

VACCINO anti HPV a due anni dall'introduzione

Alessandra Graziottin MD

Direttore Centro di Ginecologia

H.San Raffaele Resnati, Milano

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.org

DISCLOSURE

- **Speakers' bureau:**

Bayer, Janssen-Cilag, Pantarhei, Procter & Gamble, Sanofi, Theramex, Valeas

- **Advisory Boards:**

Bayer, Janssen-Cilag, Theramex, Valeas

- **Consultant:**

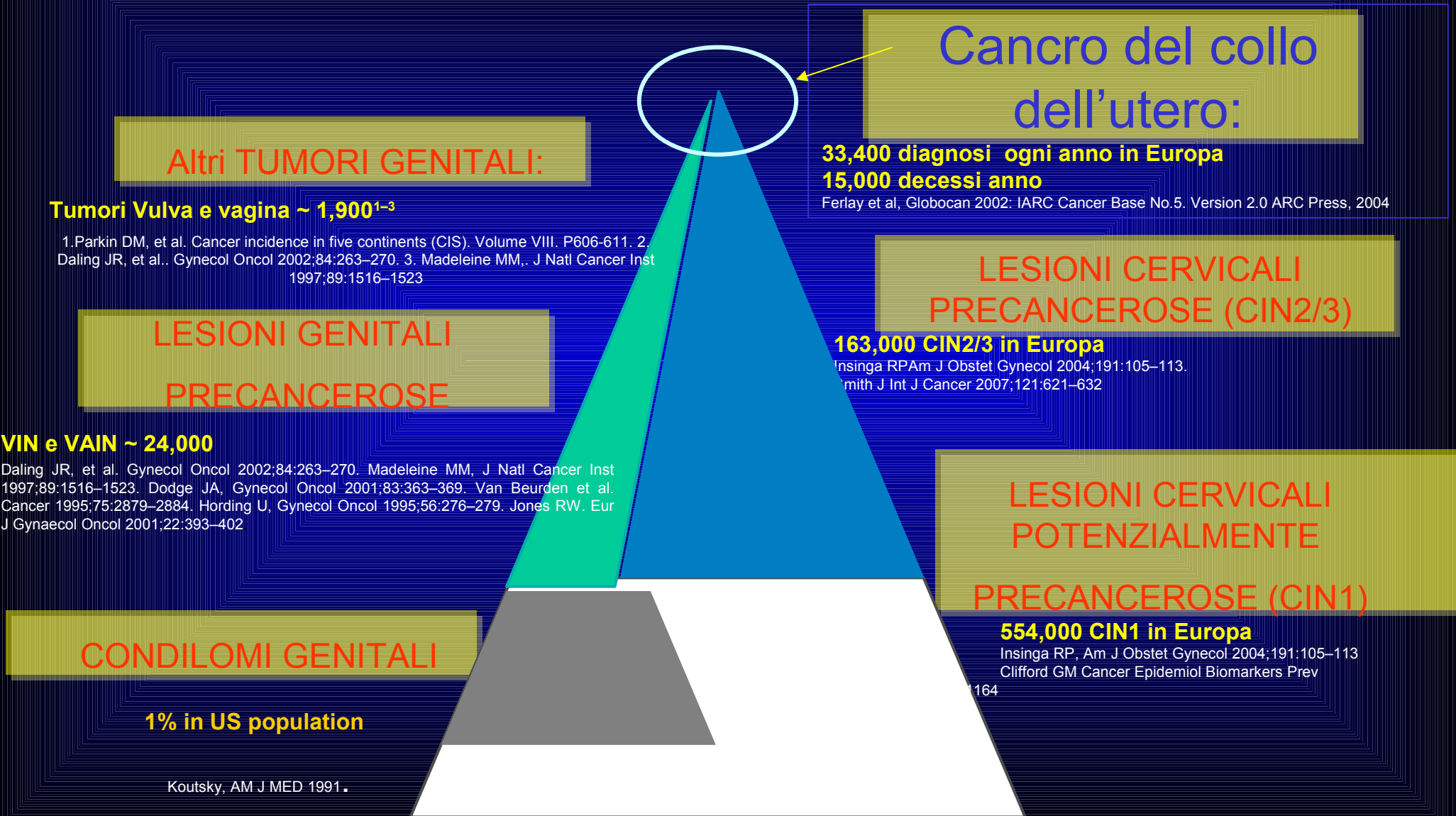
Bayer, Boeringher Ingelheim, Epitech, Theramex

Le patologie da HPV sono
realmente un problema che
pesa sulla salute delle donne?

Vaccini anti HPV disponibili in Italia

- **Vaccino bivalente,
contro i ceppi di Papilloma 16 e 18**
- **Vaccino quadrivalente,
contro i ceppi di Papilloma
6 e 11, 16 e 18**

Patologie CERVICALI e GENITALI causate dal Papillomavirus Umano

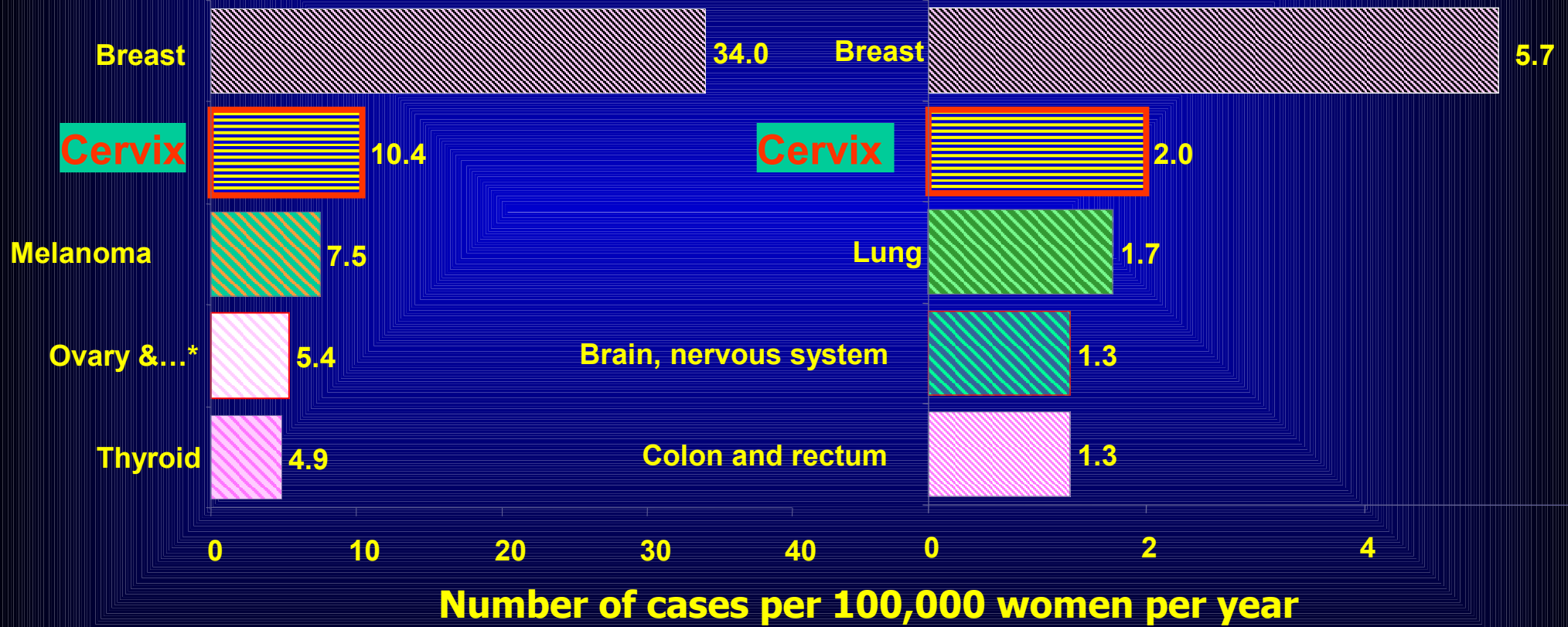


Secondo cancro più frequente in donne 15-44 anni

Age-standardized (World) incidence & mortality rates - EUROPE

INCIDENCE

MORTALITY



* Ovary, Fallopian tube, broad ligament, round ligament, parametrium, and uterine adnexa.
European Union except Cyprus (24 countries) + Iceland, Norway, & Switzerland (3 countries).

PATOLOGIE VULVO-VAGINALI da HPV 6, 11, 16, 18

Stima delle patologie vulvo vaginali da HPV in donne europee

Disease	Cases per year in Europe*		6,11,16,18-related disease among HPV-related disease
	HPV 16 and HPV 18	HPV 6 and HPV 11	
Vulvar-vaginal cancer	~ 1,900 ¹⁻³	to be determined	~ 90%
Pre-cancerous vulvar-vaginal lesions	~ 24,000 ²⁻⁷	to be determined	~ 80%
Genital warts	> 225,000		~ 90%

*25 EU member states (except Bulgaria & Romania) plus Iceland, Norway and Switzerland

Cosa può voler dire per una
donna contrarre
l'HPV di tipo 6 o 11?

