



Associazione Ginecologi
Extra Ospedalieri

VI CORSO BASE

COLPOSCOPIA

Diagnostica e Operativa del Basso Tratto Genitale
8-9-10 Novembre 2018 MILANO



Presidenti: B. Stefanon, G. Bandieramonte

La vaccinazione HPV: stato dell'arte

Carlo A. Liverani

*Oncologia Ginecologica Preventiva
Dipartimento della Donna, del Bambino e del Neonato
Clinica "L. Mangiagalli" – Università di Milano*



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Circa il 100% dei tumori cervicali sono causati dall'HPV

In EU: circa il 90% dei tumori anali, il 15% di quelli vulvari, il 70% di quelli vaginali, dal 30 al 40% di quelli penieni

Gardasil9

(HPV 6-11-16-18-31-33-45-52-58)

- femmine e maschi: 9-14 anni (due dosi)
- femmine e maschi: 15 anni e oltre (tre dosi)

- Almeno un mese fra 1^a e 2^a dose
- Almeno tre mesi fra 2^a e 3^a dose
- Ciclo vaccinale completato entro un anno

I benefici sono maggiori rispetto ai rischi

Vaccino anti HPV

Lo scopo della vaccinazione profilattica è quello di ridurre l'incidenza di tutta la patologia genitale HPV-correlata, compresi i cancri e le lesioni precancerose di cervice, pene, vulva, vagina e ano.

Inoltre ci si attende una riduzione dell'incidenza dei condilomi genitali nelle pazienti che ricevono il vaccino quadrivalente, oltre ad una riduzione della papillomatosi laringea nella loro prole.

American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7-28.

HPVs

Produzione di anticorpi è tardiva
e comunque scarsa (no viremia!)

HPV evade il sistema immunitario

Infezioni pregresse non sempre inducono
immunità verso infezioni successive
(possibili reinfezioni e nuove infezioni)

Vaccino anti HPV

Picco di risposta anticorpale

100-200 volte più alto

del titolo anticorpale indotto

dall'infezione naturale

Oltre 60 tipi di HPV infettano gli epiteli genitali e circa 20 tipi carcinogenici causano virtualmente tutti i cancro cervicali in tutto il mondo.

- il 66% dei cancro cervicali = HPV 16 o 18 (15% dagli HPV 31, 33, 45, 52, 58)
- circa il 50% delle CIN 2-3 = HPV 16 e 18 (25% agli HPV 31, 33, 45, 52, 58)
- dall'80% al 90% dei cancro anali = HPV 16 o 18
- almeno il 40% dei cancro vulvari è correlato all'HPV
- percentuali variabili di cancro penieni, vaginali, uretrali, orali (testa e collo) contengono tipi carcinogenici di HPV
- il 90% dei condilomi floridi anogenitali è causato dagli HPV 6 o 11
- la papillomatosi laringea giovanile (*papillomatosi respiratoria ricorrente* o RRP) si verifica in circa 1-2 su 100.000 bambini al di sotto dei 18 anni di età (raramente i papillomi possono trasformarsi in carcinomi a livello di laringe, esofago, bronchi; gli HPV 6 e 11 sono i tipi più frequenti nei papillomi del tratto respiratorio ed il tipo 11 è quello che più spesso si associa alla progressione verso il cancro)

An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety

2006 to 2015

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

HPV4 vaccine has a **favorable safety profile**. Key policy, medical and regulatory organizations around the world have independently reviewed these data and continue to recommend routine HPV vaccination.

ORIGINAL ARTICLE

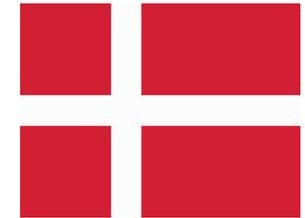
Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme

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}

Genital warts have now become rare in young Australian women and heterosexual men, **7 years** after the launch of the national HPV vaccination programme but in stark contrast, remain common in MSM

Chow EPF, et al. *Sex Transm Infect* 2015;**91**:214–219. doi:10.1136/sextrans-2014-051813

