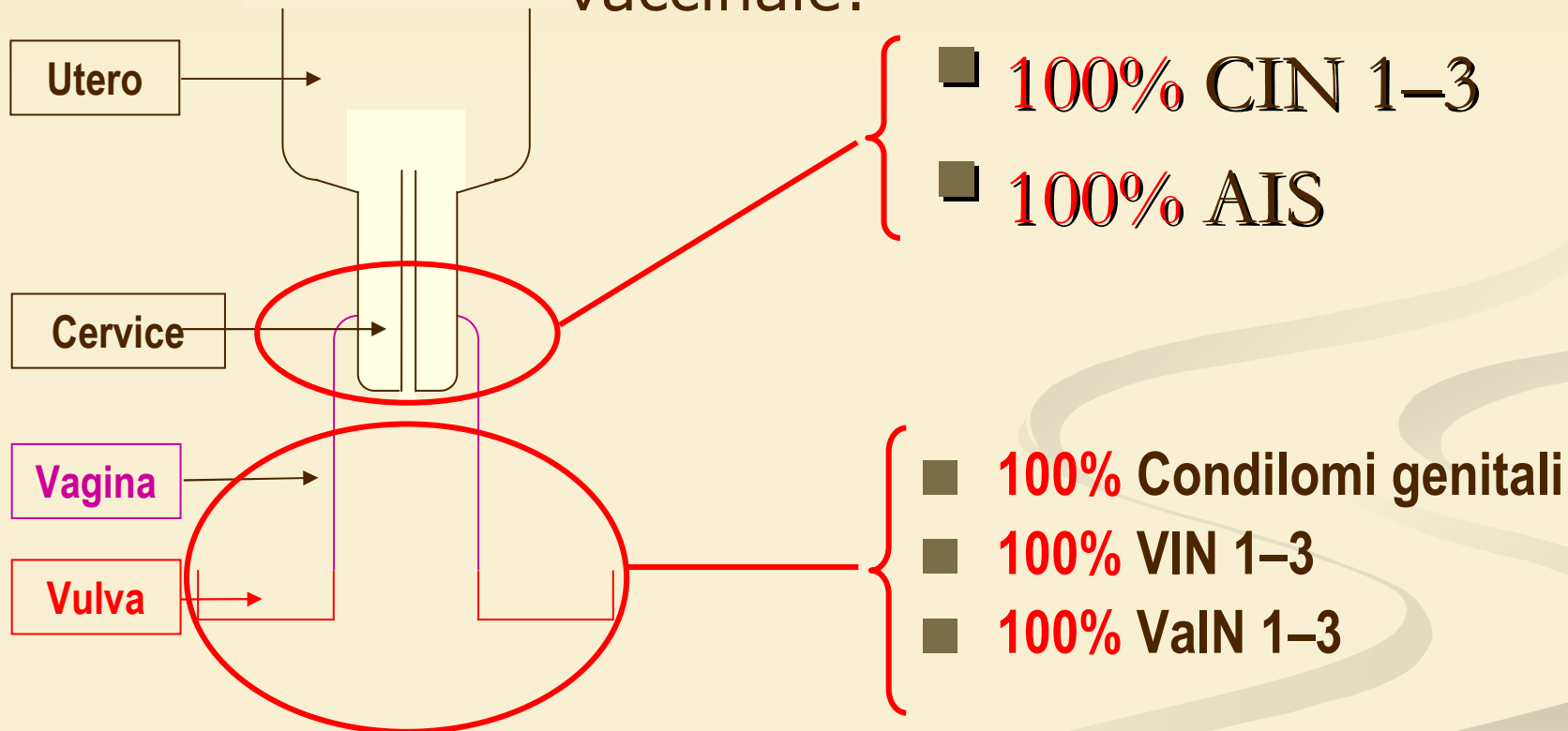
2. Roden R and Wu T-C. Preventative and therapeutic vaccines for cervical cancer. Expert Rev Vaccines. 2003;2:495-516.

Gardasil: efficacia

L'efficacia del vaccino è stata valutata mediante 4 studi placebo-controllo, randomizzati, in doppio cieco che hanno complessivamente coinvolto 20.541 donne di età compresa tra i 16 e i 26 anni, con un follow-up della durata di 2-4 anni

FUTURE I e II: Conclusioni

Gardasil è efficace nella prevenzione dei seguenti eventi correlati al tipo vaccinale:

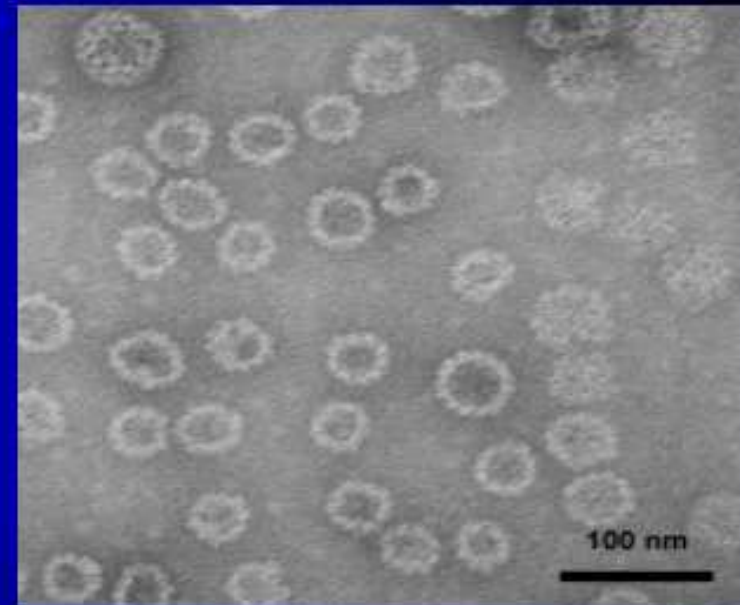
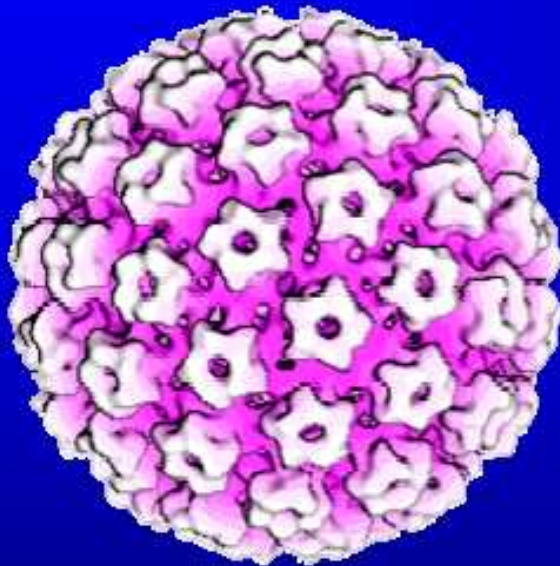


Gardasil: reazioni avverse

EVENTI AVVERSI	GARDASIL (N=5.088) %	Placebo con Al (N=3.470) %	Placebo salino (N=320) %
LOCALI (1-5 gg post-vaccino)			
Dolore	83,9	75,4	48,6
Edema	25,4	15,8	7,3
Iperemia	24,6	18,4	12,1
Prurito	3,1	2,8	0,6
SISTEMICI (1-15 gg post-vaccino)		Placebo (N=3790) %	
Febbre	10,3	8,6	
Nausea	4,2	4,1	
Vertigini	2,8	2,6	

CERVARIX

16/18 VLPs (20 µg)



- Nuovo Adjuvante di GSK (AS04) Alluminio + MPL
- Iniezione intramuscolare
- 0, 1, 6 mesi
- Ragazze e donne ≥ 10 anni

100% Protection Confirmed Year After Year against HPV 16/18 CIN1+

	HPV 16/18 related CIN1+	<i>Cervarix</i> _M ^T	Control	Vaccine Efficacy	
		n	n	%	95% CI
Initial efficacy study	27 months ¹	0	6	100	NA
Combined analysis initial efficacy study and extended follow-up	4.5 yrs ²	0	8	100	42.4 - 100
	5.5 yrs ³	0	11	100	61.5 - 100
	6.4 yrs ⁴	0	15	100	73.4 - 100

