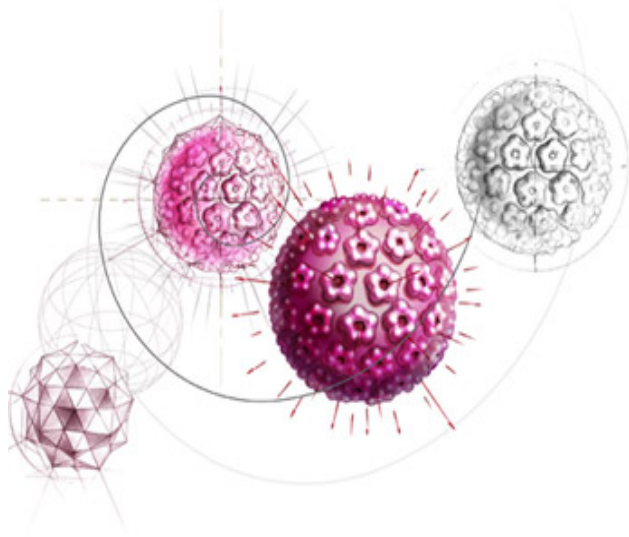


HPV: l'esperienza di campo dei vaccini disponibili



Chiara Azzari

Pediatric Immunology

University of Florence

Anna Meyer Children's Hospital

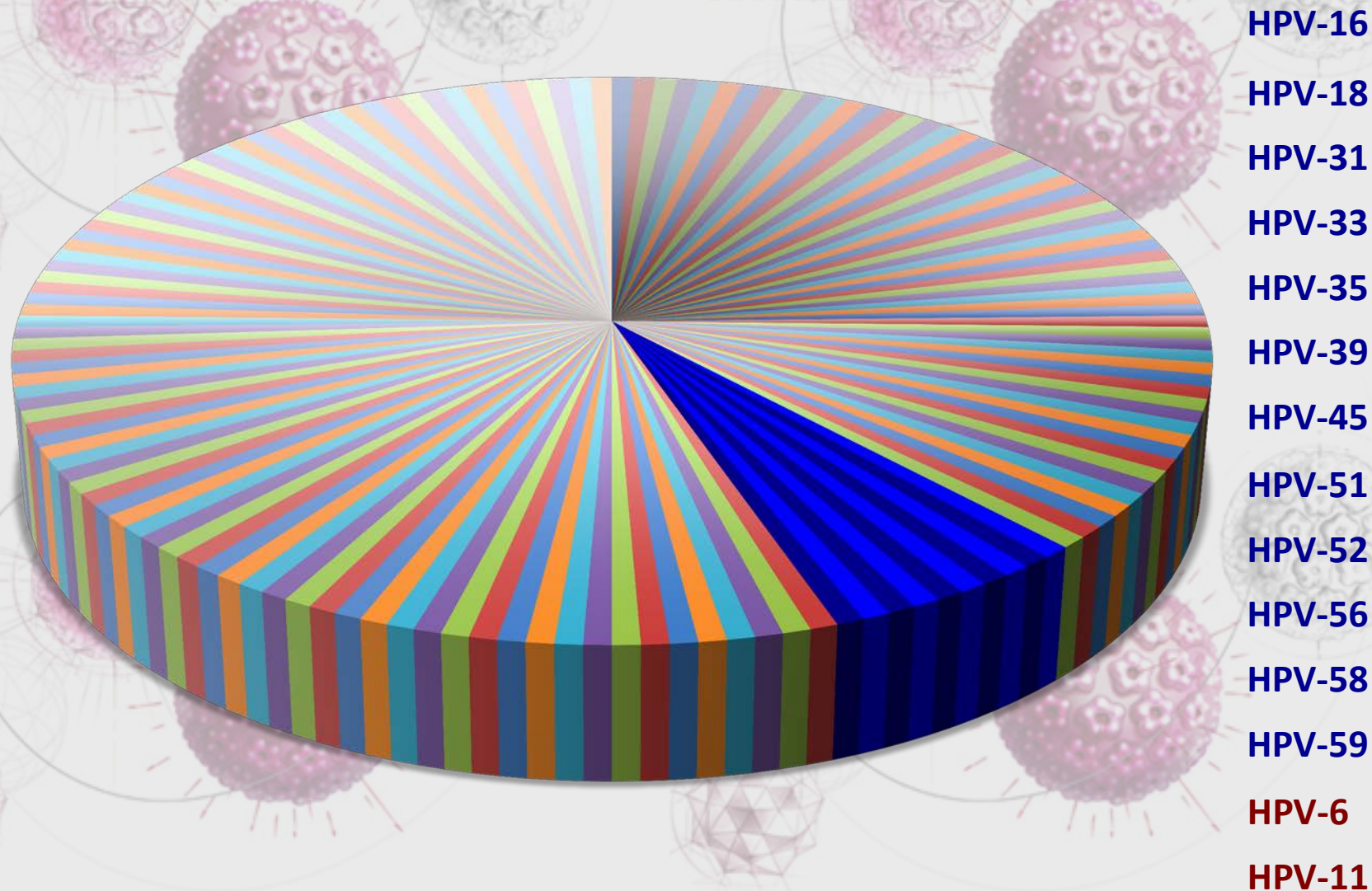
JeffreyModell Center for Immunodeficiencies



Esistono almeno 150 sierotipi di HPV

Tra questi almeno 12 hanno un **alto potere** oncogenico

Altri, come il 6 e 11 hanno un **minore (non assente)** potere oncogenico



Vaccino HPV2



Vaccino HPV4



Vaccino HPV9

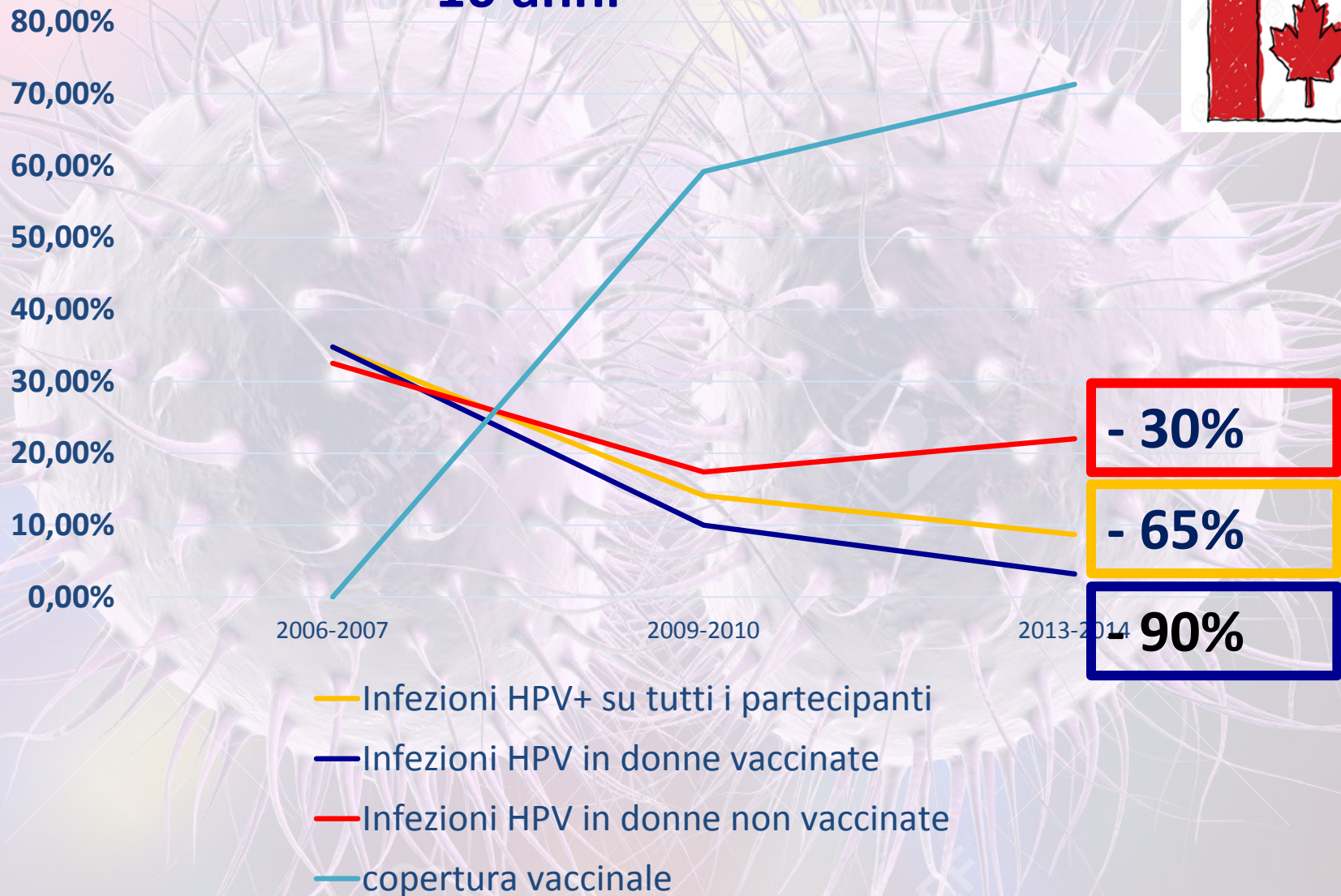


Vaccino quadrivalente	FUTURE I e II	HPV-P 007	Studio Nordic P015	Studio P018
Giovani donne	16-26 anni	16-23 anni	16-23 anni	9-15 anni
Efficacia contro lesioni CIN2 da HPV 6/11/16/18	100% (95% CI:94-100)	100% (95% CI:12-100)	100% (NA)	100% (NA)