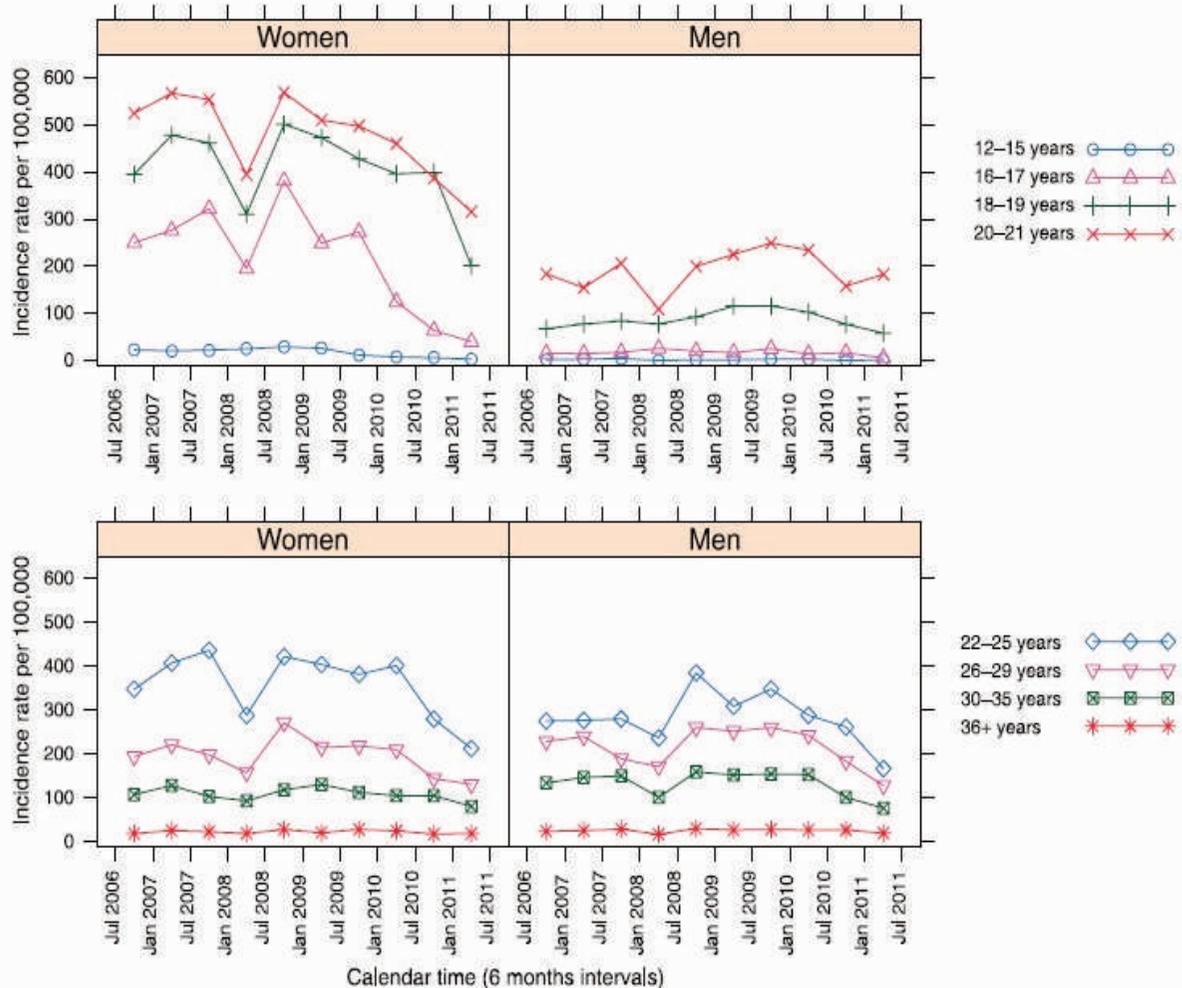
Riduzione dell'incidenza di GW in giovani donne in Danimarca (primi dati Europei)



- Dati ottenuti dal registro nazionale di pazienti di Danimarca.
- Prima dell'inizio della vaccinazione: incremento dei casi di condilomi annuo pari al 2%.

Risultati:

- Nella popolazione di donne tra 16-17 anni, dopo l'inizio del programma vaccinale nel 2009 e con una copertura dell'85% (1° dose), i casi di condilomi sono quasi scomparsi
- Nei maschi non si è vista nessuna riduzione

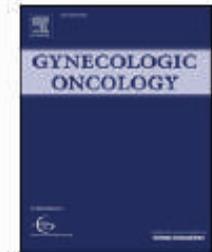




Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Gynecologic Oncology

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



Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)?