1. Harper et al. Lancet. 2004; 364: 1757.

2. Harper *et al.* Lancet 2006; 367: 1247-55

3. Presentation Gall S, AACR, Los Angeles, April 14-18, 2007, abstract 4900

4. Gynecologic Oncology 109 (2008): 158-159

100% Protection Confirmed Year After Year against HPV 16/18 CIN2+

	HPV 16/18 related CIN2+	<i>Cervarix</i> ^T _M	Control	Vaccine Efficacy	
		n	n	%	95% CI
Initial efficacy study	27 months ¹	0	3	100	NA
Combined analysis initial efficacy study and extended follow-up	4.5 yrs ²	0	5	100	-7.7 - 100
	5.5 yrs ³	0	7	100	32.7 - 100
	6.4 yrs ⁴	0	9	100	51.3 - 100

1. Harper et al. Lancet. 2004; 364: 1757.

2. Harper *et al.* Lancet 2006; 367: 1247-55

3. Presentation Gall S, AACR, Los Angeles, April 14-18, 2007, abstract 4900

4. Gynecologic Oncology 109 (2008): 158-159

Cervarix: reazioni avverse

	Vaccine group (n=531)	Placebo group (n=538)	<i>P</i>
REAZIONI LOCALI			
Dolore	96 (93,4%)	469 (87,2%)	.0006
Edema	182 (34,3%)	113 (21%)	< .0001
Iperemia	189 (35,6%)	131 (24,3%)	.0001
Totale	499 (94%)	472 (87,7%)	.0004
REAZIONI SISTEMICHE			
Stanchezza	308 (58%)	289 (53,7%)	.175
Disturbi G.I.	178 (33,5%)	172 (32%)	.602
Cefalea	331 (62,3%)	329 (61,2%)	.706
Prurito	130 (24,5%)	109 (20,3%)	.106
Rush	60 (11,3%)	54 (10%)	.552
Febbre	88 (16,6%)	73 (13,6%)	.172
Totale	458 (86,3%)	462 (85,9%)	.860

Harper DM Lancet, 2004

Vaccini e risposta immune alle VLP

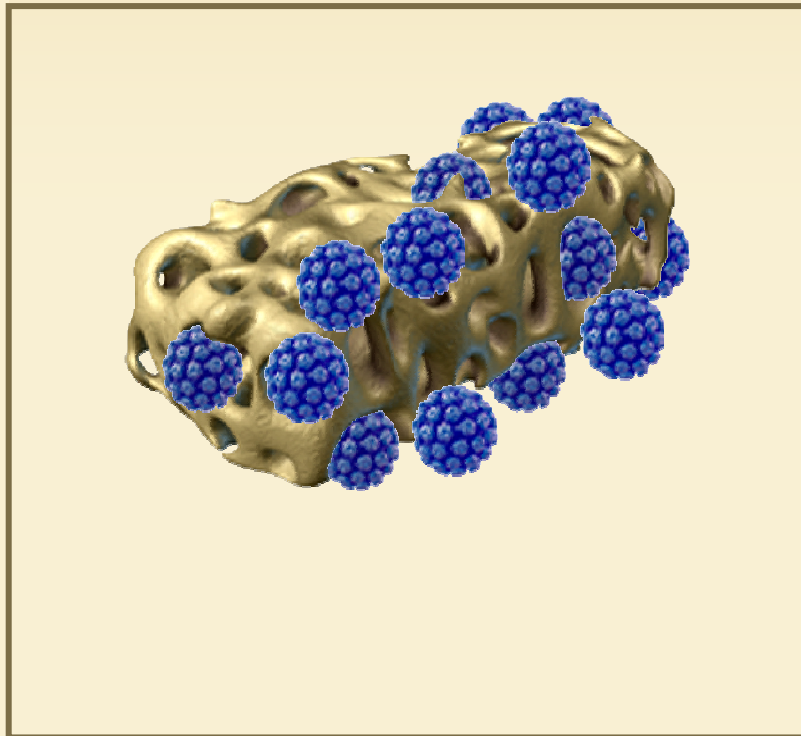
■ Correlato di protezione

- Non è stato identificato un livello minimo anticorpale associabile alla protezione per i vaccini anti-HPV¹

- Con le diverse metodiche di misurazione anticorpali vigenti:
 - Nessun test identifica contemporaneamente TUTTI gli anticorpi rilevanti e SOLO gli anticorpi rilevanti
- Un titolo anticorpale misurabile NON E' necessariamente predittivo di efficacia A LUNGO TERMINE
- Marker di efficacia immunologica lungo termine è la dimostrazione della memoria immunitaria²
- Per le valutazioni dell'EFFICACIA a lungo termine gli end point devono essere la prevenzione delle lesioni cliniche³

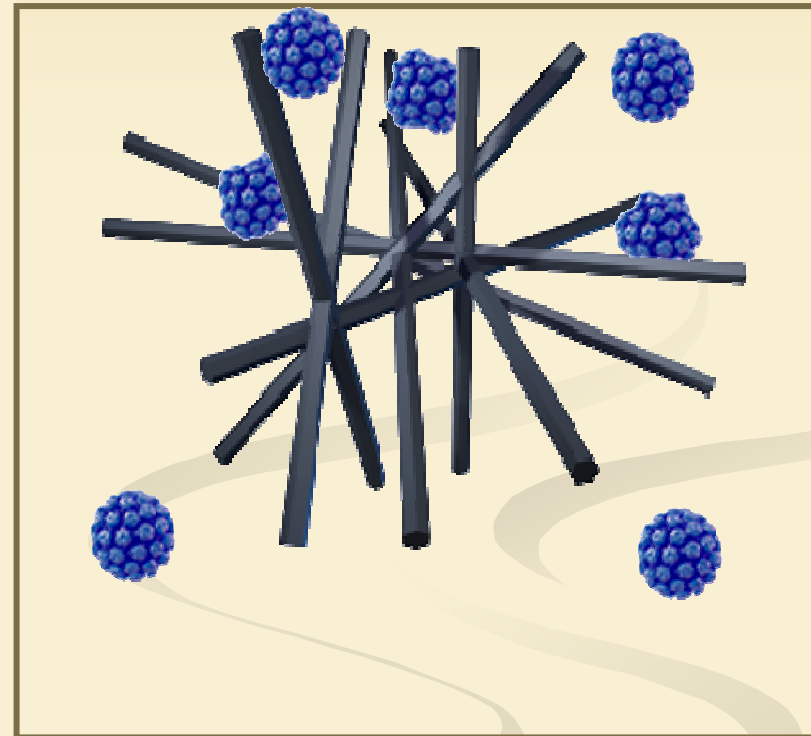
1: Frazer, Int j Infect Dis 2007;2 Olsson, Vaccine 2007;3 Pagliusi S, Vaccine 2004

La struttura amorfa dell' alluminio idrossifosfatosolfato permette una più elevata capacità di legarsi e stabilizzarsi con l'antigene



AAHS*

Vaccine, 2007 →



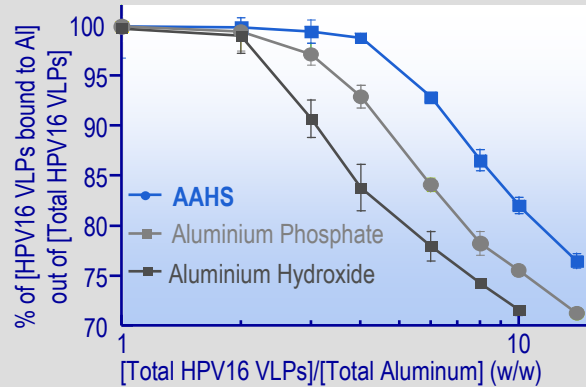
visto che l'AAHS era dotato della maggiore capacità di legare le VLP di HPV e che i topi immunizzati con VLP di HPV 16 adsorbite su AAHS sviluppavano titoli anticorpali notevolmente superiori a quelli degli animali immunizzati con VLP adsorbite su AlOH [38]. Pertanto, la formulazione fina-

*Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulphate.