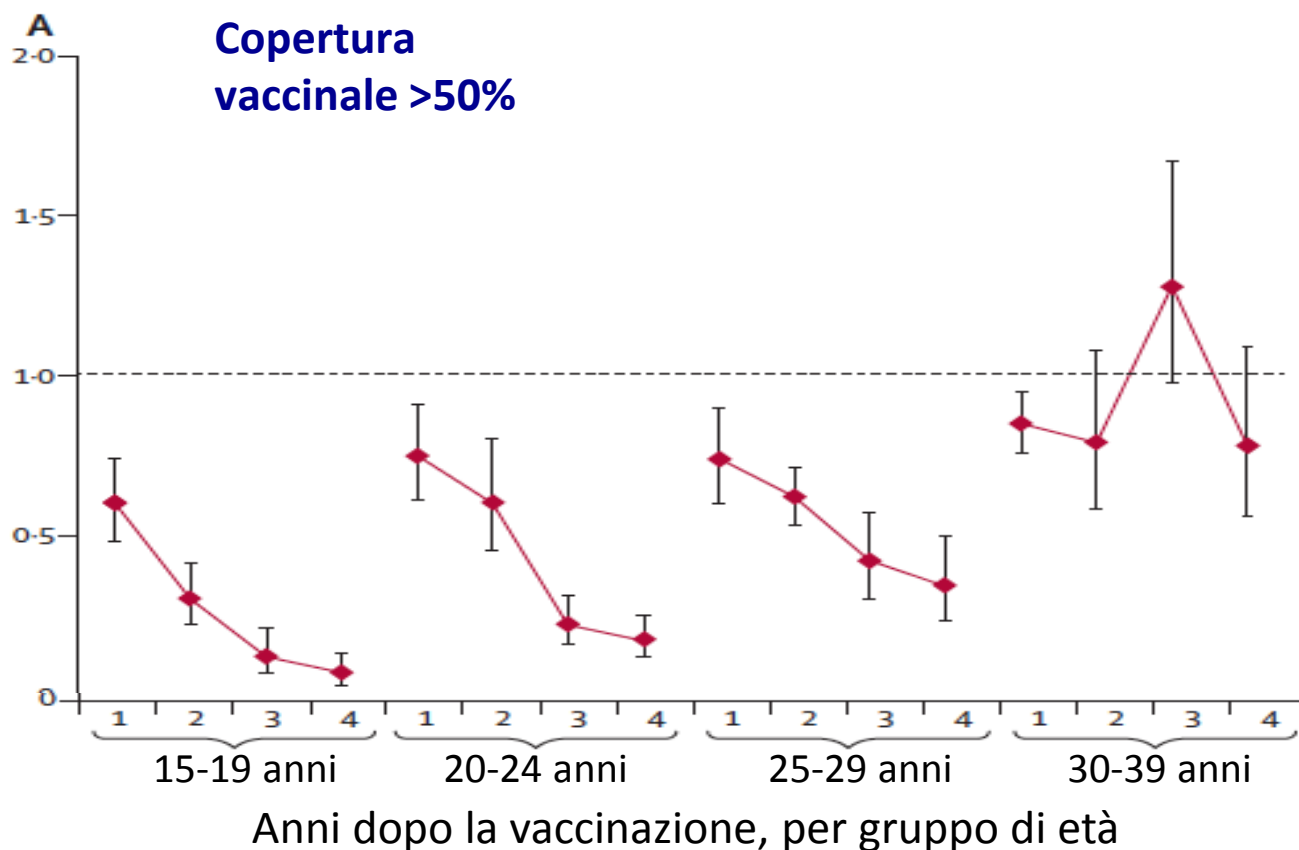
Vaccino bivalente	HPV 001	HPV 007	HPV 023	HPV 023 estensione
Giovani donne	15-25 anni	15-25 anni	15-25 anni	15-25 anni
Efficacia contro lesioni CIN2 da HPV 16/18	NA 93.5% (95% CI 51.3-99.1) per lesioni citologiche	100% (95% CI:51.3-100)	100% (95% CI:0-100)	100% (95% CI:0-100)

Prevalenza di HPV dopo l'introduzione della vaccinazione: impatto reale su giovani donne 13-16 anni



Significativa riduzione dei condilomi nelle giovani donne in paesi con alta copertura vaccinale (>50%)

Variazioni nell'incidenza prevalenza di condilomi durante I primi 4 anni dopo l'introduzione del vaccino 4vHPV



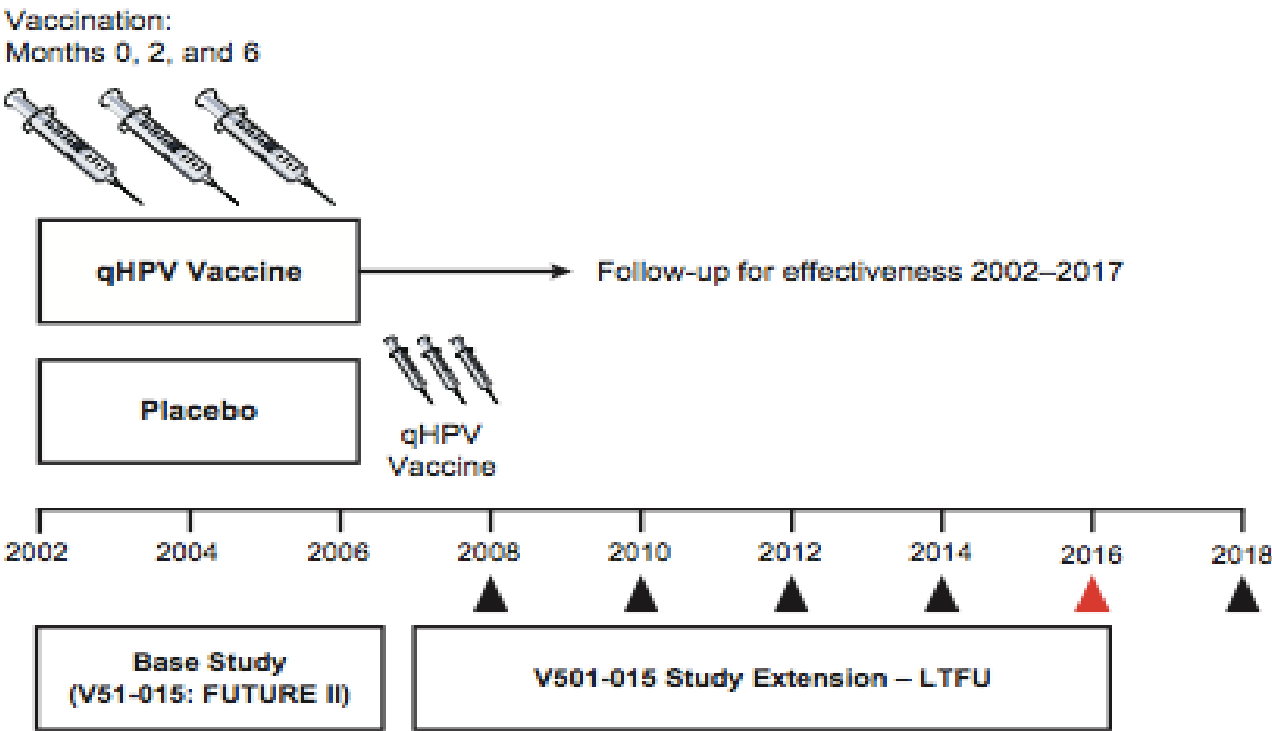
7 paesi
industrializzati
(Australia, Canada,
Svezia, Nuova
Zelanda, Germania,
USA)

Copertura > 50%
Programma a 3
dosi

Clin Infect Dis, 2017, in press

A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries

Susanne K. Kjaer,^{1,2} Mari Nygård,³ Joakim Dillner,⁴ J. Brooke Marshall,⁵ David Radley,⁵ Meng Li,⁵ Christian Munk,¹ Bo T. Hansen,³