Woo Dae Kang, Ho Sun Choi, Seok Mo Kim *

Department of Obstetrics and Gynecology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Republic of Korea

HIGHLIGHTS

- HPV vaccination after treatment significantly reduces the risk of developing recurrent CIN2–3 related to the vaccine HPV types.
- HPV vaccination after treatment may be considered in preventing recurrence of CIN2–3.

In patients infected with HPV of 16 and/or 18 type, **2.5%** in the vaccination group and **8.5%** in the non-vaccination group developed recurrent disease related to vaccine HPV types after LEEP ($P < 0.01$). Vaccination with the quadrivalent HPV vaccine **after treatment** may be considered in preventing recurrence of CIN 2–3.

Vaccino anti HPV

CERVARIX: 16/18

GARDASIL: 6/11/16/18

GARDASIL9: 6/11/16/18/**31/33/45/52/58**

2006/2007

2014



Gardasil9

Study code	Objectives	Strategic objective	Population	References
001	Noninferior immunogenicity against HPV types 6, 11, 16, and 18 and efficacy against HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 of 9vHPV compared to qHPV in women 16 through 26 years of age	Steps 1 and 2	N=14,204: 7,099 receiving 9vHPV and 7,105 receiving qHPV vaccine	Joura et al ¹⁴
002	Immunogenicity of 9vHPV in girls and boys 9 through 15 years of age and women 16 through 26 years of age	Step 3	N=3,066: 1,932 girls; 666 boys; and 468 women receiving 9vHPV	Van Damme et al ¹⁸
003	Immunogenicity of 9vHPV in men 16 through 26 years of age and women 16 through 26 years of age	Step 3	N=2,515: 1,103 HM; 313 MSM; and 1,099 women receiving 9vHPV	Castellsagué et al ¹⁹
006	Administration of 9vHPV to girls and women 12 through 26 years of age previously vaccinated with qHPV vaccine	9vHPV revaccination after qHPV	N=921: 615 receiving 9vHPV and 306 receiving placebo	Garland et al ²⁰
005 and 007	Concomitant administration of 9vHPV with vaccines recommended routinely in girls and boys 11 through 15 years of age	9vHPV coadministration	N=2,295: 1,147 boys and girls in the concomitant group and 1,148 in the nonconcomitant group	Schilling et al; ²¹ Kosalaraksa et al ²²
009	Immunogenicity of 9vHPV in girls 9 through 15 years of age	Step 1	N=600: 300 receiving 9vHPV and 300 receiving qHPV vaccine	Vesikari et al ¹⁵
010	Immunogenicity of two doses of 9vHPV in girls and boys 9 through 14 years of age and three doses of 9vHPV in girls 9 through 14 years of age and women 16 through 26 years of age	Two doses schedule evaluation	N=1,518: 753 girls; 451 boys; and 314 women	European Medicines Agency ¹⁷
020	Evaluated immunogenicity of 9vHPV in men 16 through 26 years of age	Step 1	N=500: 249 receiving 9vHPV and 251 receiving qHPV vaccine	Van Damme et al ¹⁶

Immunogenicità, efficacia e sicurezza ampiamente dimostrate



ELSEVIER

Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com



Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions



Beatriz Serrano^a, Silvia de Sanjosé^{a,b,*}, Sara Tous^a, Beatriz Quiros^a, Nubia Muñoz^c,
Xavier Bosch^a, Laia Alemany^{a,b}

^a Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Programme, Catalan Institute of Oncology (ICO) – IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^b CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

^c National Institute of Cancer, Bogotá, Colombia

Worldwide relative contribution of HPV types 16/18/31/33/45/52/58/6 and 11 in female anogenital lesions that tested positive for HPV DNA.