Condilomi genitali

- vegetazioni che si riscontrano tipicamente sulla cute e sulle mucose
- Esistono vari tipi di verruche genitali, :
 - Le verruche classiche¹
 - Le verruche cheratosiche¹
 - Le verruche lisce, papulari¹
 - Le verruche piane¹
- Più del 90% delle verruche genitali sono causate dai tipi HPV 6 e 11^{2, 3}



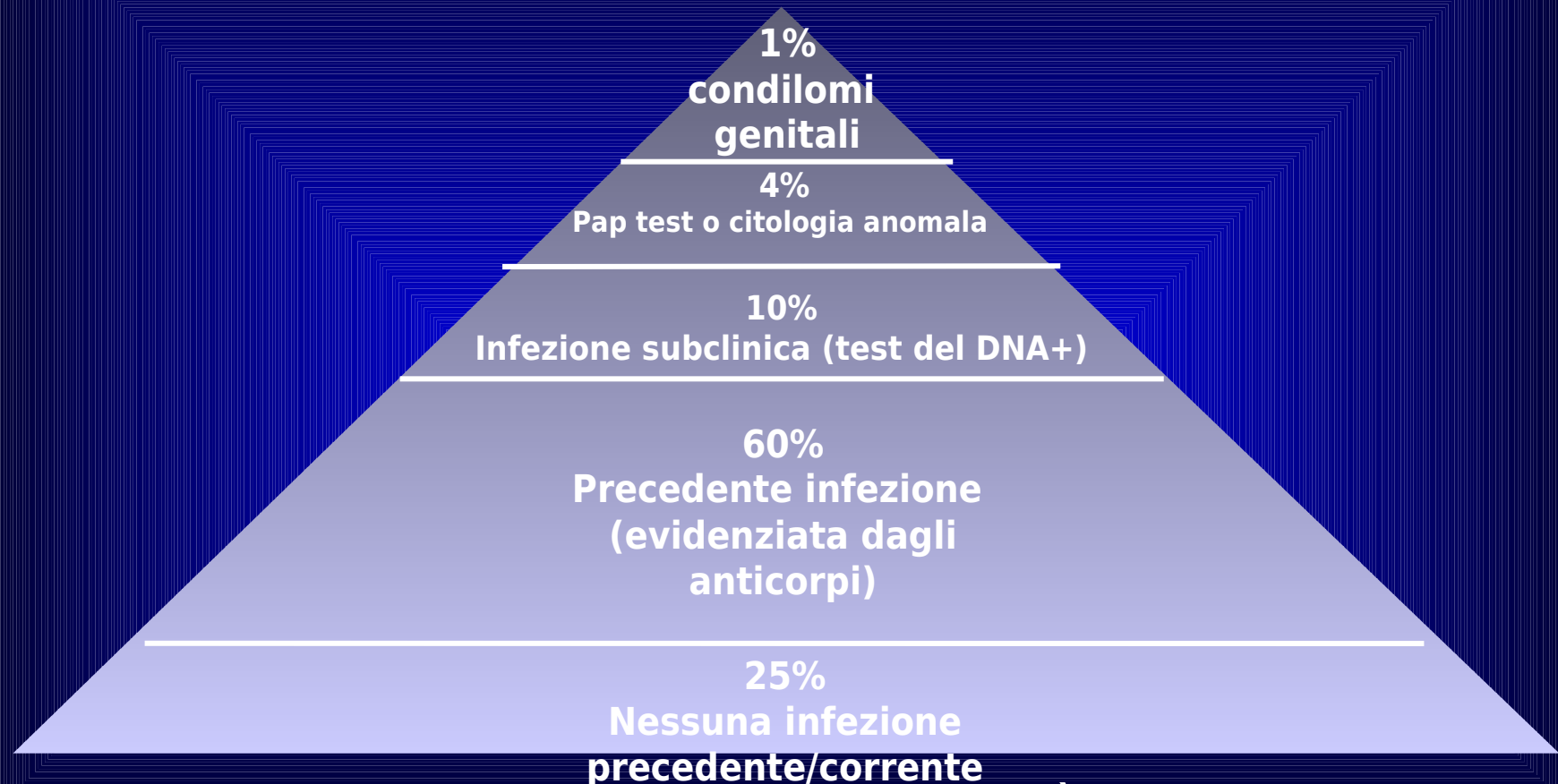
Condilomi genitali in un soggetto di sesso femminile



Condilomi genitali in un soggetto di sesso maschile

Condilomi genitali – Prevalenza

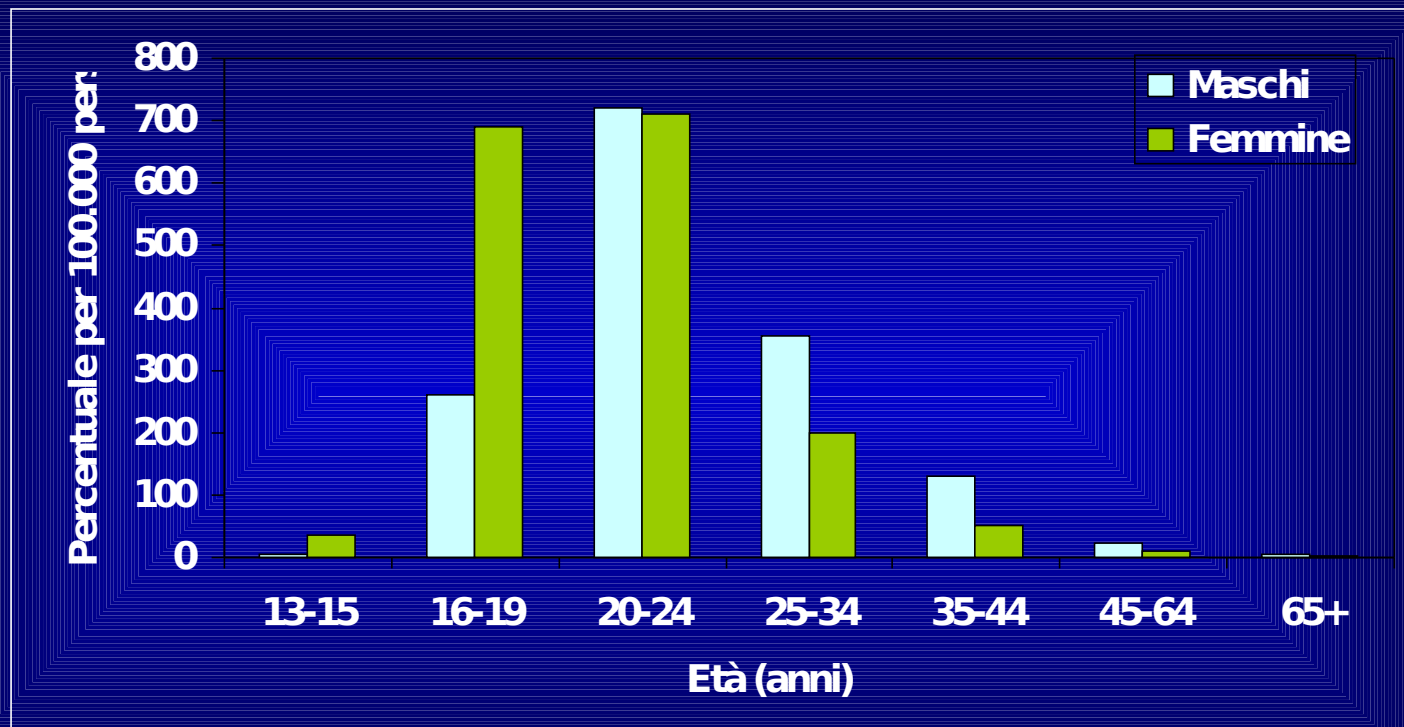
Prevalenza stimata dell'infezione genitale da papillomavirus in una popolazione USA di uomini e donne di età compresa tra 15 e 49 anni



Popolazione USA: circa l'1% degli adulti (di età compresa tra 15 e 49 anni) è affetta da condilomi genitali clinicamente evidenti

Condilomi genitali – Incidenza correlata all'età (Dati Europei)

Percentuali di diagnosi di condilomi anogenitali (primo episodio)
Cliniche Mediche Genitourinarie in Inghilterra e Galles (2000)