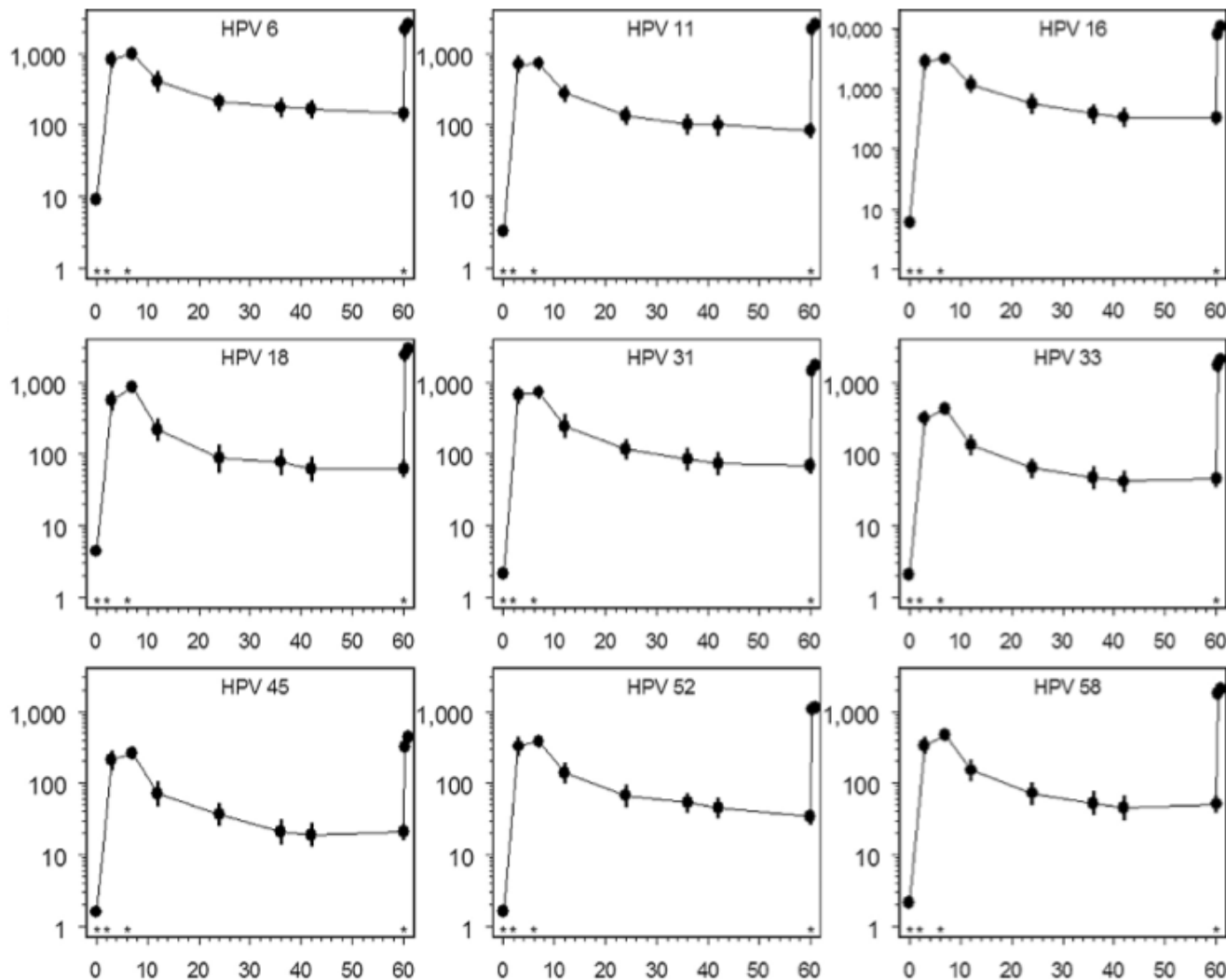
Efficacia del vaccino qHPV contro CIN 2 o 3 da HPV: follow-up 14 anni

Kjaer SK, CID 2017, in press

Endpoint	n	casi	Incidenza (%)	Effectiveness
CIN2+	2084	0	0	100%
Per distanza dalla vaccinazione				
<4 anni	1930	0	0	100%
4-6 anni	2083	0	0	100%
6-8 anni	2037	0	0	100%
8-10 anni	1914	0	0	100%
10-12 anni	1333	0	0	100%
12-14 anni	124	0	0	100%

Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine

Guevara A. et al., Vaccine 2017; 35:5050-7



1) Il titolo persiste a 60 mesi

2) La memoria immunologica è dimostrata dall'effetto booster

Distanza dalla vaccinazione (mesi)

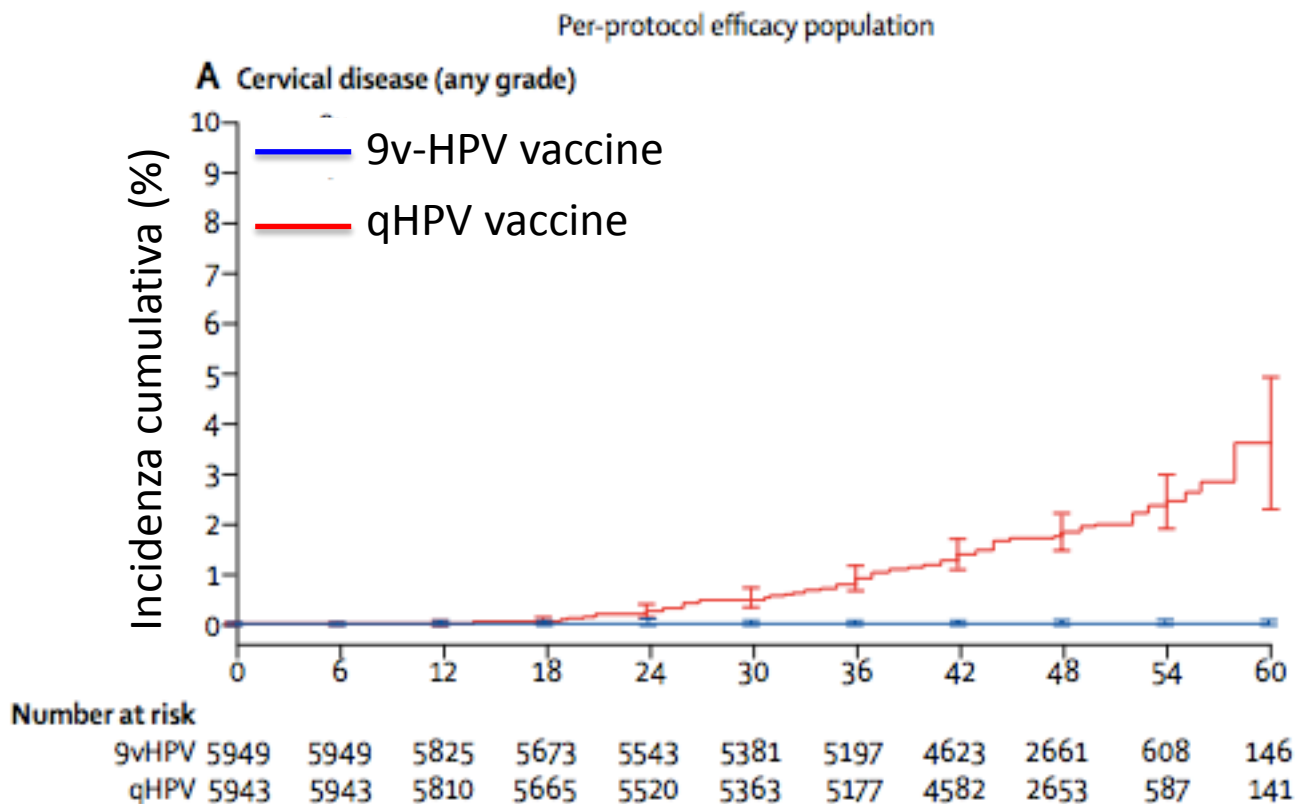
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial

Huh WK, et al., Lancet 2017

www.thelancet.com September 5, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4)