HPV type	Female anogenital lesions													
	Cancer						High grade precancerous lesions							
	Cervix (N = 8,977)		Anus (N = 296)		Vagina (N = 303)		Vulva (N = 488)		Anus (N = 29)		Vagina (N = 181)		Vulva (N = 509)	
	RC%	(95%CI)	RC%	(95%CI)	RC%	(95%CI)	RC%	(95%CI)	RC%	(95%CI)	RC%	(95%CI)	RC%	(95%CI)
Combined nine HPV types*	89.5	(88.8–90.1)	95.9	(93.0–97.9)	85.3	(80.6–89.0)	87.1	(83.8–89.9)	86.2	(68.3–96.1)	78.7	(71.7–84.2)	94.1	(91.7–96.0)
HPVs 16/18	70.8	(69.9–71.7)	87.0	(82.4–90.5)	63.7	(58.0–69.1)	72.6	(68.4–76.5)	82.8	(64.2–94.2)	63.8	(56.1–70.5)	79.8	(76.0–83.2)
HPVs 31/33/45/52/58	18.5	(17.7–19.4)	7.9	(5.0–11.4)	20.3	(15.8–25.1)	13.0	(10.1–16.2)	3.4	(0.1–17.8)	13.5	(9.1–19.7)	13.0	(10.2–16.2)
HPV 16	60.6	(59.6–61.6)	83.4	(78.7–87.5)	58.7	(53.0–64.3)	68.0	(63.7–72.2)	82.8	(64.2–94.2)	58.2	(50.5–65.3)	77.2	(73.3–80.8)
HPV 18	10.2	(9.6–10.9)	3.6	(1.9–6.6)	5.0	(2.8–8.0)	4.6	(2.8–6.7)	0.0	(0.0–11.9)	5.5	(2.7–9.9)	2.5	(1.4–4.3)
HPV 31	3.7	(3.3–4.1)	1.8	(0.6–3.9)	5.3	(3.0–8.4)	1.3	(0.5–2.7)	3.4	(0.1–17.8)	0.8	(0.1–3.9)	1.2	(0.4–2.5)
HPV 33	3.8	(3.5–4.3)	3.1	(1.4–5.7)	4.8	(2.8–8.0)	5.9	(4.0–8.4)	0.0	(0.0–11.9)	4.4	(1.9–8.5)	10.6	(8.1–13.6)
HPV 45	5.9	(5.4–6.4)	0.7	(0.1–2.4)	3.6	(1.8–6.4)	2.9	(1.6–4.8)	0.0	(0.0–11.9)	1.7	(0.3–4.8)	0.4	(0.0–1.4)
HPV 52	2.8	(2.5–3.2)	0.3	(0.0–1.9)	2.9	(1.4–5.6)	1.8	(0.8–3.5)	0.0	(0.0–11.9)	5.5	(2.7–9.9)	0.6	(0.1–1.7)
HPV 58	2.3	(2.0–2.6)	2.0	(0.7–4.4)	3.6	(1.8–6.4)	1.1	(0.3–2.4)	0.0	(0.0–11.9)	1.1	(0.1–3.9)	0.2	(0.0–1.1)
HPV 6	0.1	(0.1–0.2)	0.7	(0.1–2.4)	1.0	(0.2–2.9)	1.1	(0.3–2.4)	0.0	(0.0–11.9)	1.4	(0.3–4.8)	0.9	(0.2–2.0)
HPV 11	0.0	(0.0–0.1)	0.3	(0.0–1.9)	0.3	(0.0–1.8)	0.5	(0.0–1.5)	0.0	(0.0–11.9)	0.0	(0.0–2.0)	0.5	(0.0–1.4)
Other HPV types	10.5	(9.9–11.2)	4.1	(2.1–7.0)	14.7	(11.0–19.4)	12.9	(10.1–16.2)	13.8	(3.9–31.7)	21.3	(15.8–28.3)	5.9	(4.0–8.3)

Burden of female anogenital cancer cases attributable to HPV infection by the nine types included in the 9-valent HPV vaccine.

Cancer site	HPV AF (%)	Nine HPV types AF (%)	Burden	Cases attributable to the nine HPV types
Cervix	100.0	89.5	528,000	472,560
Anus	100.0	95.9	13,000	12,467
Vagina	74.3	63.3	9000	5697
Vulva	28.6	24.9	12,000	2988



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Papillomavirus Research

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



Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines



Susanne Hartwig^{a,*}, Jean-Jacques Baldauf^b, Géraldine Dominiak-Felden^a, François Simondon^c, Laia Alemany^d, Silvia de Sanjosé^d, Xavier Castellsagué^d

^a Department of Epidemiology, Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France

^b Département de gynécologie et obstétrique, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

^c IRD UMR216, Mère et enfant face aux infections tropicales, Paris, 75006, France; COMUE Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Paris, 75270, France