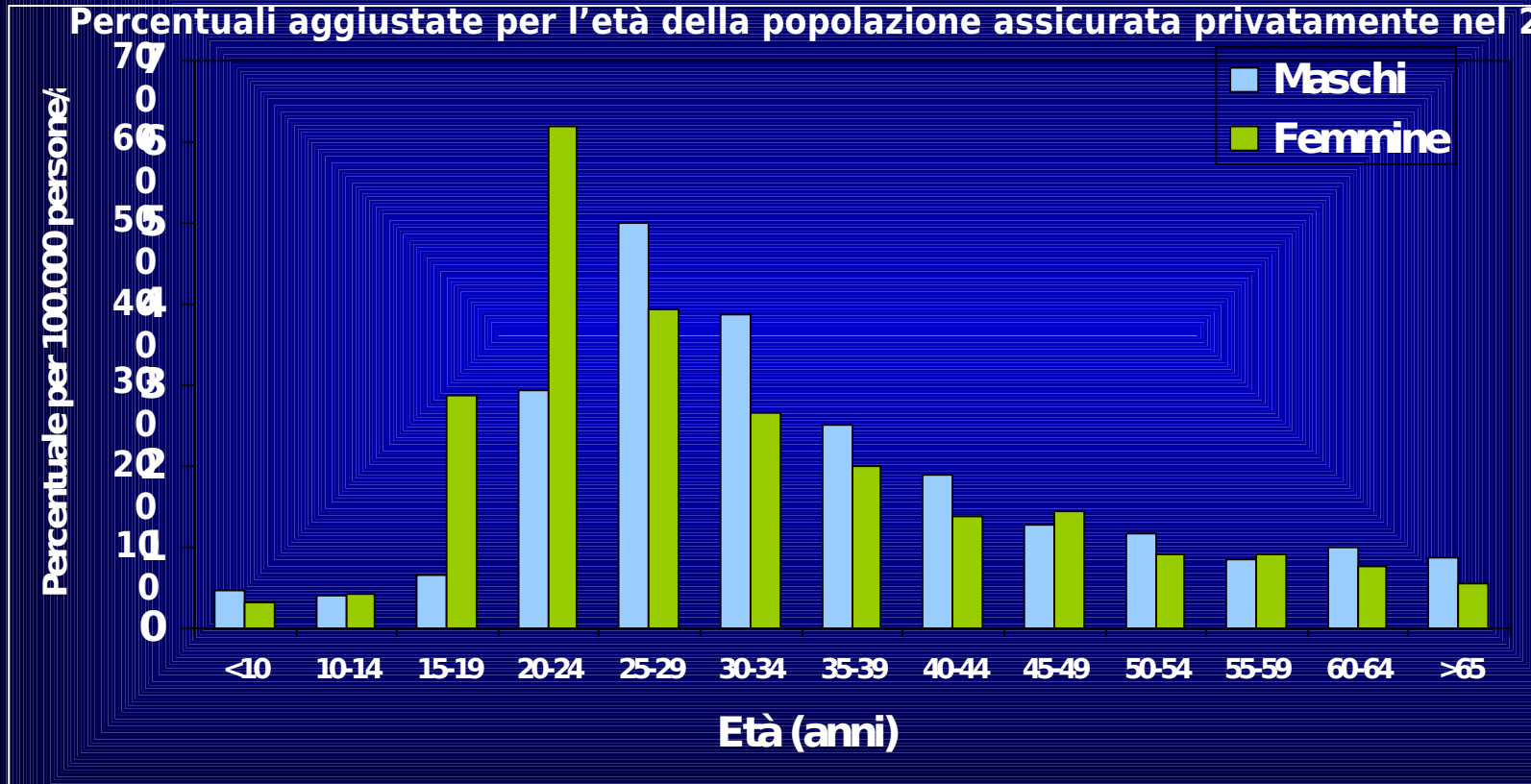


- La più alta incidenza di condilomi genitali è nei soggetti di età compresa tra 16 e 24 anni¹
- L'elevata incidenza osservata in donne di età compresa tra 16 e 19 anni può riflettere l'età dell'esordio della vita sessuale² e la scelta del partner maschile (solitamente di età più avanzata)

Condilomi genitali – Prevalenza correlata all'età (Dati USA)

Prevalenza di condilomi genitali in un ambito privato negli Stati Uniti

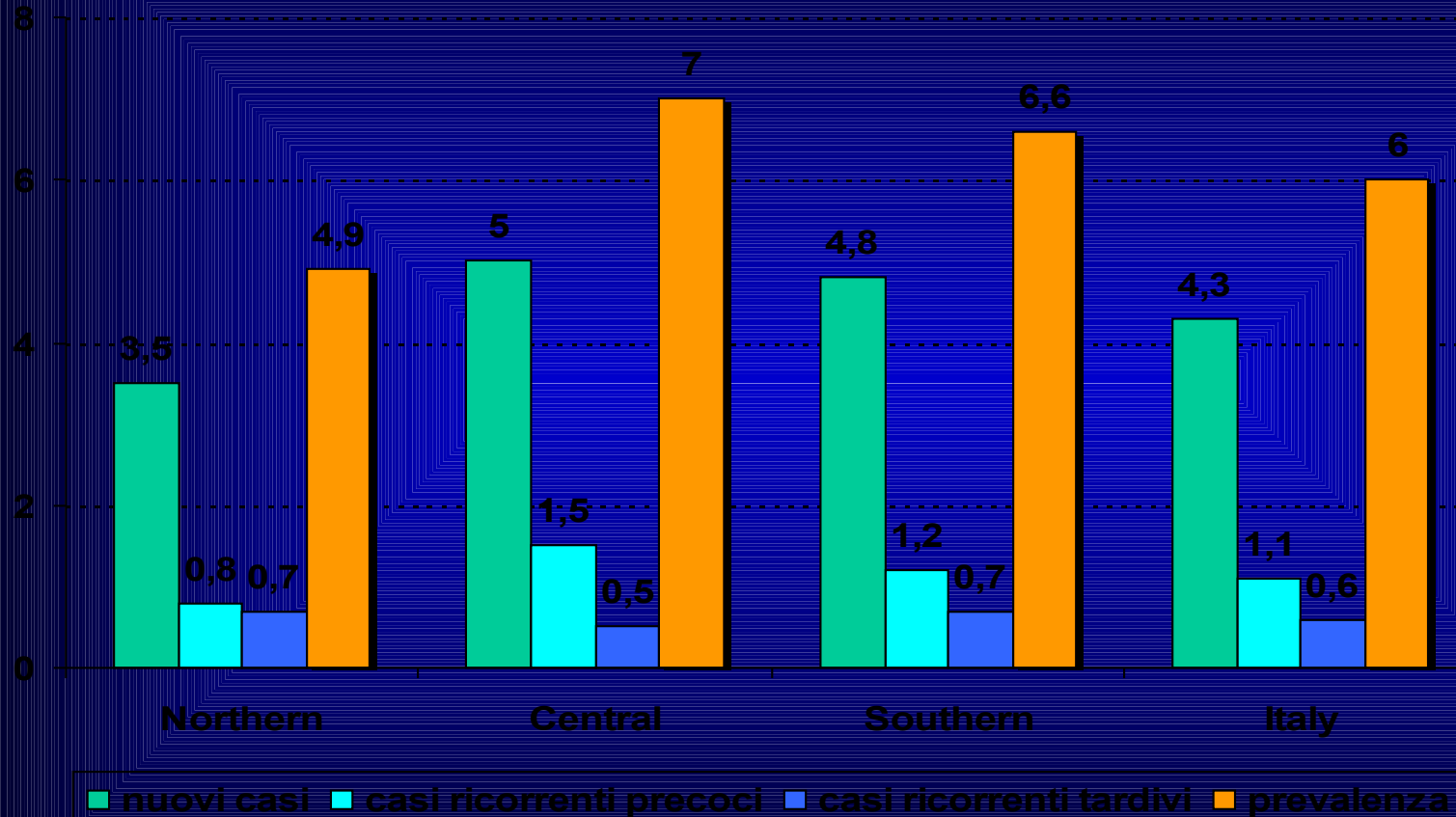
Percentuali aggiustate per l'età della popolazione assicurata privatamente nel 2000



- La prevalenza più alta di condilomi genitali è in uomini e donne di età compresa tra 20 e 29 anni

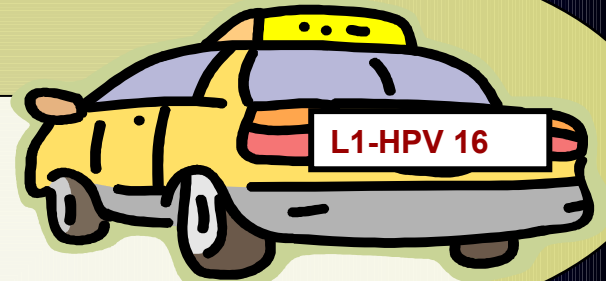
CONDILOMI GENITALI: stime dell'incidenza e prevalenza in Italia

Rate X 1000 women aged 15-64 years




Come è fatto
il vaccino tetravalente?