Tempo che intercorre prima dello sviluppo di malattia cervicale

o infezione
persistente
dovuta a sierotipi
31,33,45,52,58



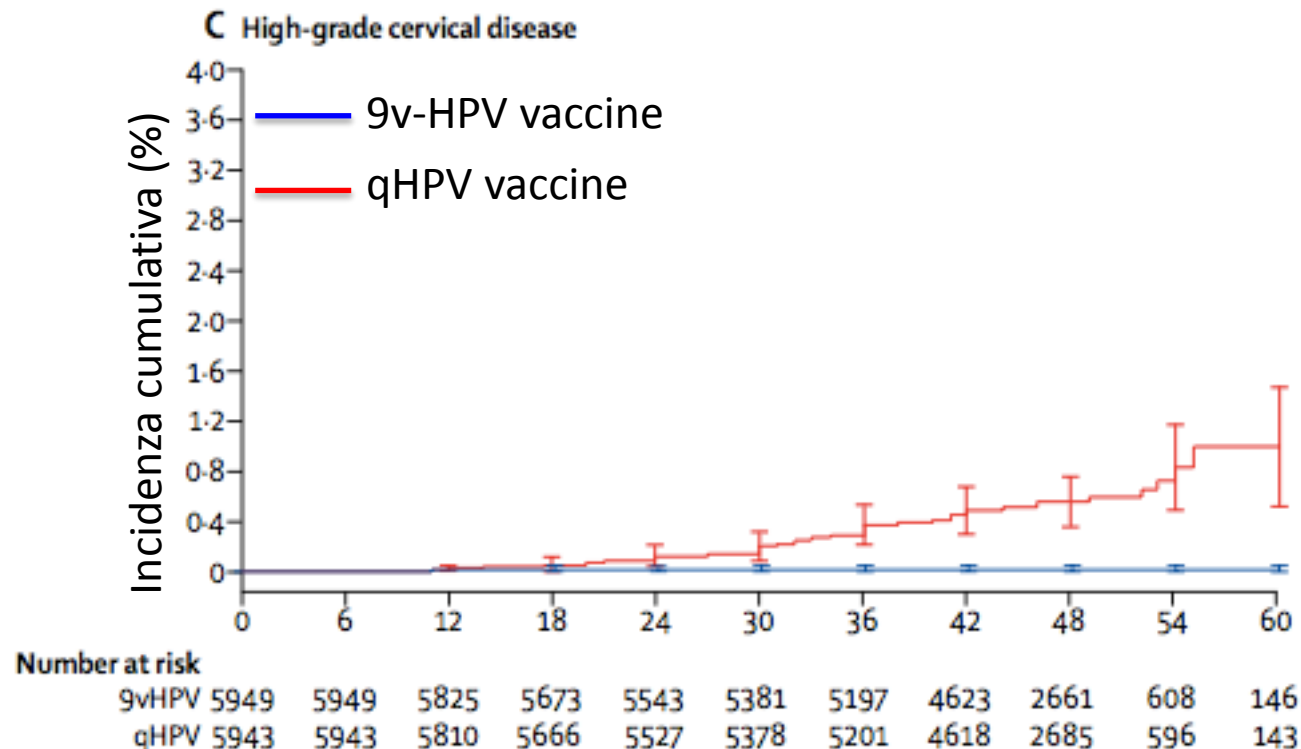
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial

Huh WK, et al., Lancet 2017

www.thelancet.com September 5, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4)

Tempo che intercorre prima dello sviluppo di malattia cervicale

o infezione
persistente
dovuta a sierotipi
31,33,45,52,58



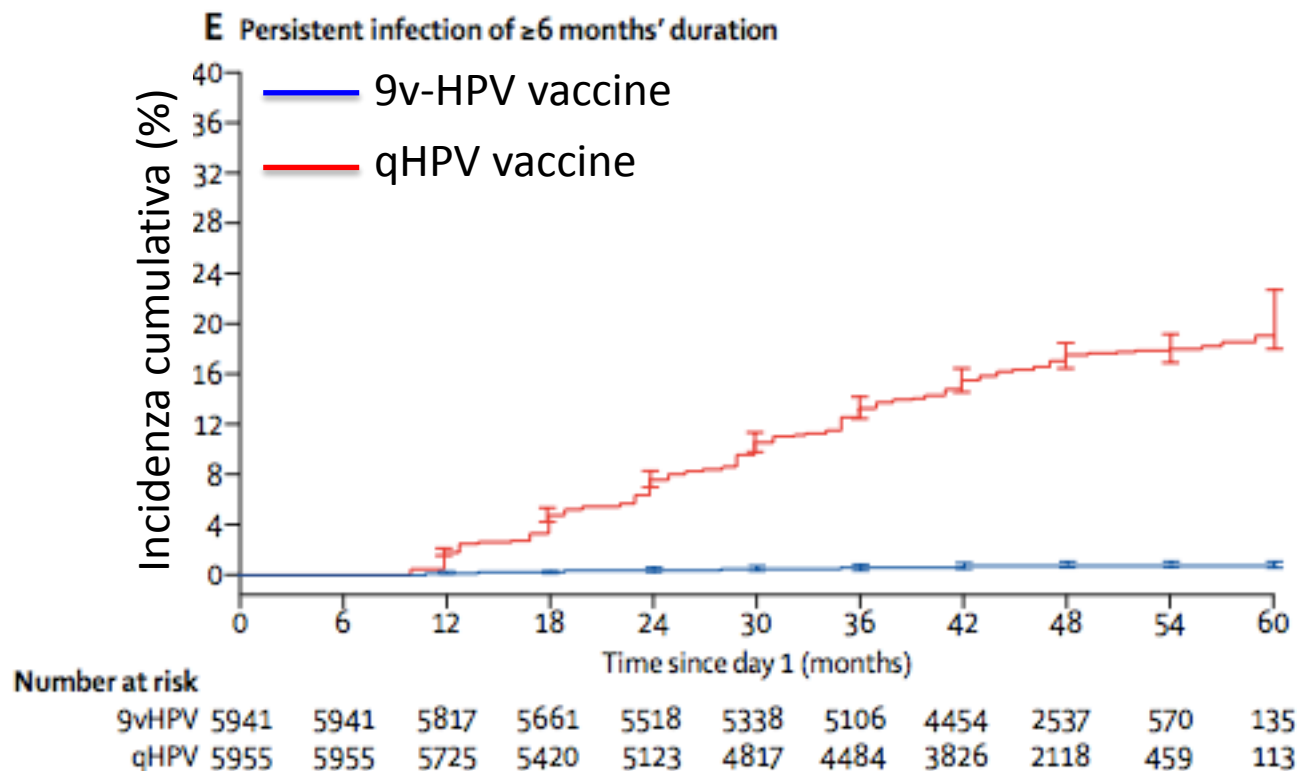
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial

Huh WK, et al., Lancet 2017

www.thelancet.com September 5, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31821-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31821-4)

Tempo che intercorre prima dello sviluppo di malattia cervicale

o infezione
persistente
dovuta a sierotipi
31,33,45,52,58



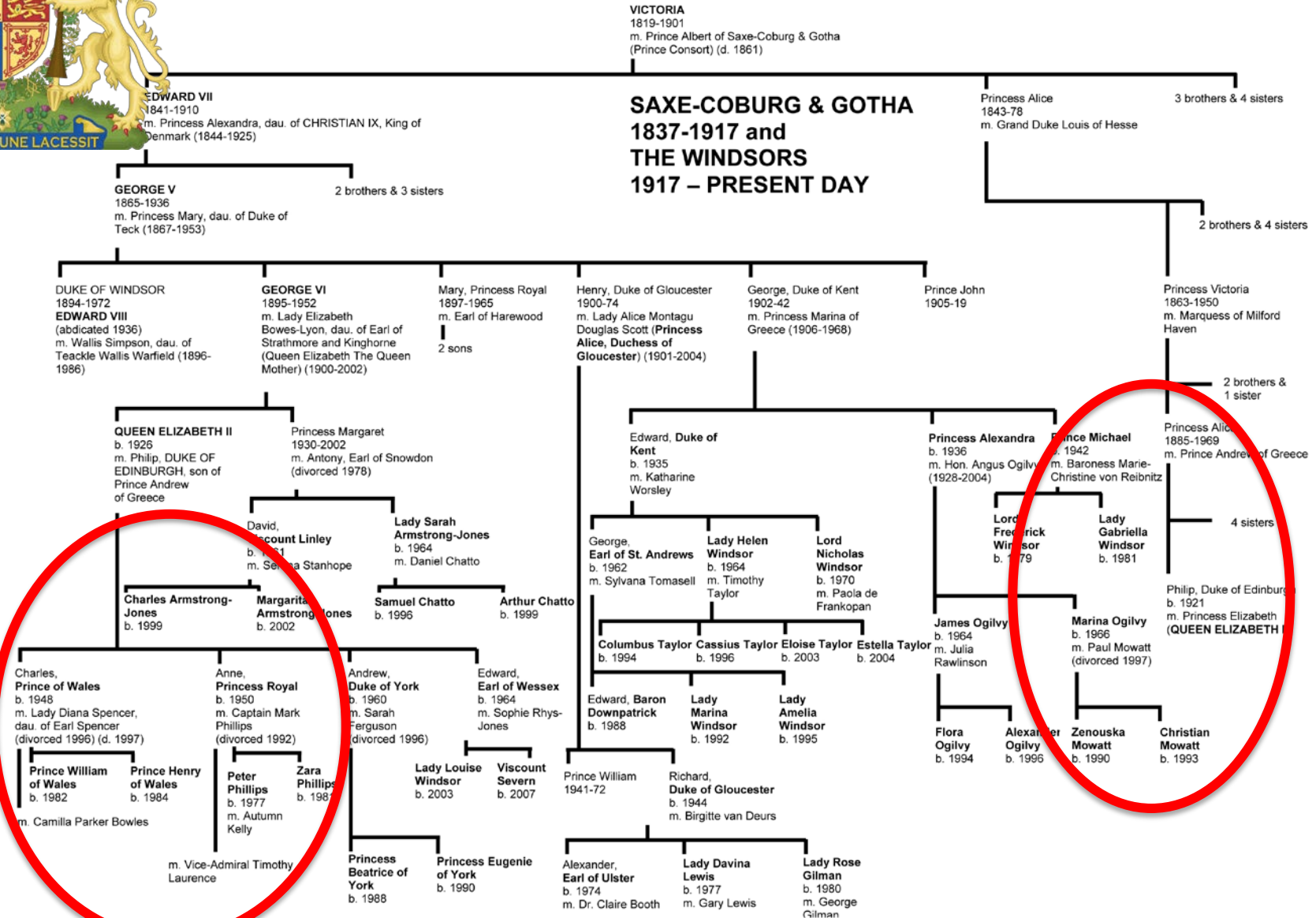
I diversi sierotipi di HPV sono diversi, ma derivano da uno stesso albero filogenetico (“genealogico”)