**Aluminium Hydroxide.

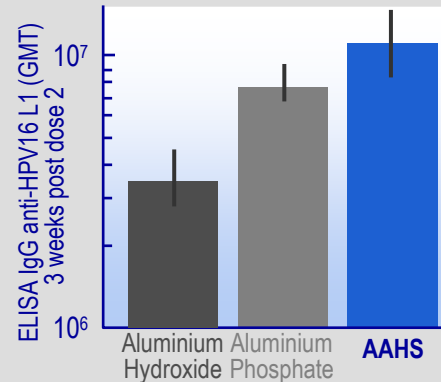
Scelta dell'AAHS rispetto all'idrossido di alluminio per Gardasil®

AAHS** binds more VLP than other aluminium adjuvants¹



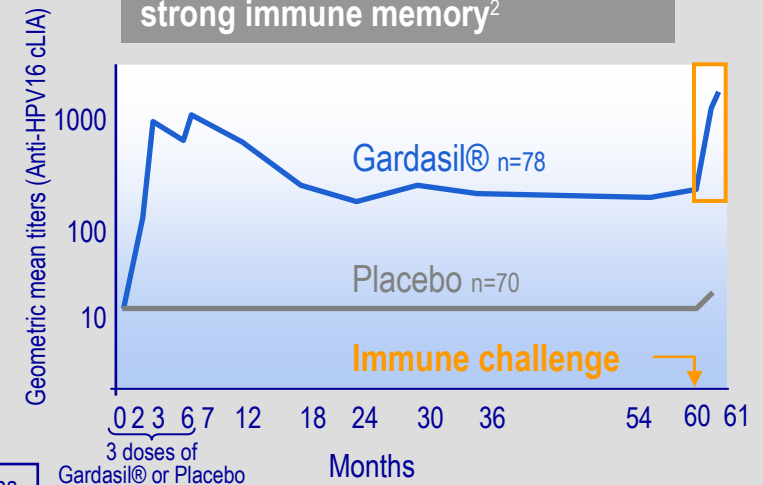
Binding capacity of different aluminium adjuvants to HPV 16 VLP

AAHS maximises immunogenicity of VLPs¹



Antibody response to HPV 16 VLP formulations with different Aluminium adjuvants measured in vivo in Balb c mice

AAHS and Gardasil® VLP stimulate strong immune memory²



In subjects naïve to the relevant HPV type from day 1 through month 60

* Empty shells made of viral protein but without any genetic material. They closely resemble the Human Papillomavirus but cannot cause disease.

** Amorphous Aluminium Hydroxyphosphate Sulfate, 225 µg of Aluminium

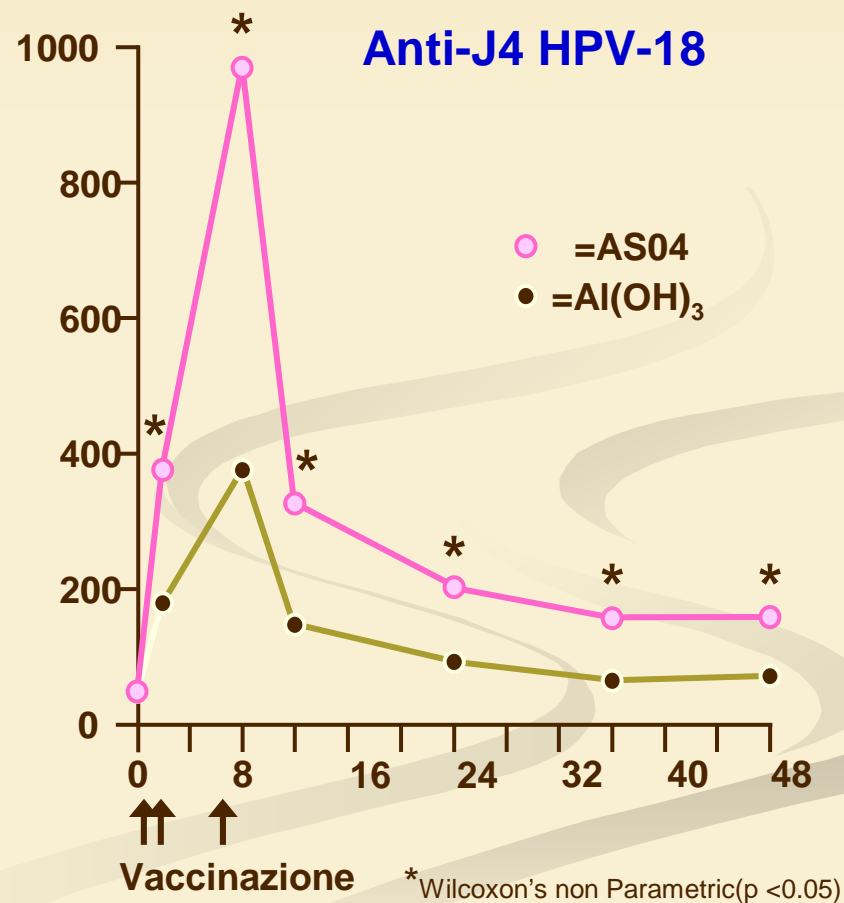
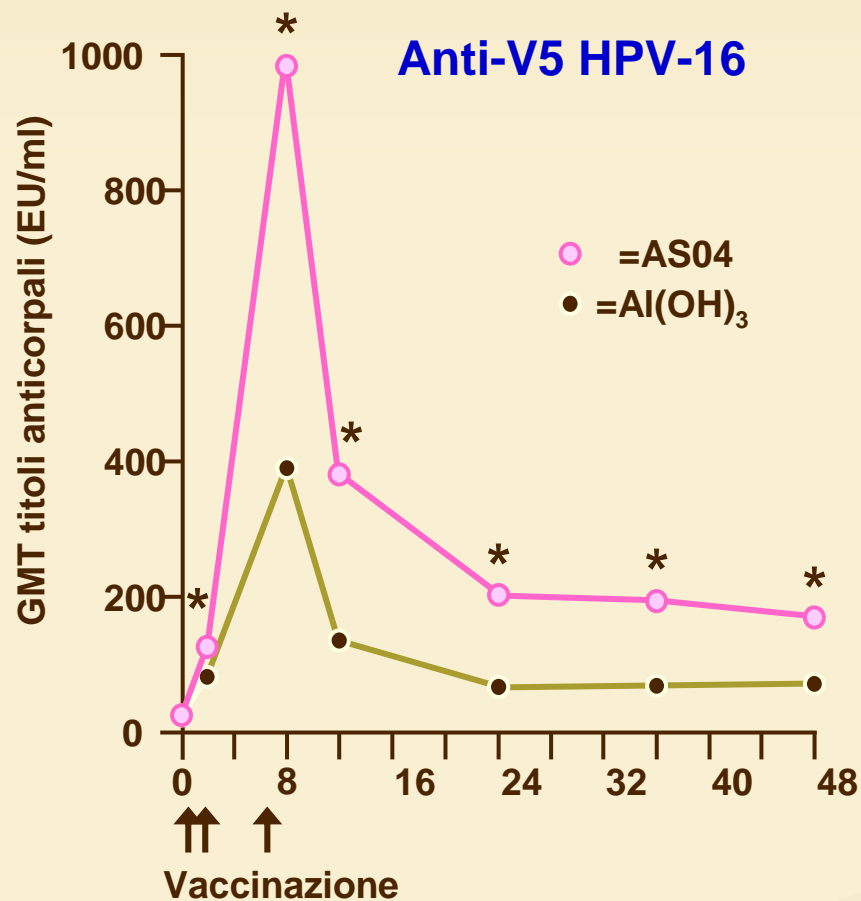
*** against infection, CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) and genital warts due to HPV types 6, 11, 16, 18; 5 yrs follow up (after dose 1)

[1] Sanofi Pasteur MSD, data on file

[2] Villa LL et al. oral presentation, ICID, 15th-18th June 2006, Lisbon, Portugal