Come è fatto il vaccino quadrivalente?

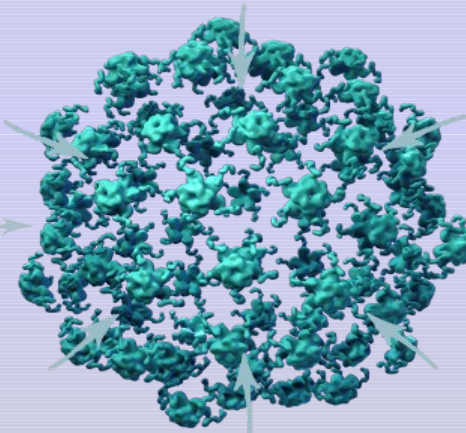


L1

(coat protein)
yeast production

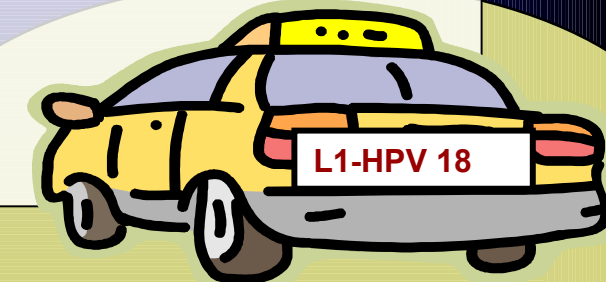
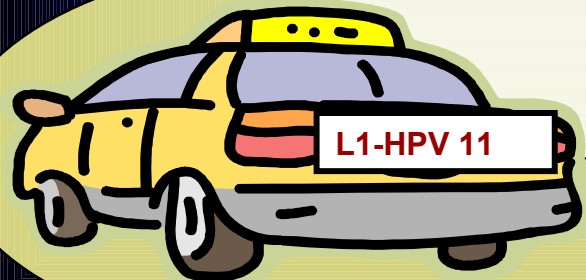


1 L1
pentamer



Pentamer
assembling

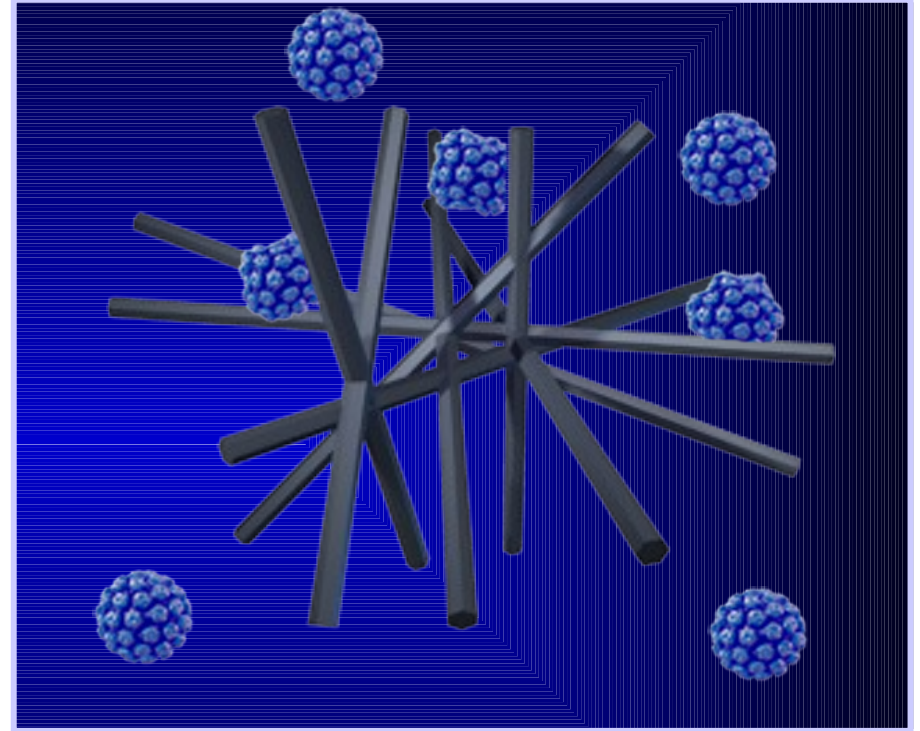
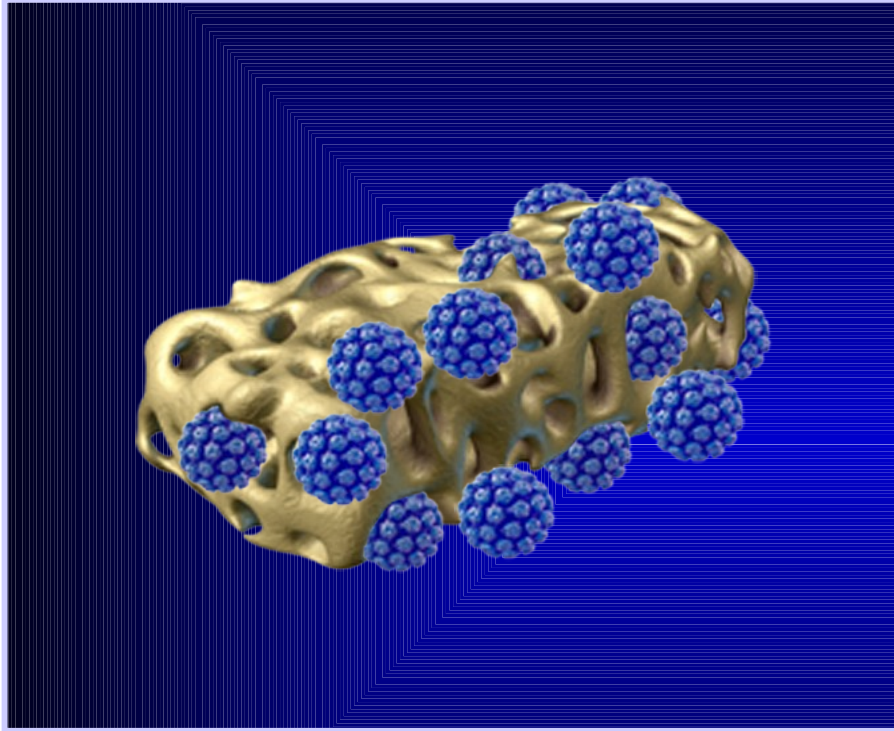
**Virus Like Particles
(VLP) non infectious**



Il vaccino può provocare il
rischio di contrarre
malattie da HPV?

No, perché iniettiamo solo la
proteina L1 = numero di
targa

Comparing the Crystalline Aluminium Hydroxide with the new Amorphous Aluminum HydroxyPhosphate Sulphate



**The ability to bind and stabilise the vaccine particles may be important.
Human Papillomavirus vaccine particles bind to the adjuvant.
AAHS* stabilises the vaccine particles.**

*Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulphate.

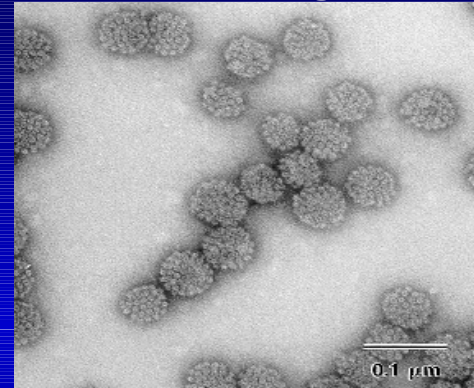
**Aluminium Hydroxide.

Oltre al cancro del collo dell'utero
quali altre patologie sono
prevenibile tramite la
vaccinazione?

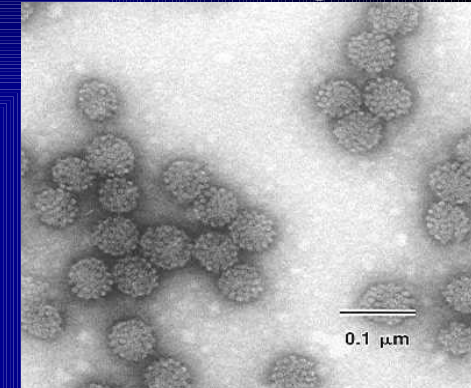
Il vaccino quadrivalente VLP-L1 anti HPV

- Adjuvant 225 µg Amorphous Aluminum HydroxyPhosphate Sulphate(AAHS) per dose
- is a vaccine for the prevention of
 - high-grade cervical dysplasia (CIN 2/3),
 - cervical carcinoma,
 - high-grade vulvar and vaginal dysplastic lesions (VIN –VaIN 2/3), and
 - external genital warts (condyloma acuminata)
 - causally related to Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16 and 18.
- The primary vaccination series consists of 3 separate 0.5 ml doses administered according to the following schedule: 0, 2, 6 months.