Albero genealogico

The Windsor Family

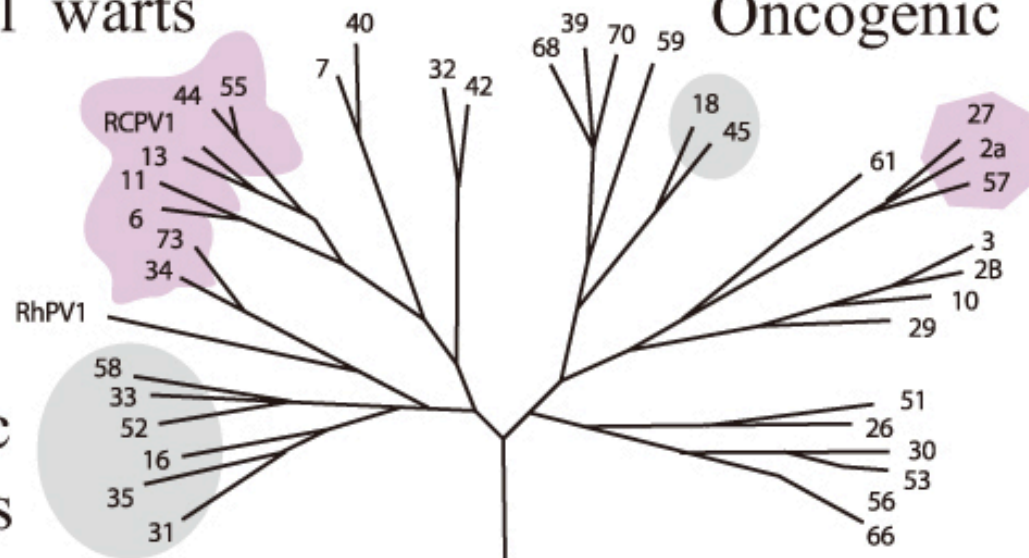


Anogenital warts

Oncogenic types

Warts on
hands and feet

Oncogenic
types



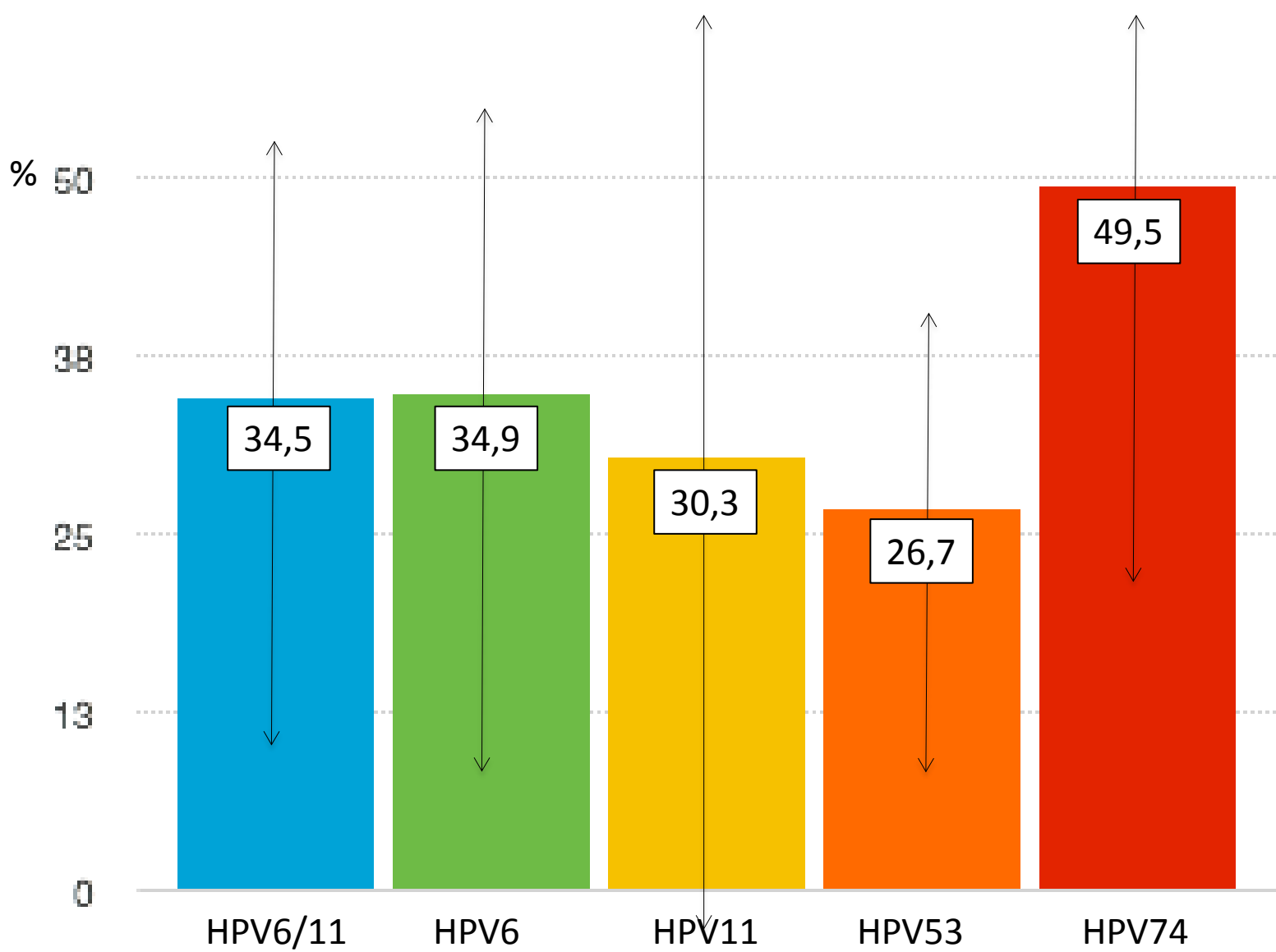
Alpha – papillomaviruses

I dati di cross protection....



Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Against Low-Risk HPV Types (PATRICIA Randomized Trial): An Unexpected Observation

Szarewski A et al., GSK,
J Infect Dis 2013;208:1391–6



A distanza di 4 anni è presente una certa efficacia contro alcuni sierotipi a basso rischio oncogeno non inclusi nel vaccino bivalente



ELSEVIER

BIAM
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

No evidence for cross-protection of the HPV-16/18 vaccine against HPV-6/11 positivity in female STI clinic visitors



Petra J. Woestenberg^{a,b,*}, Audrey J. King^a,
Marianne A.B. van der Sande^{a,c}, Robine Donken^{a,d},
Suzan Leussink^a, Fiona R.M. van der Klis^a,
Christian J.P.A. Hoebe^{b,e}, Johannes A. Bogaards^a,
Birgit H.B. van Benthem^a, on behalf of the Medical
Microbiological Laboratories, and the Public Health Services^f