Cervarix. Ruolo dell' AS04: titoli anticorpali elevati e persistenti

- V5 epitopo target degli anticorpi neutralizzanti HPV-16
- J4 epitopo target degli anticorpi neutralizzanti HPV-18



Adapted from Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Vaccine 2006;24: 5937-5949

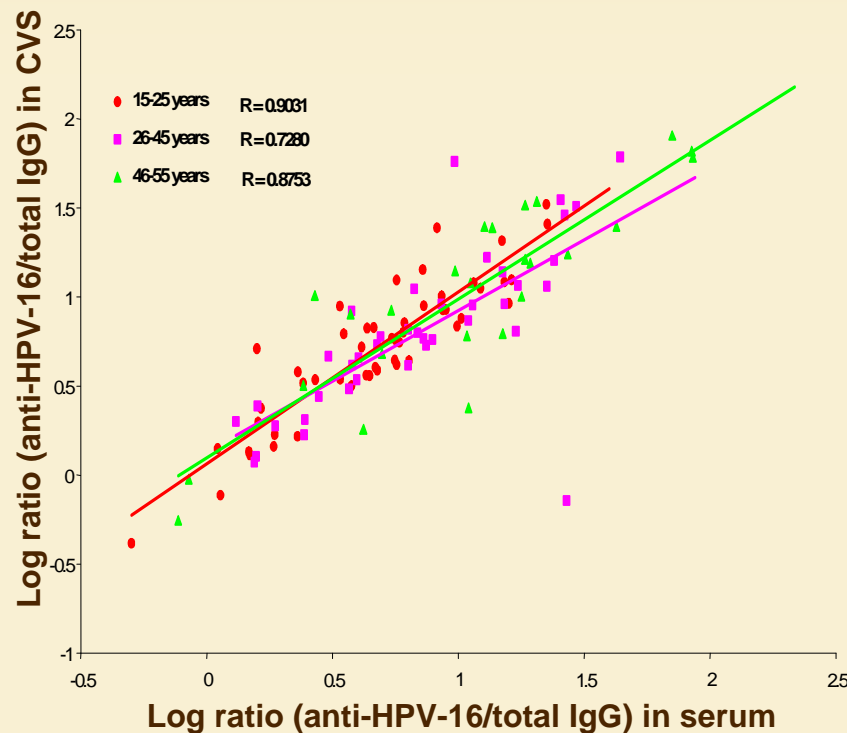
Correlazione tra livelli anticorpali sierici e mucosali

La migliore garanzia di protezione immune è di avere anticorpi nel sito d'infezione

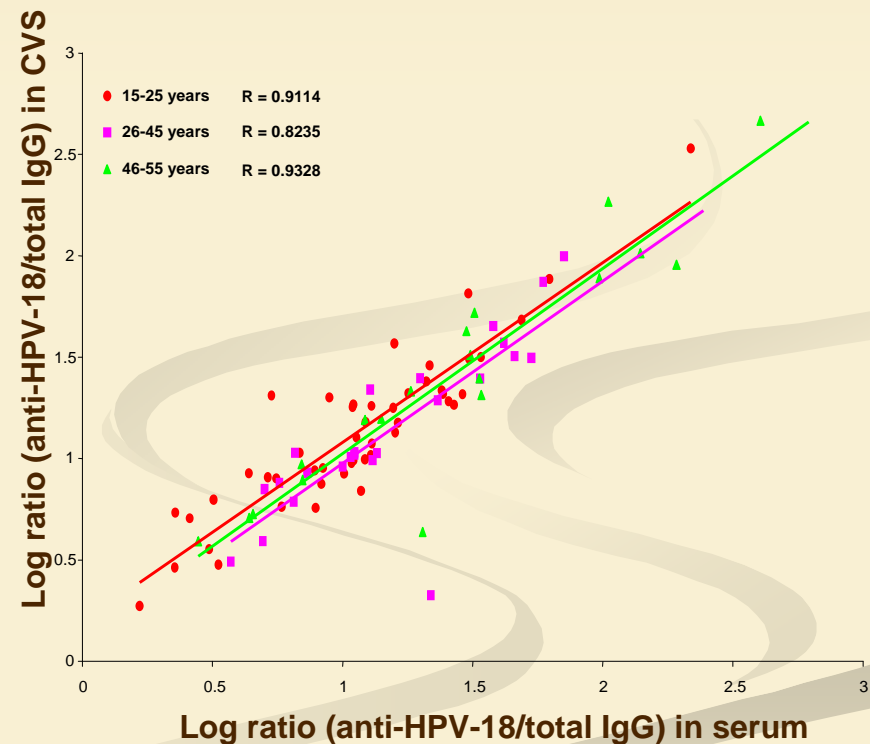
HPV-014 - donne di 15-55 anni

M24

Anti-HPV-16



Anti-HPV-18



T.F. Schwarz, S. Poncelet et al. Induction of cervical mucosal HPV IGG in women 15-55 years old following systemic vaccination with GSK cervical cancer candidate vaccine. ESPID; 2007.

Vaccini e risposta immune alle VLP

■ Correlato di protezione

- Non è stato identificato un livello minimo anticorpale associabile alla protezione per i vaccini anti-HPV¹
- Con le diverse metodiche di misurazione anticorpali vigenti:
 - Nessun test identifica contemporaneamente TUTTI gli anticorpi rilevanti e SOLO gli anticorpi rilevanti
- Un titolo anticorpale misurabile NON E' necessariamente predittivo di efficacia A LUNGO TERMINE
- Marker di efficacia immunologica lungo termine è la dimostrazione della memoria immunitaria²
- **Per le valutazioni dell'EFFICACIA a lungo termine gli end point devono essere la prevenzione delle lesioni cliniche³**

1: Frazer, Int j Infect Dis 2007;2 Olsson, Vaccine 2007;3 Pagliusi S, Vaccine 2004