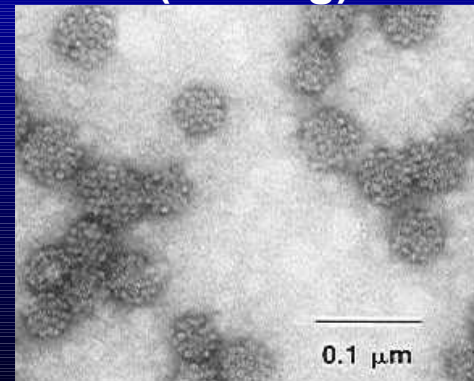
HPV tipo 6
(20 mcg)



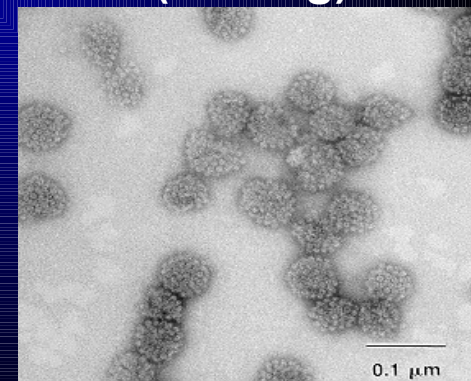
HPV tipo 11
(40 mcg)



HPV tipo 16
(40 mcg)



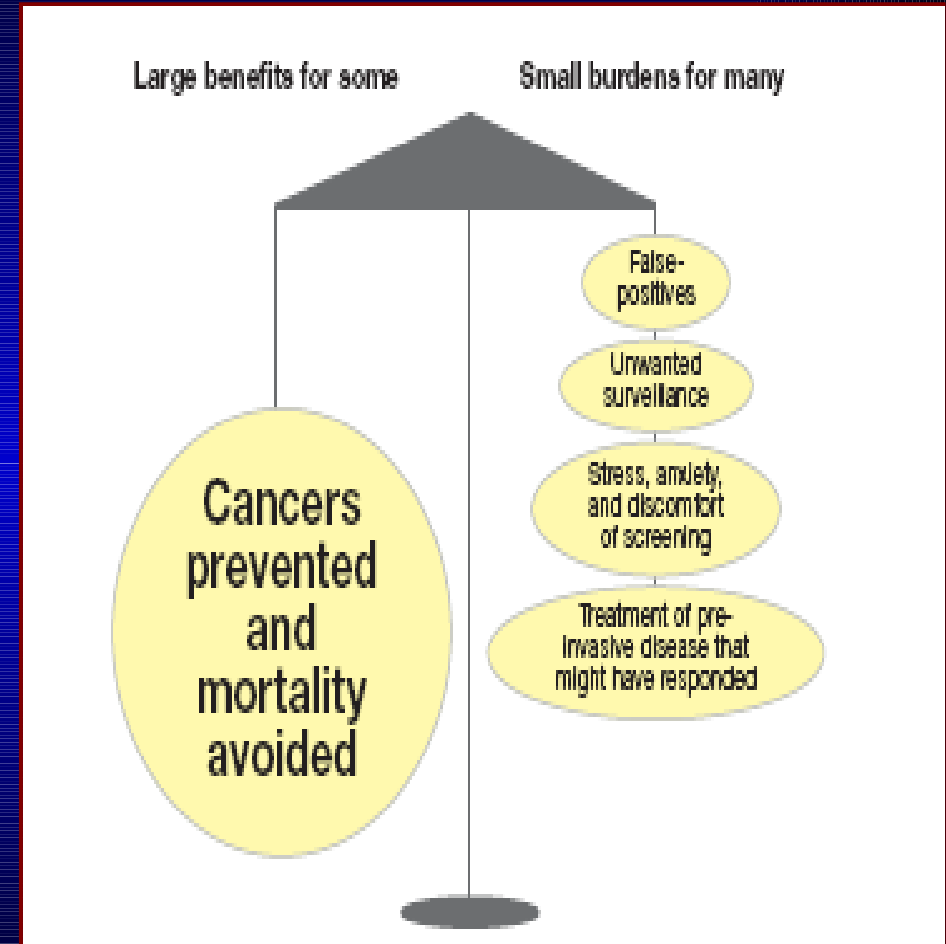
HPV tipo 18
(20 mcg)



Perché vaccinarsi contro l'HPV se
ad oggi esiste già la
possibilità di prevenzione
offerta dai programmi di
screening ginecologici
(pap-test)?

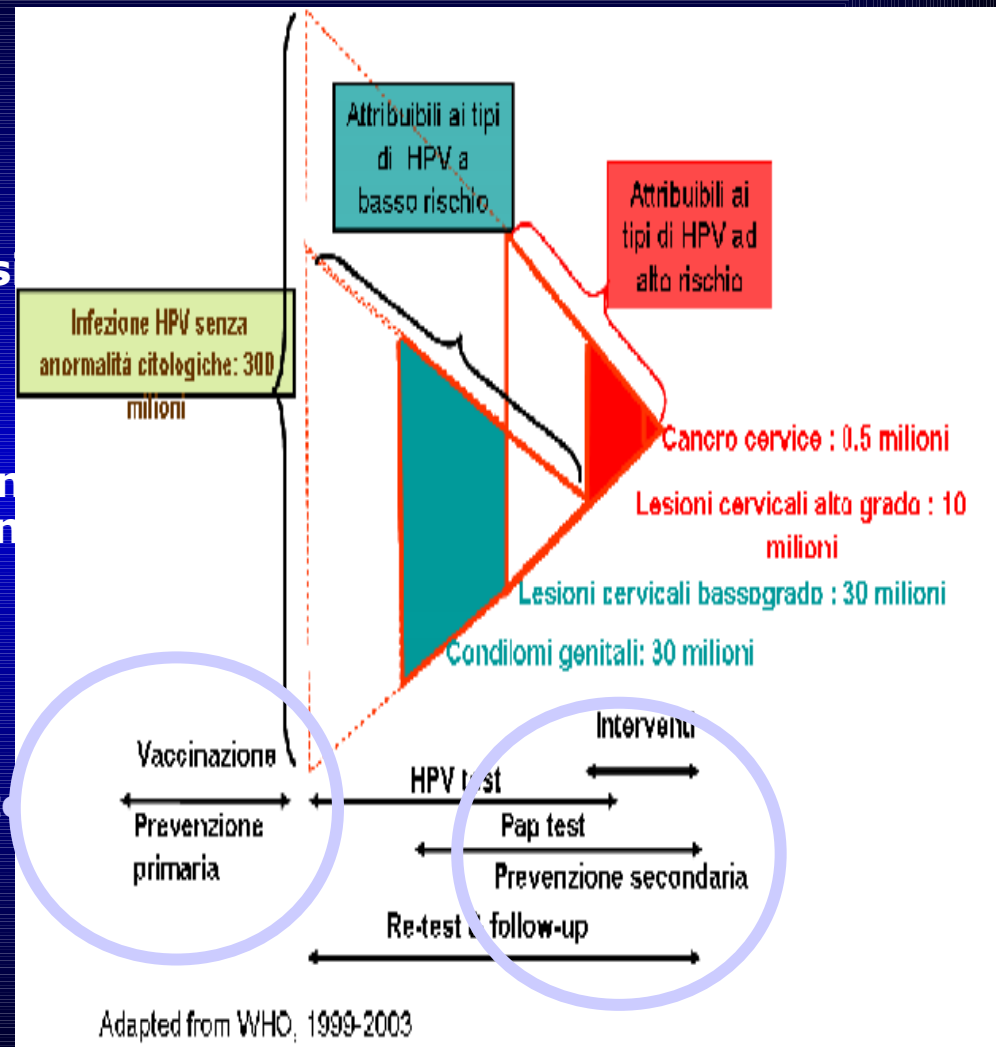
Prevenzione secondaria: il bilancio

- E' molto efficace nelle donne che vengono controllate regolarmente
- Il rischio di sviluppare un carcinoma cervicale aumenta con:
 - La mancanza di screening¹
 - Screening a scadenza irregolare^{1,2}
 - Non-aderenza ai piani di cura³
- La citologia convenzionale ha una bassa sensibilità (51% [CI 37–66%])⁴
- La citologia convenzionale è meno efficace nel diagnosticare l'adenocarcinoma⁵
- In aggiunta, i carcinomi più aggressivi possono svilupparsi tra le visite di screening⁶



Diversi e complementari i ruoli della prevenzione primaria e secondaria

- **Prevenzione primaria**
 - interventi di natura sanitaria, sociale, economica ed educativa volti ad impedire che un determinato evento nocivo per la salute possa manifestarsi
- **Prevenzione secondaria**
 - interventi di diagnosi precoce, assistenza e cura, non svolti nell'ambito di un trattamento clinico in senso stretto ma contestualizzati in un setting diverso (es. situazioni gruppali) con attenzione a target che comunemente non afferiscono ai contesti ambulatoriali
 - **SCREENING** :Intervento di salute pubblica consistente in un test applicato alla popolazione (solitamente asintomatica) per dividerla in due gruppi caratterizzati da una diversa probabilità di essere affetti dalla malattia (o da un precursore della malattia)



In Italia la vaccinazione anti HPV
è raccomandata per le
bambine di 12 anni. Questo
vuol dire che dopo questa età
non ha più efficacia?
Chi si può vaccinare?