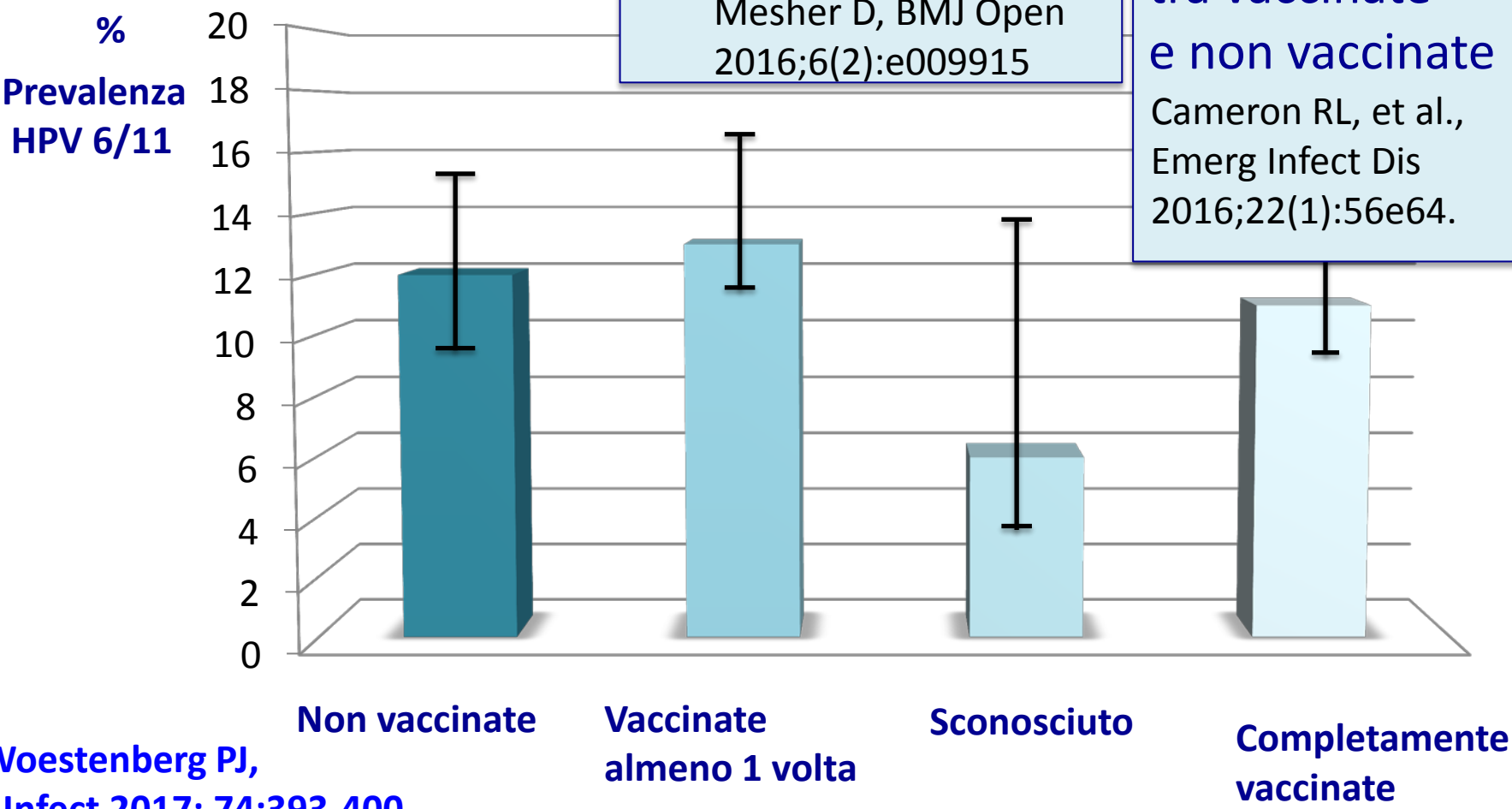
Nessuna evidenza di cross protection tra 16/18 e 6/11 in vaccinate con bivalente

In Inghilterra dove il bivalente è stato usato fino al 2012 la prevalenza di 6/11 è salita da 5.8 a 8.3%

Mesher D, BMJ Open 2016;6(2):e009915

In Scozia, (bivalente fino al 2012) non c'è differenza nella prevalenza di 6/11 tra vaccinate e non vaccinate

Cameron RL, et al., Emerg Infect Dis 2016;22(1):56e64.