Alphapapillomavirus

Specie
A9

Betapapillomavirus

Papillomavirus albero filogenetico

Deltapapillomavirus

Epsilonpapillomavirus

Thetapapillomavirus

Zetapapillomavirus

Etapapillomavirus

Kappapapillomavirus

Xipapillomavirus

Iotapapillomavirus

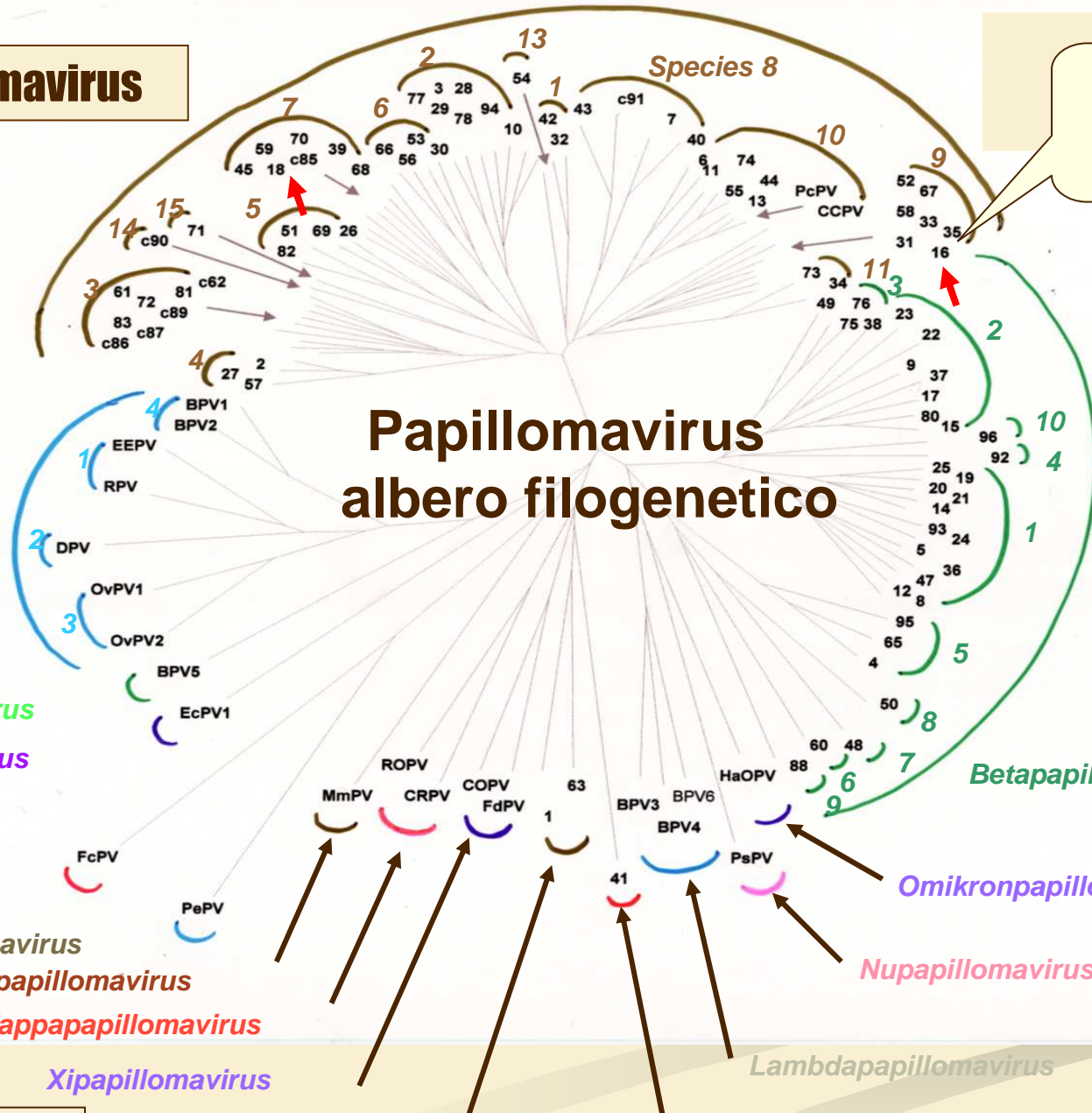
Mupapillomavirus

Lambdapapillomavirus

Betapapillomavirus

Omikronpapillomavirus

Nupapillomavirus

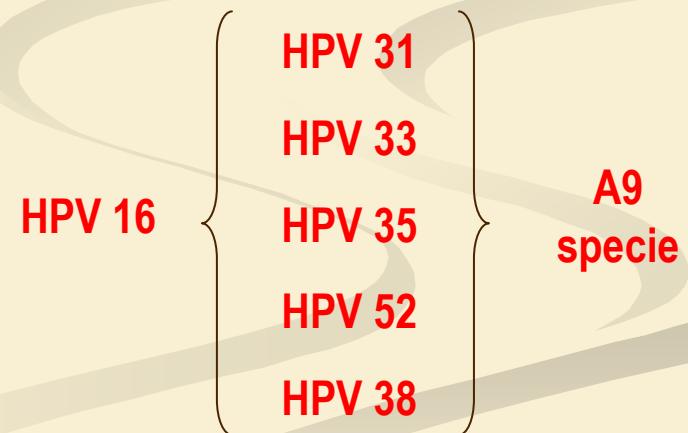


Da de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.

Quali tipi di HPV possono verosimilmente avere epitopi neutralizzanti più simili?

HPV Tipi	Specie	L1 omologia
HPV 16	A9	
HPV 18	A7	
HPV 45	A7	88%
HPV 31	A9	83%
HPV 33	A9	81%
HPV 52	A9	80%
HPV 58	A9	80%
HPV 35	A9	81%
HPV 59	A7	78%
HPV 51	A5	--
HPV 56	A6	--
HPV 39	A7	77%

Valutazione della similarità della struttura aminoacidica della proteina L1 in specie A9



Alphapapillomavirus

Specie
A7

Betapapillomavirus

Papillomavirus albero filogenetico

Deltapapillomavirus

Epsilonpapillomavirus

Thetapapillomavirus

Zetapapillomavirus

Etapapillomavirus

Kappapapillomavirus

Xipapillomavirus

Iotapapillomavirus

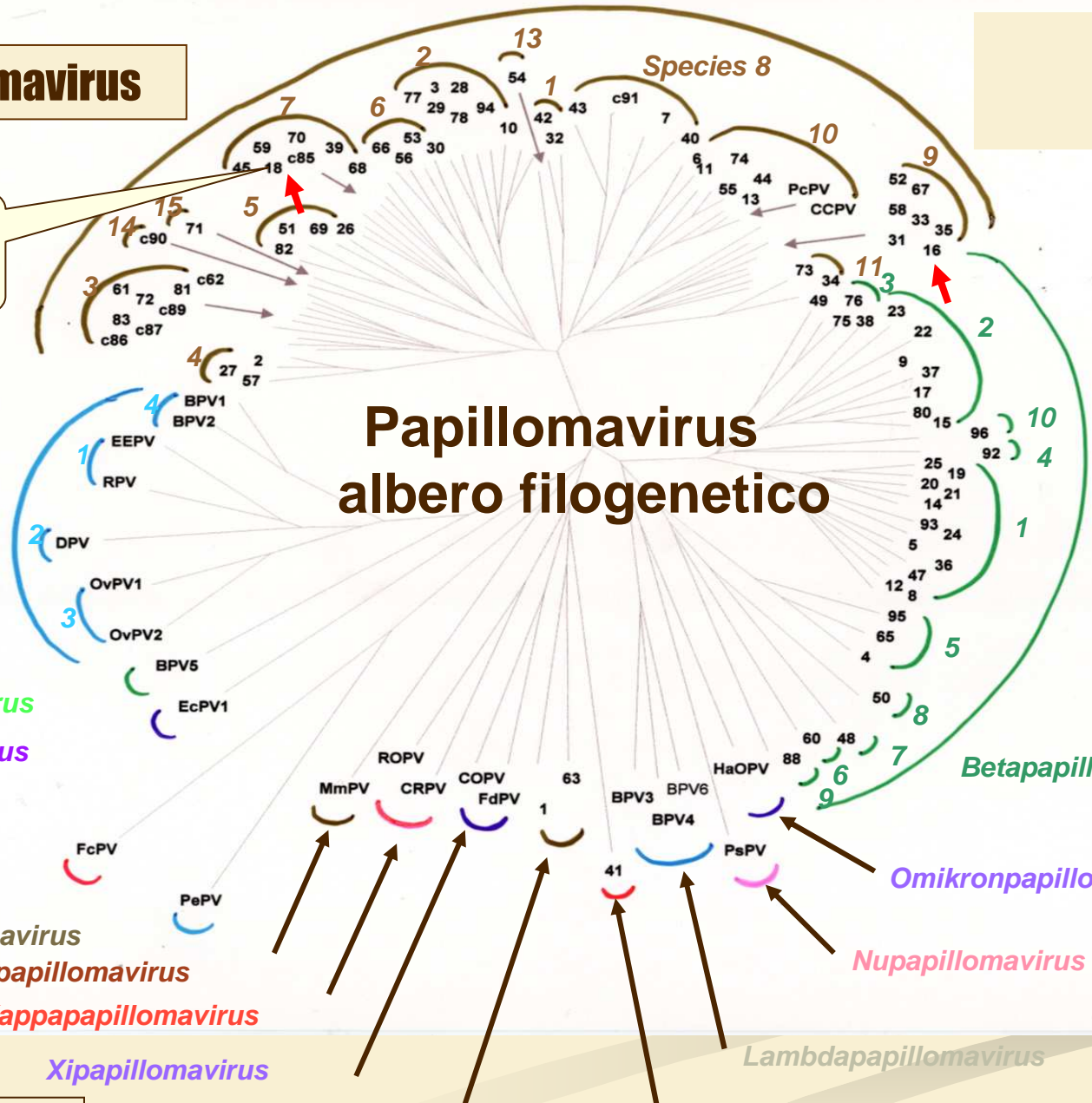
Mupapillomavirus

Lambdapapillomavirus

Betapapillomavirus

Omikronpapillomavirus

Nupapillomavirus

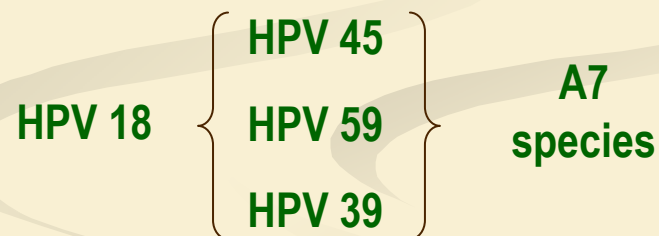


Da de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.