^d Cancer Epidemiology Research Program, Institut Català d'Oncologia (ICO)-IDIBELL, CIBERESP, L'Hospitalet de Llobregat, Catalonia, Barcelona, Spain

PREVALENCE IN EUROPE 2013

CERVICAL CANCER

34.708 cases/year

HPV 16/18

HPV 16/18/31/33/45/52/58

100% HPV related

72.8% = 25.267 cases

89.0% = 30.890 cases

+ 5.623

VULVAR CANCER

9.544 cases/year

HPV 16/18

HPV 16/18/31/33/45/52/58

19.3% HPV related = 1.842 cases

73.6% = 1.356 cases

84.0% = 1.547 cases

+ 191

VAGINAL CANCER

2.171 cases/year

HPV 16/18

HPV 16/18/31/33/45/52/58

71.1% HPV related = 1.544 cases

71.2% = 1.099 cases

85.6% = 1.322 cases

+ 223

ANAL CANCER in women

4.562 cases/year

HPV 16/18

HPV 16/18/31/33/45/52/58

87.6% HPV related = 3.996 cases

87.1% = 3.481 cases

89.8% = 3.589 cases

+ 108

Nine-valent vaccine: + 6.145 cases/year

PREVALENCE IN EUROPE 2013

CIN 2+

267.350-510.609 cases/year

HPV 6/11/16/18

HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58

100% HPV related

45.5% = 121.644-232.327 cases

82.3% = 220.029-420.231 cases

+ 98.385-187.904

VIN 2/3

13.886-27.592 cases/year

HPV 16/18

HPV 16/18/31/33/45/52/58

86.9% HPV related = 12.067-23.977 cases

82.2% = 9.919-19.709 cases

94.4% = 11.391-22.635 cases

+ 1.472-2.925

VaIN 2/3

2.549-4.719 cases/year

HPV 16/18

HPV 16/18/31/33/45/52/58

95.8% HPV related = 2.442-4.521 cases

64.1% = 1.566-2.898 cases

77.6% = 1.895-3.508 cases

+ 329-610

AIN 2/3 in women

1.545 cases/year

HPV 6/11/16/18

HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58

95.3% HPV related = 1.472 cases

75.4% = 1.110 cases

81.5% = 1.200 cases

+ 90

Nine-valent vaccine: + 100.276-191.529 cases/year

PREVALENCE IN EUROPE 2013

GENITAL WARTS in women

378.141-508.893 cases/year

(90% HPV 6/11 related)

340.327-458.003 cases HPV 6/11

ANAL CANCER in men

2.729 cases/year

87.6% HPV related = 2.390 cases

HPV 16/18

87.1% = 2.082 cases

HPV 16/18/31/33/45/52/58

89.8% = 2.147 cases + 65

AIN 2/3 in men

1.093 cases/year

95.3% HPV related = 1.042 cases

HPV 6/11/16/18

75.4% = 786 cases

HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58

81.5% = 849 cases + 63

GENITAL WARTS in men

375.467-426.425 cases/year

(90% HPV 6/11 related)

337.921-383.782 cases HPV 6/11

GENITAL WARTS in women and men in EU = 678.248-841.785 cases HPV 6/11

CANCERS

Contribution of seven HR types in EU = 89%

44.480 cases cervix/vulva/vagina in women & anus in both sexes

33.285 cases related to 4-valent vaccine HPV types

39.494 cases related to 9-valent vaccine HPV types = + 6.210 cases/year/EU
(relative increase = 19%)

PRECANCEROUS LESIONS Contribution of nine HPV types in EU = 82%

284.373-541.621 cases CIN 2+/VIN 2-3/VaIN 2-3 in women & AIN 2-3 in both sexes

135.025-256.830 cases 4-valent vaccine HPV types

235.364-448.423 cases 9-valent vaccine HPV types = + 100.339-191.592 cases/year/EU
(relative increase = 75%)

CIN 1 23%-25% = related to 4-valent vaccine HPV types
 46%-51% = related to 9-valent vaccine HPV types