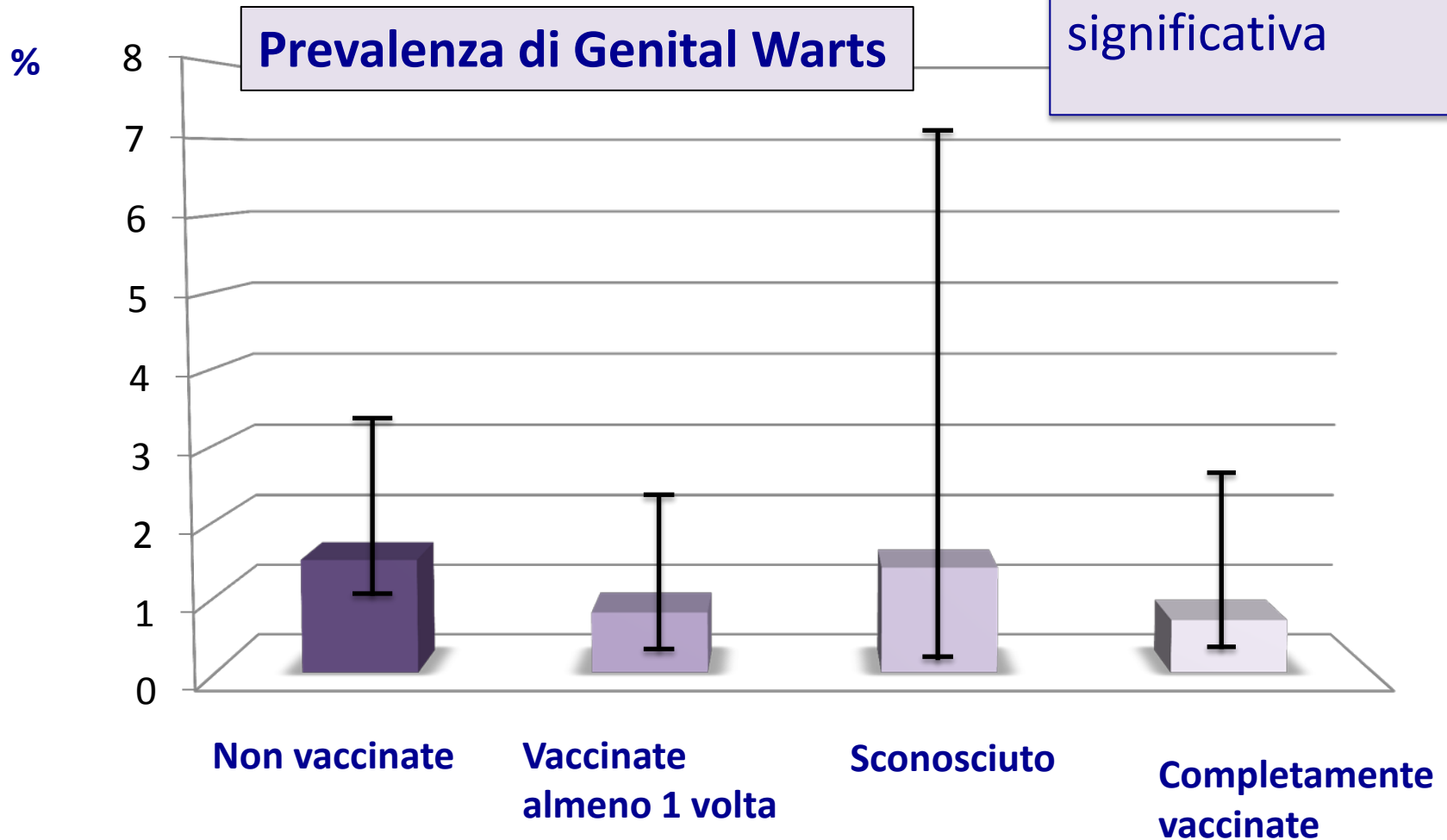


Woestenberg PJ, J Infect 2017; 74:393-400

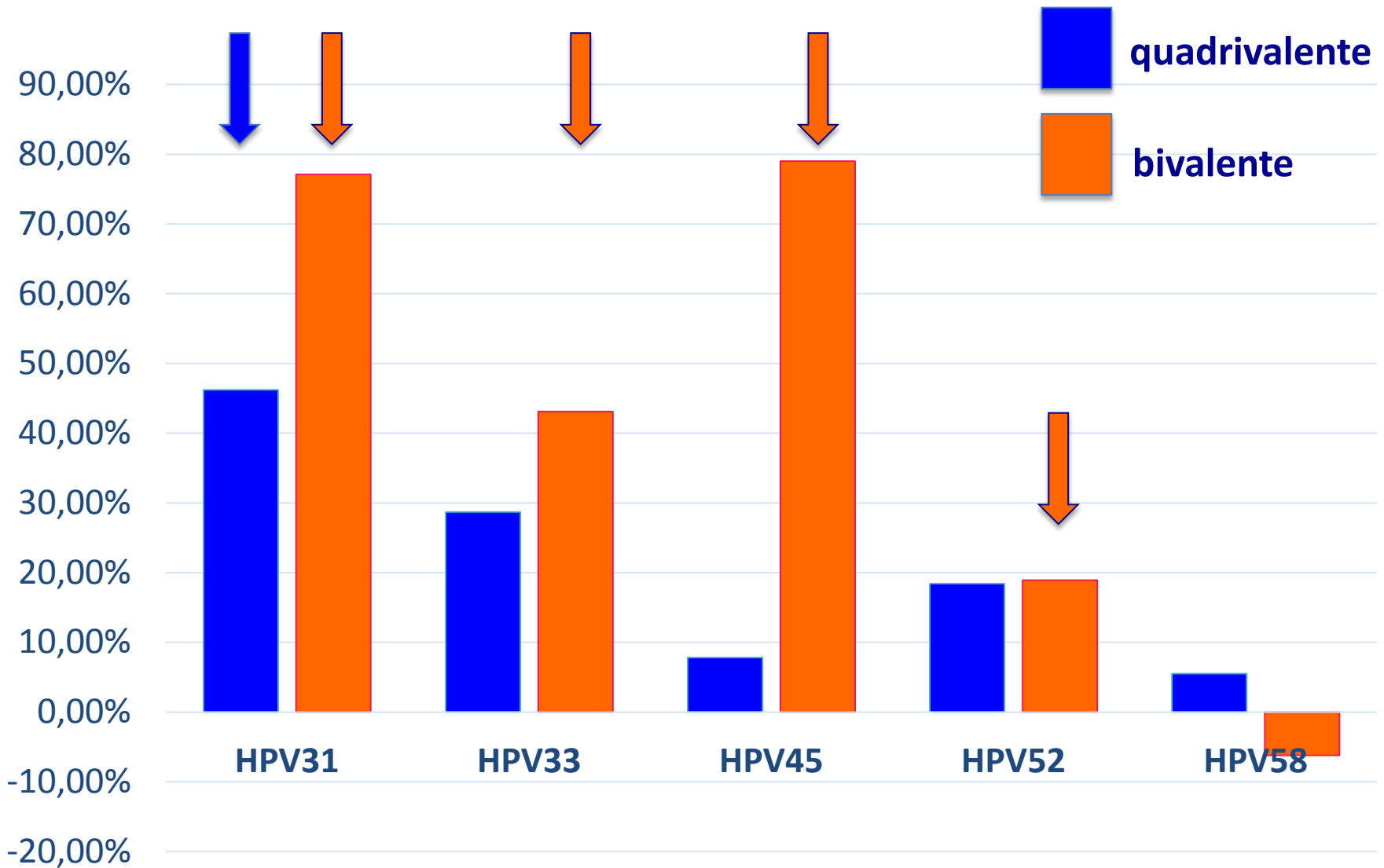
Nessuna evidenza di cross protection tra 16/18 e 6/11 in donne vaccinate con bivalente

Woestenberg PJ,
J Infect 2017; 74:393-400

Il rapporto di prevalenza tra vaccinate e non vaccinate è 0,64 (VE 36%), non significativa



Cross protection per i sierotipi 31,33,45,52,58 a distanza di 4 anni con vaccino bivalente o quadrivalente

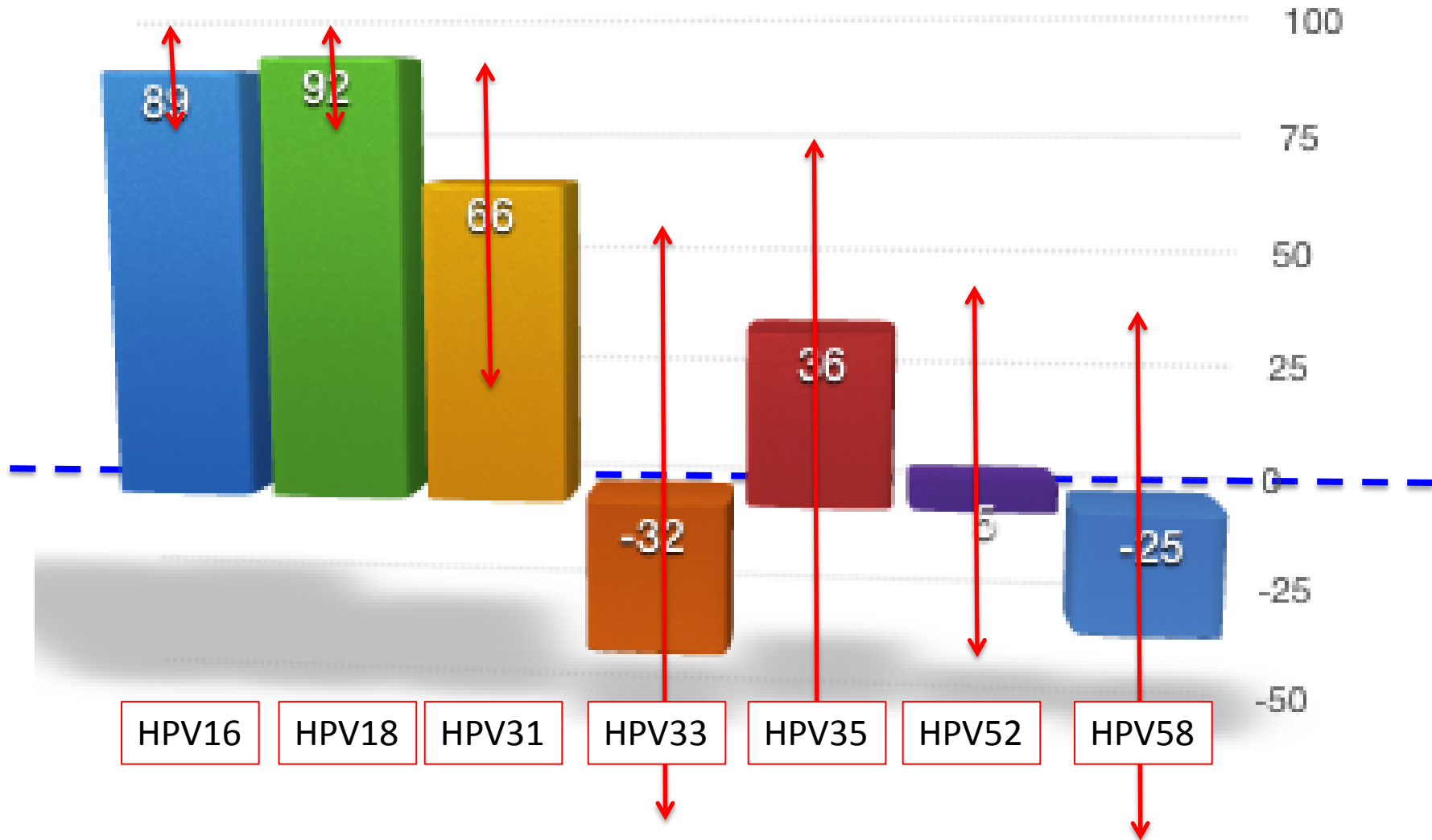


Efficacia protettiva contro infezione persistente (>6mesi) contro sierotipi inclusi o non inclusi nel vaccino bivalente anti-HPV

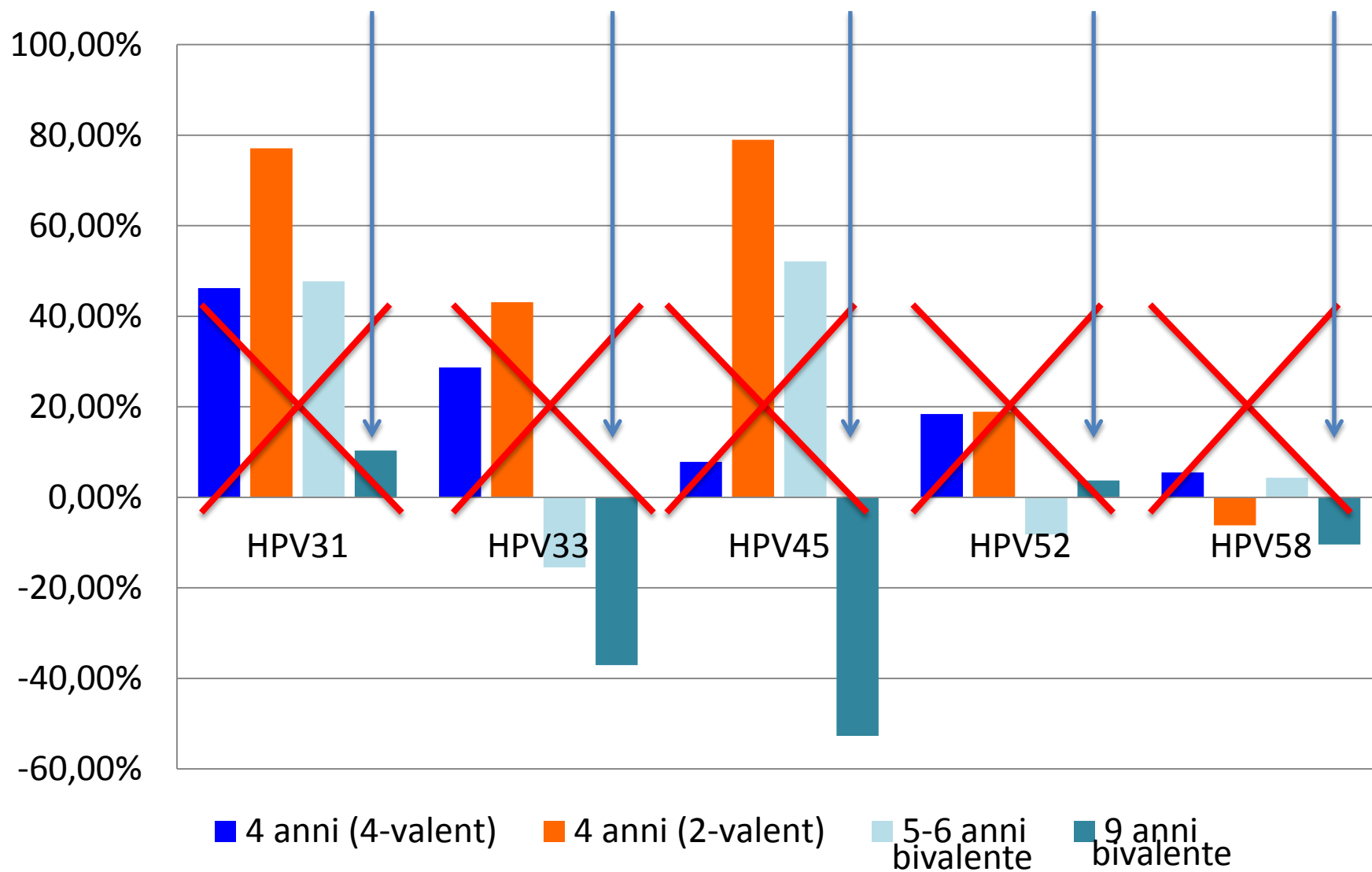
(donne >25 anni)