Quali tipi di HPV possono verosimilmente avere epitopi neutralizzanti più simili?

HPV Tipi	Specie	L1 omologia
HPV 16	A9	
HPV 18	A7	
HPV 45	A7	88%
HPV 31	A9	83%
HPV 33	A9	81%
HPV 52	A9	80%
HPV 58	A9	80%
HPV 35	A9	81%
HPV 59	A7	78%
HPV 51	A5	--
HPV 56	A6	--
HPV 39	A7	77%

Valutazione della similarità della struttura aminoacidica della proteina L1 in specie A7



Tipi di HPV e cancro del collo dell'utero

Europa

La scala di importanza di ciascun tipo di HPV nella diffusione del cancro cervicale differisce nelle diverse regioni del mondo

HPV Tipi	Proporzione nel cancro cervicale Europa
HPV 16	58.1
HPV 18	15.7
HPV 33	4.4
HPV 31	4.0
HPV 45	2.9
HPV 35	1.6
HPV 58	1.2
HPV 56	1.0
altri HPV	ogni < 1%

Tipi di HPV più comuni nel cancro del collo dell'utero in **Europa** (Top 5)

HPV 16

HPV 18

HPV 33

HPV 31

HPV 45

The Cross-Protection Results

Proven Cross Protection against Clinical Disease

GARDASIL® is the only vaccine that has demonstrated cross-protection against the immediate precursors of cervical cancer (CIN 2/3 or AIS) related to 10 non-vaccine HPV types. The reduction in CIN 2/3 or AIS due to these 10 non-vaccine HPV types was 38%

CIN 2/3 OR AIS	GARDASIL®	Placebo	Efficacy	95% CI
10 non-vaccine oncogenic types HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	38	62	38%	(6,60)

Disease Cross-Protection Analysis : Efficacy against High Grade Cervical Dysplasia (CIN 2/3 or AIS)

“Generally HPV Naïve” Population

CIN2/3 or AIS	GARDASIL [®]	Placebo	Efficacy	95% CI
10 non-vaccine oncogenic HPV types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	38	62	38%	(6, 60)
HPV 31/45	8	21	62%	(10, 85)
HPV 31/33/45/52/58	27	48	43%	(7, 66)

Over 9000 subjects received ≥ 1 dose, were naive to HPV6/11/16/18 and PCR(-) to 10 non-vaccine types (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) and had a normal Pap at D1

Studi di GSK 001 e 007 fino a 4.5 anni: prima evidenza di protezione crociata verso i tipi 45 e 31

Infezioni incidenti con tipi oncogeni più comuni dopo il 16 e il 18

Tipo di HPV	Vaccino			Placebo			Efficacia del vaccino (%) (95% IC)
			Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)			Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)	
	N	n	Rate	N	n	Rate	
HPV-45	528	1	0.1 (0.0-0.4)	518	17	1.2 (0.7-1.9)	94.2 (63.3-99.9)
HPV-31	528	14	0.9 (0.5-1.6)	516	30	2.1 (1.4-3.0)	54.5 (11.5-77.7)
HPV-33	529	12	0.8 (0.4-1.4)	519	13	0.9 (0.5-1.5)	8.6 (-117.3-61.9)
HPV-52	524	40	2.8 (2.0-3.8)	515	48	3.5 (2.6-4.6)	18.6 (-26.5-47.8)
HPV-58	529	14	0.9 (0.5-1.6)	517	16	1.1 (0.6-1.8)	14.0 (-87.9-61.1)

Lo studio non aveva potenza numerica per valutare la protezione crociata verso tutti i singoli genotipi

Studi HPV 001 e 007 fino a 5.5 anni: prima evidenza di protezione crociata verso i tipi 45 e 31

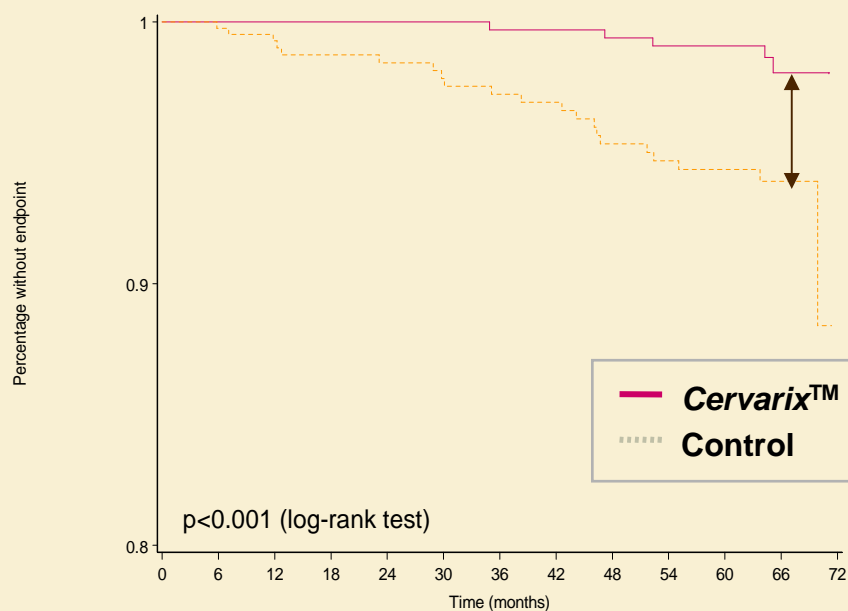
Infezioni incidenti con tipi oncogeni più comuni dopo il 16 e il 18

genotipo HPV	Vaccino			Placebo			Efficacia del Vaccino (%) (95% CI)
			Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)			Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)	
	N	n	Rate	N	n	Rate	
HPV-45	528	3	0.2 (0.0-0.6)	518	24	1.7 (1.1-2.6)	88 (61-98)
HPV-31	528	17	1.2 (0.7-1.9)	516	35	2.6 (1.8-3.6)	54 (15-76)

Lo studio non aveva potenza statistica per valutare la protezione crociata verso tutti i singoli genotipi

Up To 6.4 Years Sustained Cross Protection Against Incident Infection With HPV Types 45 & 31

HPV-45

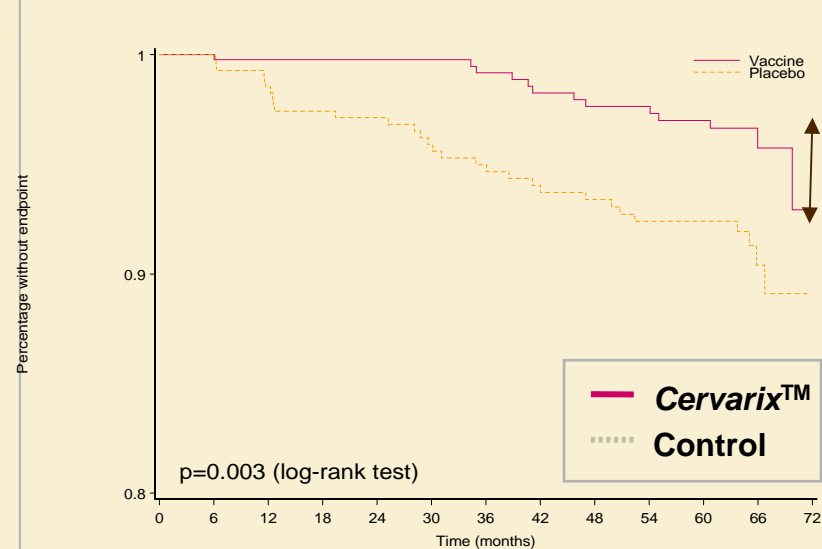


Number at risk

Vaccine	460	443	404	347	346	337	332	327	322	316	282	103	1
Placebo	438	423	389	334	332	326	317	310	297	288	254	84	2