Head & Neck cancers

17.676 cases in women/year/EU 1.915 cases related to 4-valent vaccine HPV types

2.089 cases related to 9-valent vaccine HPV types

80.062 cases in men/year/EU

7.144 cases related to 4-valent vaccine HPV types

7.911 cases related to 9-valent vaccine HPV types

GENITAL WARTS in both sexes in EU

753.608-935.318 cases/year (90% HPV 6/11 related) = 678.248-841.785 cases

Stima costi/anno

4vHPV 116 milioni di Euro

9vHPV 150 milioni di Euro

- Condilomi: 51 milioni Euro
- CIN2/3 4vHPV: 35 milioni Euro
- CIN2/3 9vHPV: 64 milioni Euro
- Cancro cervice 4vHPV: 15 milioni Euro
- Cancro cervice 9vHPV: 18 milioni Euro

Cost-effectiveness of the next generation nonavalent human papillomavirus vaccine in the context of primary human papillomavirus screening in Australia: a comparative modelling analysis



Kate T Simms, Jean-François Laprise, Megan A Smith, Jie-Bin Lew, Michael Caruana, Marc Brisson, Karen Canfell



HPV9 will remain a cost-effective alternative to HPV4 if the additional cost per dose remains less than AUS \$23-36, under assumptions of lifelong vaccine protection, full efficacy at two dose, additional costs of HPV9 would be incurred in girls only and might be dependent on the screening programme.

Gardasil-9

Vaccino: costo – efficacia

- donne > 26 anni: NO
- uomini eterosessuali: SI – 2 dosi
- *MSM*: < 40 anni/HIV

Soe NN. et al. Should human papillomavirus vaccination target women over age 26, heterosexual men and men who have sex with men? A targeted literature review of cost-effectiveness. *Hum Vaccin Immunother* 2018 Jul 19

Gardasil-9

Raccomandazioni

- femmine e maschi *dai 9 ai 26 anni*
- femmine e maschi *9 – 14 anni* 2 dosi

EMA - FDA



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review)

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL

**LA CRISI
DI COCHRANE**

26 studi, 73.428 partecipanti

Tutti hanno ricevuto almeno una dose di vaccino

Sicurezza valutata da 6 mesi a 7 anni

Tutti gli studi tranne uno, finanziati dalle ditte produttrici

Maggior parte degli studi a basso rischio di *bias*

- 1 studio: monovalente
- 18 studi: bivalente
- 7 studi: quadrivalente

Maggior parte degli studi: donne < 26 anni (15-26 aa)

Tre studi: donne > 25 anni (fino a 45 aa)

Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, May 9; 5:CD009069. doi: 10.1002/14651858. CD009069.pub3

- Studi randomizzati:
vaccino bivalente o quadrivalente vs placebo
(vaccino adiuvante o vaccino controllo)
- Efficacia vaccino: CIN2+, CIN3+, AIS (HPV 16/18 e altri) in
donne HPV neg., HPV 16/18 neg., indipendentemente da HPV
- Sicurezza vaccino

Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, May 9; 5:CD009069. doi: 10.1002/14651858. CD009069.pub3

I vaccini HPV riducono il rischio di lesioni precancerose nelle donne fra i 15 e i 26 anni: **elevato livello di evidenza**

L'effetto è maggiore per le lesioni associate ad HPV 16/18 rispetto a quelle associate a qualunque tipo di HPV

L'effetto è maggiore nelle donne HPV DNA negative all'arruolamento, rispetto a quelle non selezionate per lo stato HPV DNA basale

Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, May 9; 5:CD009069. doi: 10.1002/14651858. CD009069.pub3

Donne 24-45 aa: rischio CIN 2+ simile per vaccinate e controlli (moderato livello di evidenza)

Non ci sono dati per lesioni CIN3+ in questa fascia d'età

Non rischi aumentati per **eventi avversi gravi** in tutte le età

N° **morti** globalmente basso, ma più morti fra le donne vaccinate > 25 aa

11/10.000 controlli e 14/10.000 vaccini (evidenza bassa)

Le morti **non** sono state giudicate correlate al vaccino (nessun pattern causale o temporale)

Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, May 9; 5:CD009069. doi: 10.1002/14651858. CD009069.pub3

Rischi di **eventi avversi in gravidanza** non possono essere esclusi

Nessun rischio di aborto e parto prematuro (elevato livello di evidenza);
dati incerti su anomalie congenite e nati-mortalità (moderato livello di evidenza)

Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, May 9; 5:CD009069. doi: 10.1002/14651858. CD009069.pub3