Wheeler CM, *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1154–68

(distanza 7 anni dal vaccino)



Cross protection per i sierotipi 31,33,45,52,58 a distanza di 9 anni



Persistenza di efficacia protettiva (contro infezione persistente >6 mesi) contro i sierotipi 16 e 18 e contro i sierotipi “cross-protetti” 31, 33 e 45 a distanza di 4 anni, 6,4 anni e 8 anni dalla vaccinazione con vaccino bivalente.

Tipo HPV	Follow-up a 48 mesi			Follow-up a 6,4 anni			Follow-up a 8 anni		
	Studio PATRICIA – Fase 3 – Follow-up 48 mesi			Studio 007 – Fase 2 – Follow-up: 6,4 anni			Studio 023 – Fase 2 – Follow-up: 8 anni		
	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)
16/18	35	521	94 (91,1-95,6)	0	34	100 (90-100)	0	17	100 (80-100)
16	22	395	95 (91,8-96,7)	0	27	100 (87-100)	0	12	100 (69-100)
18	13	166	92 (86,5-96)	0	10	100 (60-100)	0	8	100 (50-100)
31	38	163	77 (67,2-84,4)	5	9	48 (<0-86)	6	6	10 (<0-76)
33	53	92	43 (19,3-60,2)	6	5	-16 (<0-71)	6	4	-37 (<0-68)
45	13	61	79 (61,3-89,4)	2	4	52 (<0-96)	5	3	-52 (<0-70)



Contents lists available at ScienceDirect

Papillomavirus Research

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



Human papillomavirus (HPV) in young women in Britain: Population-based evidence of the effectiveness of the bivalent immunisation programme and burden of quadrivalent and 9-valent vaccine types

Clare Tanton^{a,*}, David Mesher^b, Simon Beddows^c, Kate Soldan^b, Soazig Clifton^{a,d}, Kavita Panwar^c, Nigel Field^a, Catherine H. Mercer^a, Anne M. Johnson^a, Pam Sonnenberg^a

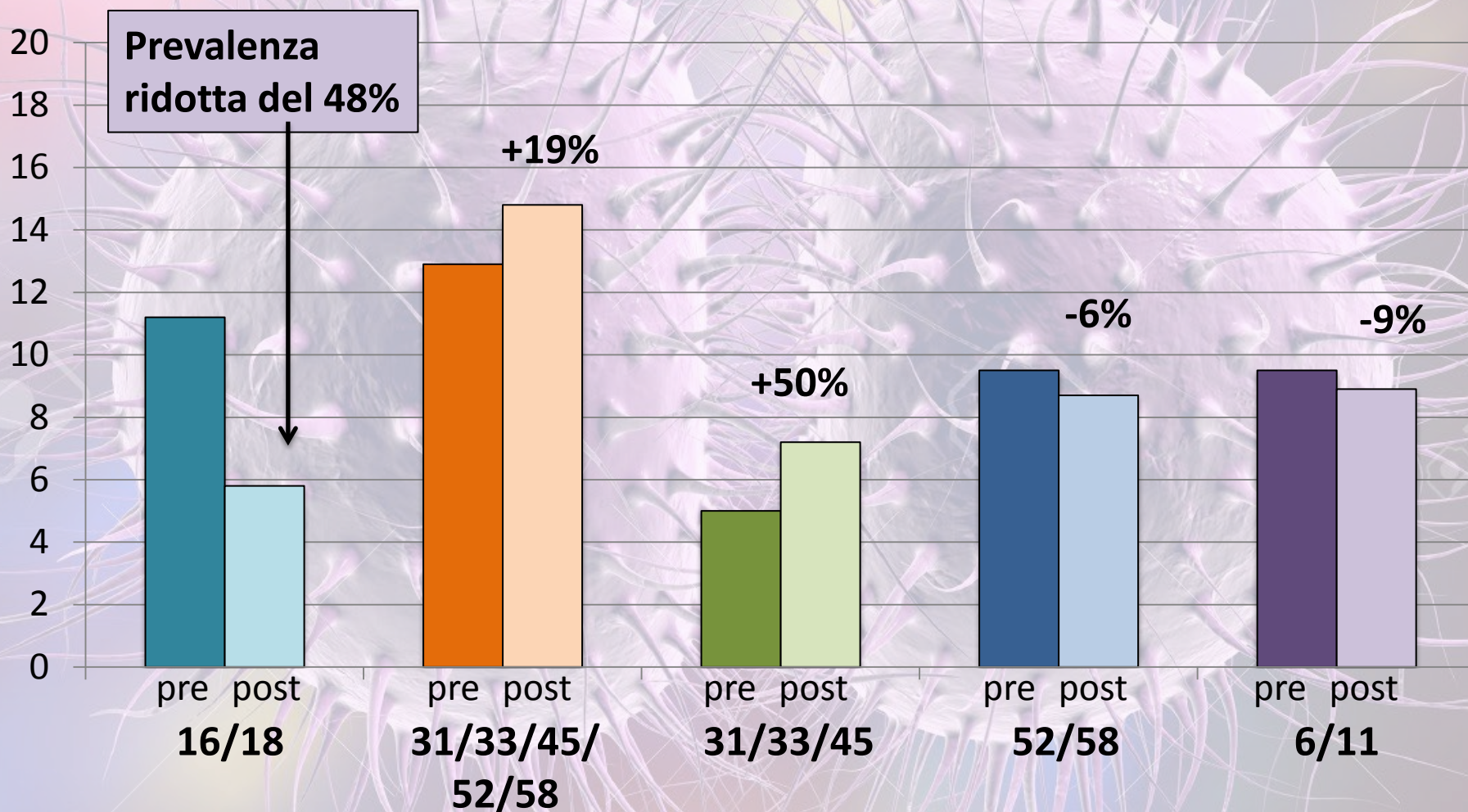


Paragona l'incidenza di HPV tra due periodi: 1999-2001 (studio Natsal 2) e 2010-2012 (studio Natsal 3)

Analizza donne 16-44 anni

Vaccino bivalente tra 2008 e 2012 (poi shift a quadrivalente)

Prevalenza di HPV in donne 18-20 anni nel periodo 1999-2001 (prevaccinale) o 2010-2012 (durante vaccinazione con bivalente)



Sierotipi

Cosa abbiamo capito nei primi 14 anni...

I vaccini anti-HPV sono sicuri, immunogeni ed efficaci nel ridurre la prevalenza dell'HPV e nel ridurre la comparsa di lesioni displastiche di grado lieve ed elevato nelle donne e negli uomini

La protezione per sierotipi non vaccinali decade nel tempo

La protezione indotta da antigeni vaccinali dura più a lungo di quella indotta in cross-protection

Cosa capiremo nei prossimi 15 anni...

Se la buona immunogenicità si conserverà per un intervallo di tempo lungo o ci sarà bisogno di dosi di richiamo

Se la tollerabilità e la sicurezza si manterranno buone su un più elevato numero di pazienti con un tempo di follow up più lungo

Se aumenterà la prevalenza dei tipi di virus non contenuti nel vaccino dopo una diffusa vaccinazione

Se ci sarà un impatto reale sull'incidenza dei tumori della cervice e anogenitali (2020-2030)