La vaccinazione anti HPV

Solo le 12enni?

E chi ha
iniziato
attività
sessuale?

E i maschi?

E lo
screening?



Fino a che età è
dimostratamente
protettivo il vaccino?

Scheda tecnica fino ai 26 anni

Studi recenti: Fino ai 45 anni!

Conferenza Internazionale di Pechino, 2007

Quali sono le conseguenze a cui
una donna può andare
incontro se non si vaccina?

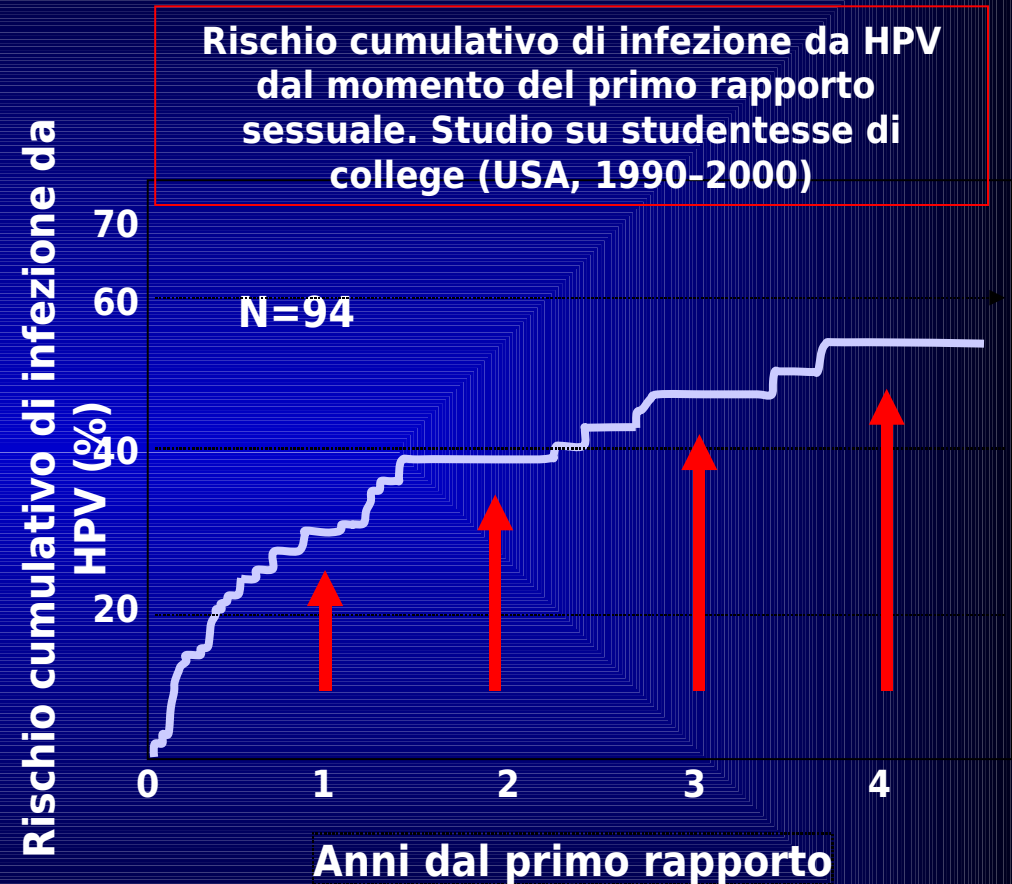
Trasmissione del Papillomavirus umano

Contatto sessuale

- Attraverso rapporti sessuali¹
- Genito-genitali, manuali-genitali, oro-genitali²⁻⁴
- L'infezione genitale da HPV in soggetti vergini è rara, ma si può verificare in seguito a contatto sessuale non-penetrativo²
- L'utilizzo del condom può ridurre la trasmissione, ma non è completamente protettivo²

Vie non-sessuali

- Dalla madre al neonato (trasmissione verticale; raro)⁵
- Oggetti contaminati (e.g. indumenti intimi, guanti chirurgici, pinza da biopsia)^{6, 7} ipotizzato ma non ben documentato



1. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJC et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: Evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:101-106. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP et al. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female University students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-226. 3. Sonnex C, Strauss S and Gray JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Inf* 1999;75:317-319. 4. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772-1783. 5. Smith EM, Rithie JM, Yankowitz J et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: Concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis* 2004;31:57-62. 6. Ferenczy A, Bergeron C and Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1989;74:950-954. 7. Roden RB, Lowy DR and Schiller

Trasmissione dell'HPV

Contatto sessuale

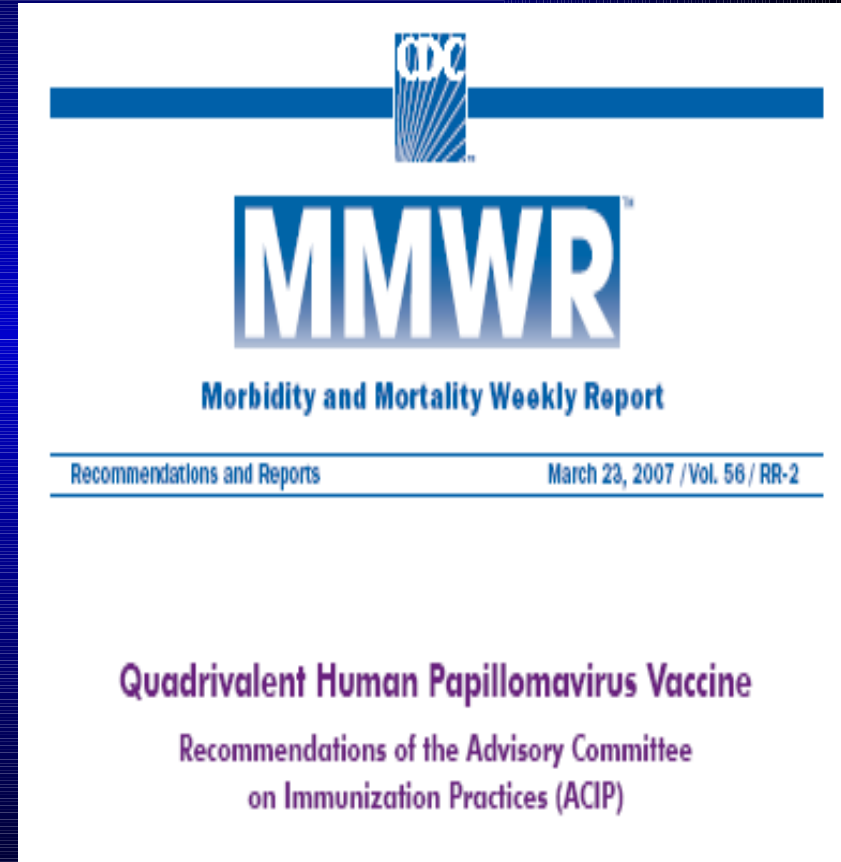
- Attraverso contatti sessuali
- Il condom può ridurre la trasmissione, ma non è completamente protettivo

Vie non-sessuali

- Dalla madre al neonato (trasmissione verticale; raro)
- Oggetti contaminati (e.g. guanti chirurgici, forcipe da biopsia) ipotizzato ma non ben documentato

ACIP - Situazioni particolari: infezione da HPV nota

- I I soggetti di sesso femminile risultati positivi al test HC2 ad alto rischio, condotto assieme ad un Pap test, potrebbero aver contratto un'infezione causata da uno qualsiasi dei 13 tipi ad alto rischio.
 - Questa analisi non identifica tipi specifici di HPV, e nella pratica medica non vengono effettuati di routine test per rilevare tipi specifici di HPV.
 - Le donne che risultano positive al test HC2 ad alto rischio potrebbero non aver contratto nessuno dei quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino.
 - La vaccinazione potrebbe garantire loro una protezione nei confronti dei tipi di HPV contenuti nel vaccino e non ancora contratti.
 - Tuttavia, le donne dovrebbero essere informate sul fatto che gli esiti delle sperimentazioni cliniche non indicano che il vaccino avrà un effetto terapeutico su infezioni da HPV o lesioni cervicali già in essere.