Vaccine efficacy 78% [39, 93]

HPV-31



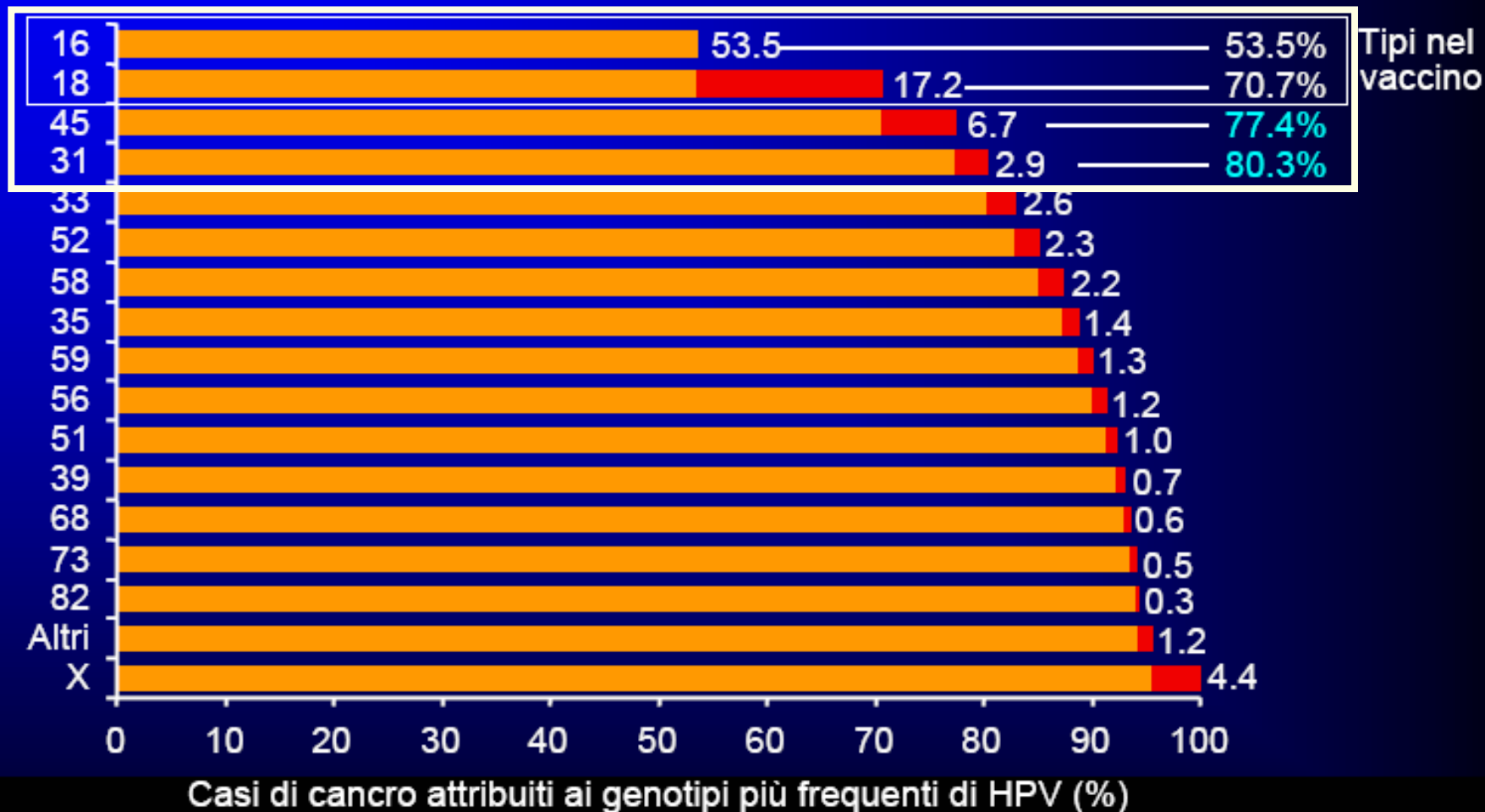
Number at risk

Vaccine	455	438	400	344	343	334	328	320	314	309	276	102	1
Placebo	430	416	378	323	321	313	304	293	284	275	244	84	2

Vaccine efficacy 60% [20, 81]

Tipi di HPV identificati nei tumori della cervice uterina

Genotipo HPV



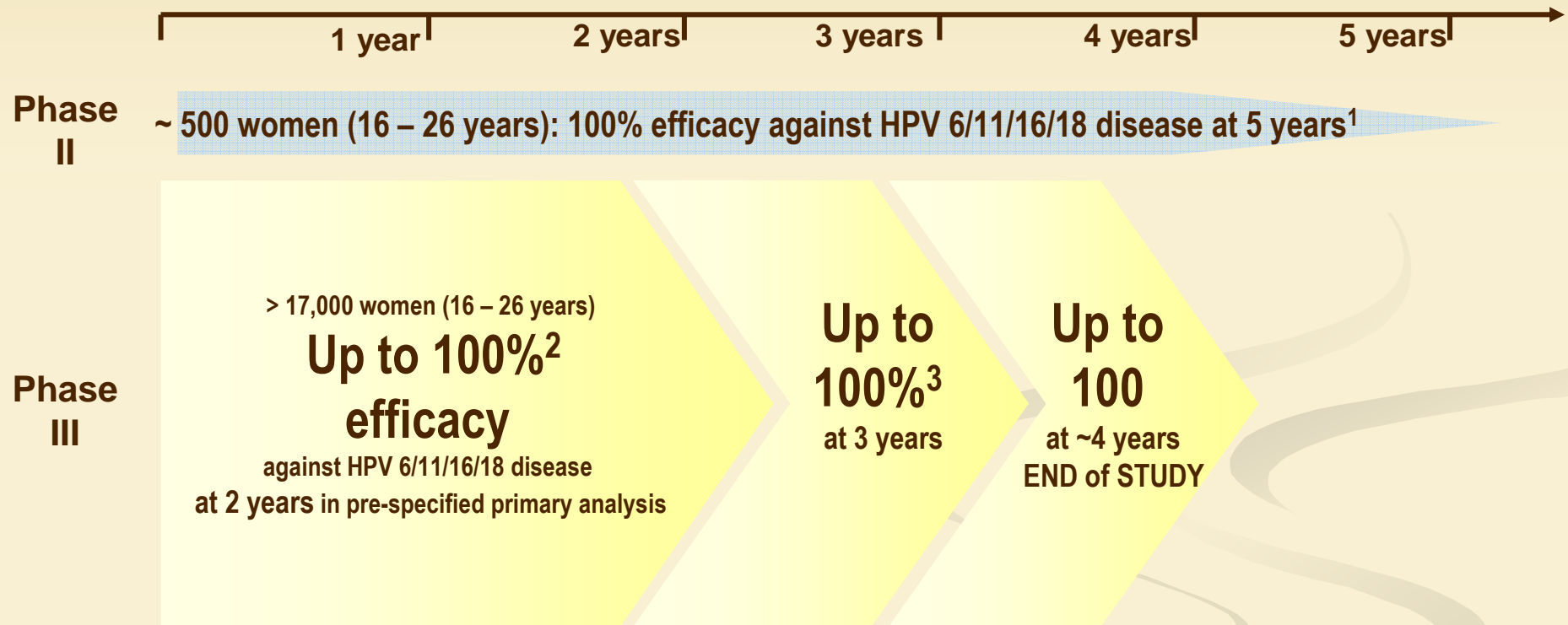
Persistenza immunitaria

HPV

?

The background of the slide features several light gray, wavy, horizontal lines that sweep across the lower half of the page, creating a sense of movement and depth.