HPV 6-11 e L-SIL

- A growing body of evidence shows that a **relevant percentage of LSIL** (in a range between 10% and 20%) is associated with HPV 6-11
- In Emilia Romagna, early results related to **1,041 women** with a mean age of 37.5 years (range 23-65 yrs) indicated that **HPV 6-11 overall** accounted for approximately **14.5%** of all evaluated outcomes (abnormal Pap tests, ASCUS, and AGUS)
- In Italy, the implementation of a multi-cohort vaccination programme with the quadrivalent vaccine is expected to contribute to **further reduce the expenses associated with the management and treatment of low-grade cervical lesions and anogenital warts** by approximately **34 million Euro**.

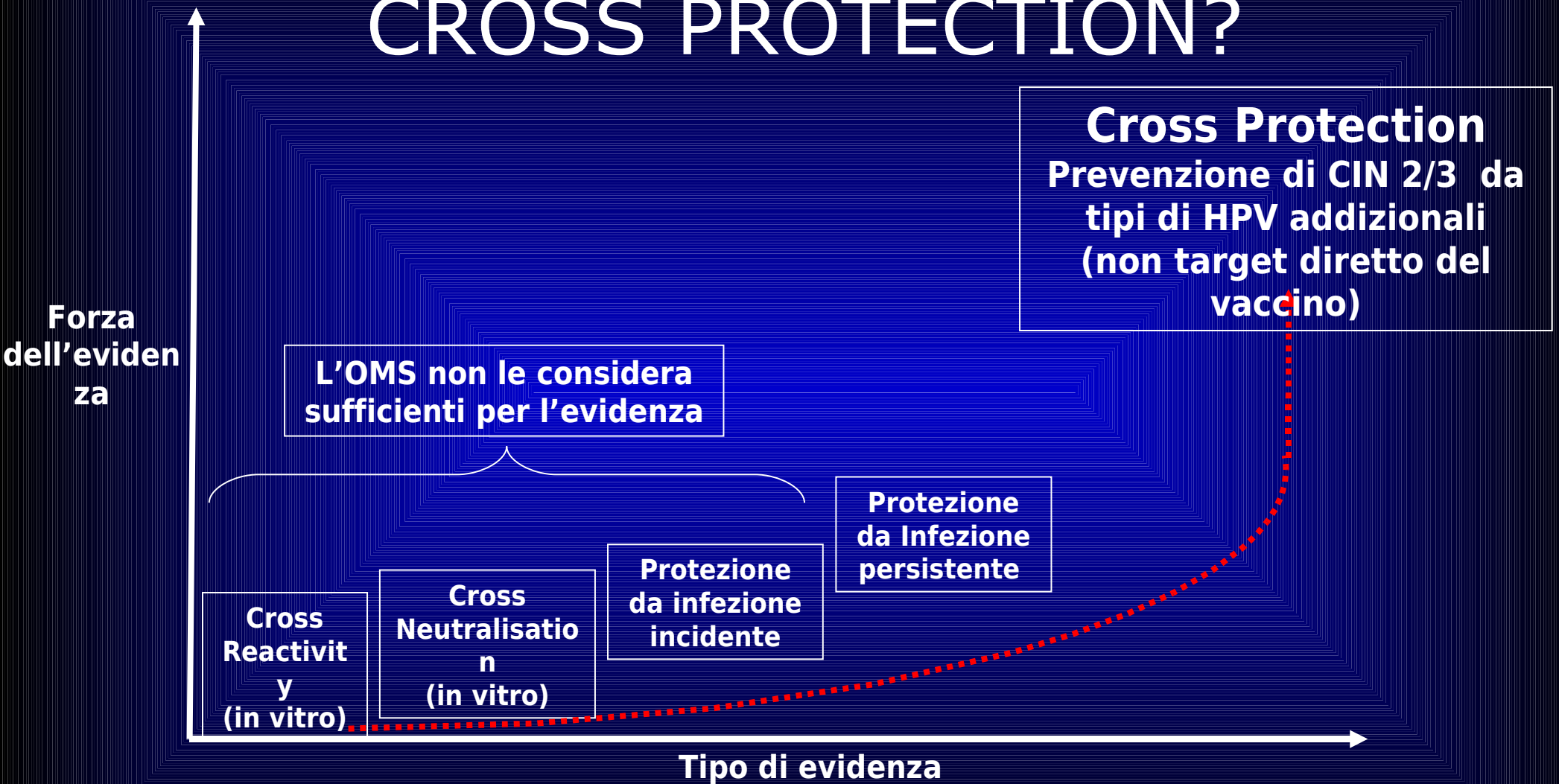
La protezione tramite vaccino è
verso tutti i tipi di HPV che
causano le patologie?

La Cross-Protection

- Cross-protection: termine che definisce la protezione addizionale offerta da un vaccino su tipi virali non target diretti della vaccinazione.
- I Vaccini a VLP L1 sono intensamente immunogenici e producono un'alta concentrazione di anticorpi eterogenei:
 - la popolazione anticorpale dominante e' tipo specifica ed ad alta affinita' (tipi hpv 6,11,16,18)
 - presenti anche sottopopolazioni di anticorpi cross reattivi e cross neutralizzanti

L'obiettivo prioritario e primario è la protezione diretta verso i tipi di virus vaccinali con possibilità di allargare la protezione (e quindi i benefici offerti) verso tipi di virus addizionali.

Come va valutata e dimostrata la CROSS PROTECTION?



Cross reactivity- Cross neutralization

Reattività crociata

Anticorpi prodotti dopo la vaccinazione con un tipo di HPV possono legarsi agli epitopi di un altro tipo di HPV

- Dati con Vaccino Tetravalente

Le forme delle curve dei tipi 31, 45, 52 e 58 di HPV sono simili a quelle dei tipi 16 e 18 e sono indicative di una risposta immunitaria 'vera' al vaccino.

I livelli anticorpali prodotti sono conformi al livello di somiglianza tra tipi vaccinali e non vaccinali.

Neutralizzazione crociata

Gli anticorpi prodotti dopo la vaccinazione con un tipo di HPV neutralizzano in gradi diversi i virioni di un altro tipo di HPV

Dati con Vaccino Tetravalente

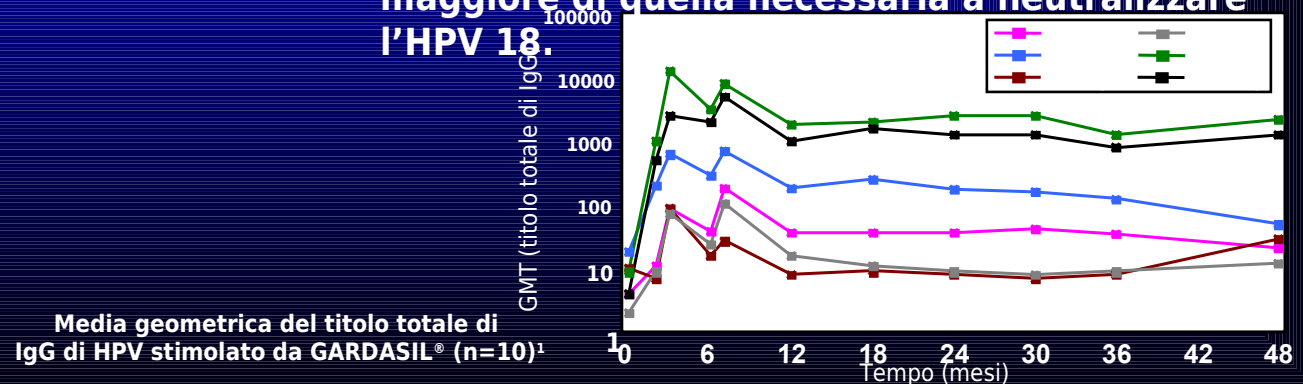
Al test di neutralizzazione con pseudovirus:

-6/10 sieri Tetravalente

-2/3 sieri del vaccino monovalente 18

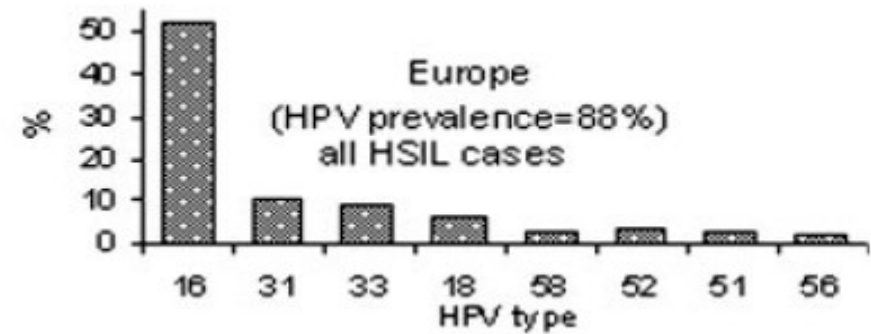
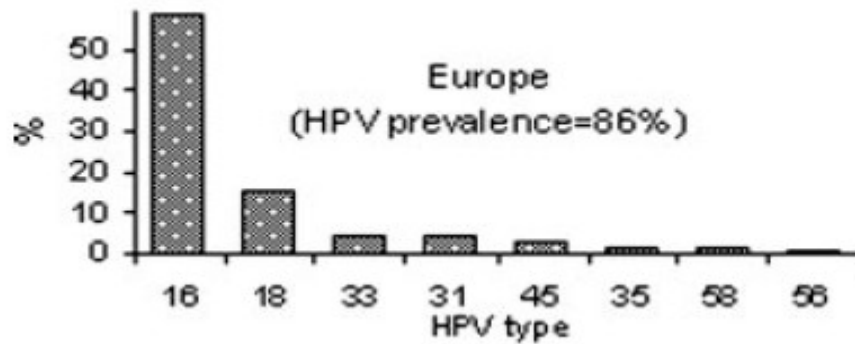
hanno mostrato neutralizzazione dell' HPV 45

In generale la concentrazione necessaria a neutralizzare l'HPV 45 è almeno di un ordine maggiore di quella necessaria a neutralizzare l'HPV 18.

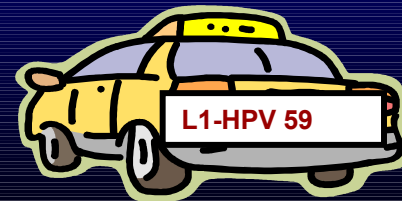
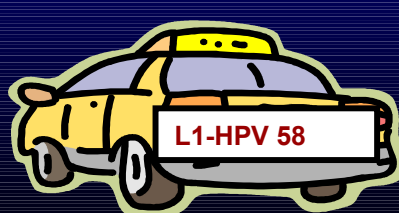
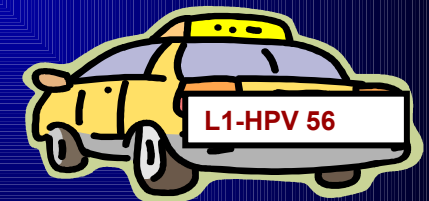
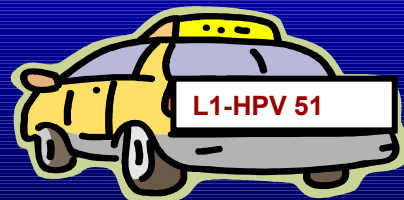
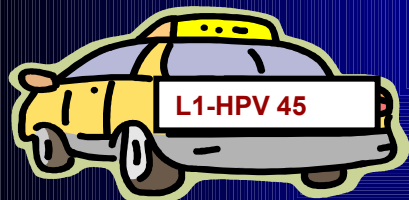
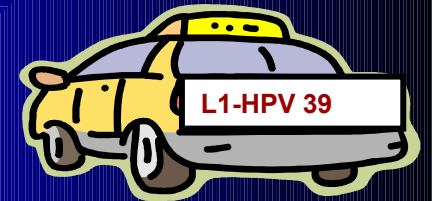
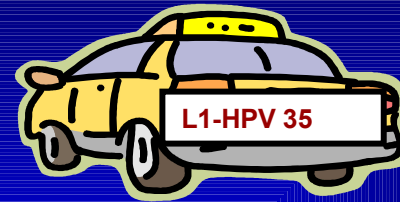
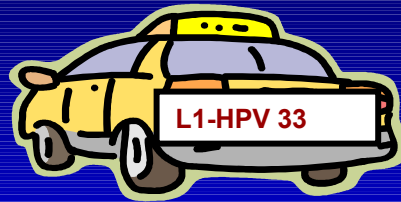
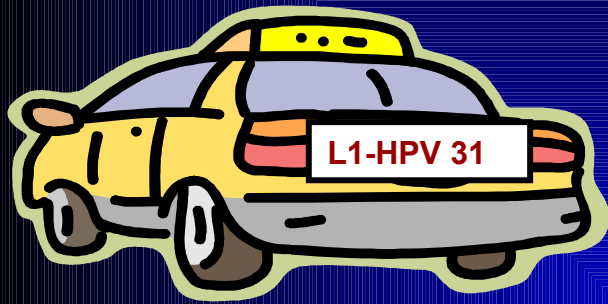


Distribuzione in Europa.

tipi di HPV in tumori cervicali e HSIL
update della metanalisi IARC



La cross protection



Grazie alla cross-protezione
la percentuale di tumori cervicali
prevenibili con il vaccino Gardasil
sale

dal 70% per Ac contro tipi 16 e 18
a circa l'85% per Ac contro altri tipi
oncogeni (31, e altri nove)

E' sicuro il vaccino?

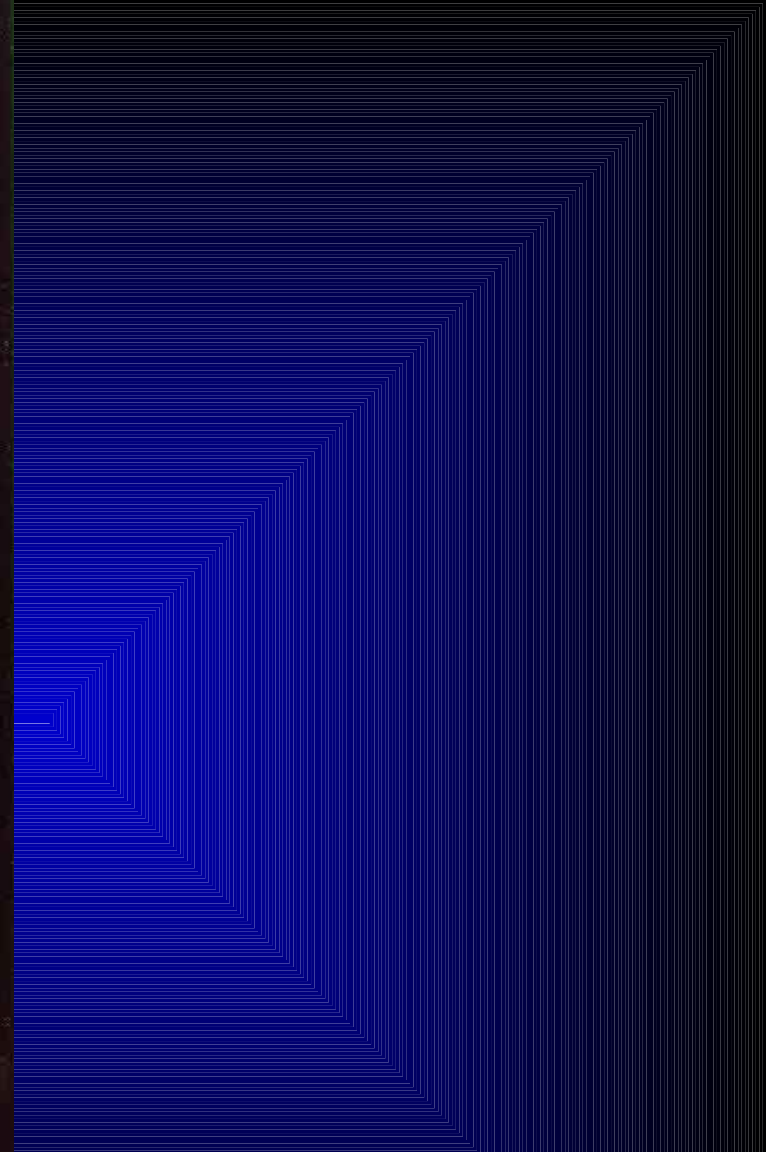
Sì. I dati di postmarketing surveillance dopo oltre 36.000.000 di dosi vendute nel mondo hanno consentito di:

- affermare la sicurezza del vaccino
- rassicurare sulla non associazione tra il vaccino e malattie intercorrenti

Conclusioni

Il vaccino tetravalente :

1. È efficace nel prevenire l'infezione da HPV n. 6, 11, 16 e 18 e le patologie ad essa correlate: 90% dei condilomi e 70% carcinomi cervicali (tutti quelli dovuti a 16 e 18)
2. Grazie alla cross-reattività protegge anche dalla quota di K cervicali dovuti ai ceppi 31, e altri nove con una protezione globale che potrebbe arrivare all'85%
3. E' sicuro, con ottimi dati di postmarketing surveillance su oltre 30.000.000 di dosi vendute
 1. Dà una protezione dimostrata fino ai 45 anni



Grazie per l'attenzione
www.fondazionegraziottin.org