Sustained efficacy over time Gardasil

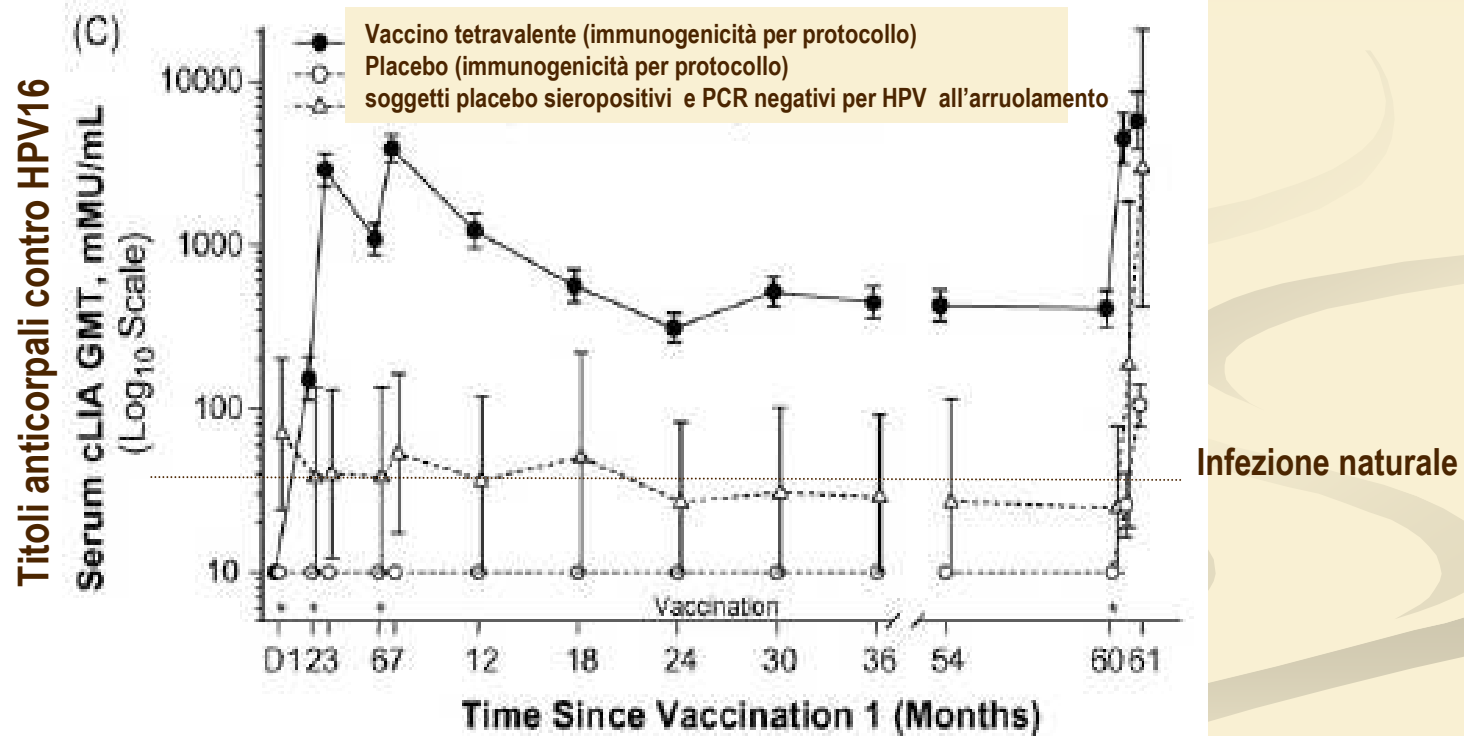


Due to the high efficacy seen in FUTURE I and II, the independent Data and Safety Monitoring Board (DSMB) of these studies recommended ending enrollment and vaccination of women in the placebo group earlier than planned.

Reference: 1. British Journal of Cancer (2006) 95, 1459 – 1466 2. GARDASIL® Summary of Product Characteristics 3. Lancet 2007; 369: 1861–68

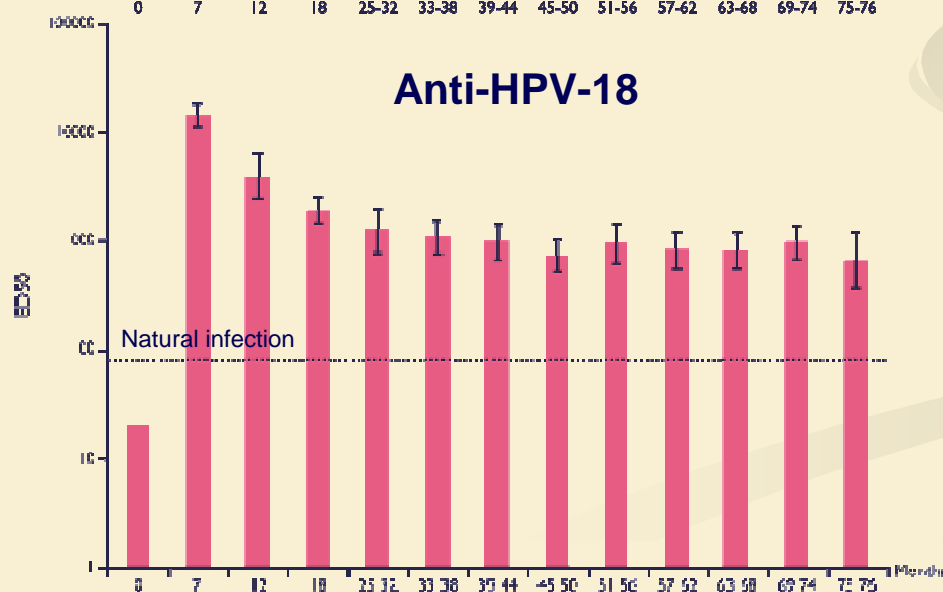
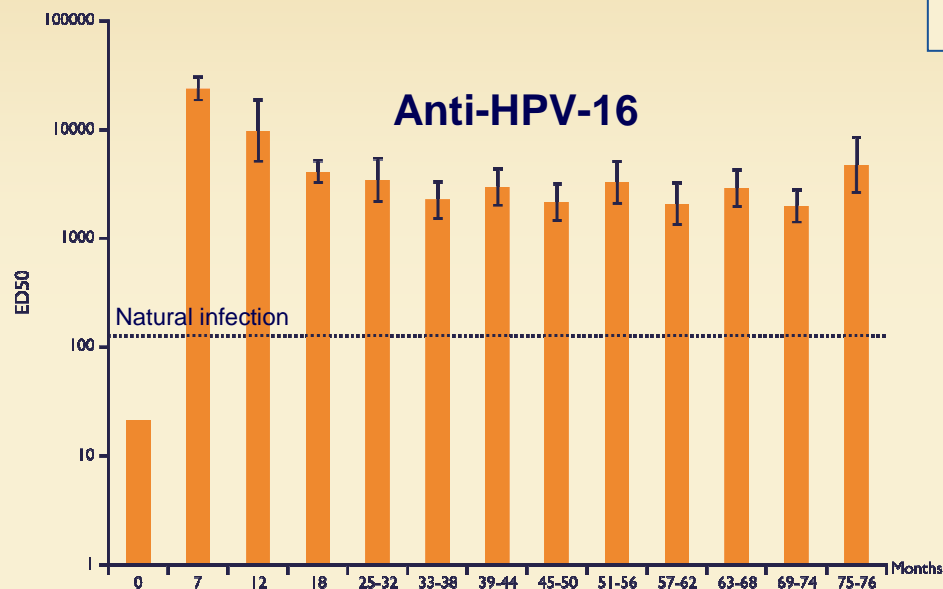
Dati di immunogenicità del vaccino quadrivalente

- I livelli anticorpali si sono stabilizzati ad un plateau stabile fino a 5 anni di follow-up a livelli molto superiori a quanto osservato dopo l'infezione naturale
- Inoltre i dati dopo challenge antigenico con una dose di vaccino a 5 anni dalla vaccinazione suggeriscono la presenza di **memoria immunitaria**



Up To 6.4 Years High & Sustained Immune Response For Both HPV-16 & 18

Neutralizing Antibody Responses



≥98% of women remain seropositive for both HPV-16 & -18 up to 6.4 years

Persistenza immunitaria

HBV

?

HPV

?