The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias

Lars Jørgensen,¹ Peter C Gøtzsche,¹ Tom Jefferson²

LE CRITICHE
che hanno portato alla crisi

46 studi eleggibili, 121.704 partecipanti

- Tutti gli studi finanziati dalle ditte produttrici
- *Bias*: mancano quasi la metà degli studi
- Non è stato incluso lo studio sul nonavalente

“Al” adjuvants have a demonstrated safety profile of 70 years; associated with severe local reactions such as erythema, subcutaneous nodules and contact hypersensitivity

erano preoccupati dei danni causati dagli adiuvanti

- Gli Autori non descrivono **cancro** negli studi, ma invece cancro ci sono stati (almeno due)

Jørgensen L et al. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 27 July 2018. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111012.

- Inoltre la relazione fra **CIN2** e cancro non è affatto così netta, dato che molte CIN2 in donne < 30 aa regrediscono spontaneamente

La *Cochrane* include soprattutto donne < **30 aa** (che facevano screening **ogni 6 mesi**, invece che ogni 3 aa)

- **Eventi avversi gravi** (SAE) sono stati analizzati ...

Ma PATRICIA includeva solo i due terzi dei SAE

Cochrane ha trovato 835 vs 829 SAE, invece 1046 vs 982 SAE (totale 2028). Inoltre molti studi non riportavano SAE per tutto il periodo considerato

FUTURE (21.441 donne seguite per 4 anni) riportava SAE solo per 14 giorni post vaccinazione

Infine non viene specificato in che cosa consistevano i SAE

Jørgensen L et al. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 27 July 2018. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111012.

- Più **morti** nel gruppo vaccino, significativamente aumentate dopo i 25 aa (51 vs 39)

Non c'è pattern causale, ma dipende da come una morte viene codificata (ad es. 'trauma cranico' o 'affogamento' potrebbero essere imputabili a svenimento o sincope, che sono effetti riconosciuti)

Sec. **WHO** 499 morti erano imputabili ai vaccini

- *Cochrane* “**eventi sistemici**” RR = 1.02

Ma non sono stati inclusi tutti gli studi (es. PATRICIA, che invece riportava “eventi sistemici” RR = 1.09, cioè un rischio significativamente aumentato)

Jørgensen L et al. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 27 July 2018. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111012.

- *Cochrane* afferma di non avere avuto tempo sufficiente per **richiedere tutti i dati**, ma in realtà sono trascorsi 7 anni dal primo protocollo *Cochrane* del 2011.

Inoltre l'analisi dei danni non può essere considerata affidabile quando gli studi sono finanziati dalle **ditte produttrici dei vaccini**

- *Cochrane* non menziona uno studio del 2017 che riportava un aumento **POTS** e **CRPS** nelle donne vaccinate.

Cochrane cita solo EMA, che conclude che non c'è relazione causale fra vaccini e POTS o CRPS (ma EMA si basava sulla dichiarazione non verificata della ditta produttrice, che aveva incluso solo la metà degli studi)

Jørgensen L et al. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 27 July 2018. doi: [10.1136/bmjebm-2018-111012](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012).

- Inoltre l'agenzia Danese (DMA) aveva richiesto di ricercare: “vertigini, palpitazioni, tachicardia, tremori, stanchezza e svenimento”, ma i produttori hanno limitato la ricerca a: “vertigine posturale, intolleranza ortostatica, palpitazioni e vertigini”

EMA ha identificato **6 casi di POTS e CRPS** che la ditta produttrice non aveva identificato

Jørgensen L et al. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 27 July 2018. doi: [10.1136/bmjebm-2018-111012](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012).

- Infine, la maggior parte dei 14 Autori del protocollo *Cochrane* del 2011 aveva rilevanti **conflitti d'interesse** con le case produttrici, mentre la revisione *Cochrane* del 2018 ha solo 4 Autori, di cui 3 avevano conflitti d'interesse

- L'annuncio della *Cochrane* è stato fatto per voce di 6 esperti considerati **"terza parte"**

Due avevano conflitti d'interesse e uno era responsabile della campagna pubblicitaria UK per la vaccinazione HPV.

Non sono state sollevate critiche da nessuno di questi esperti

Jørgensen L et al. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 27 July 2018. doi: [10.1136/bmjebm-2018-111012](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012).

- Oltre 80 milioni di donne vaccinate nel mondo con i tre vaccini
- Nessuna evidenza supporta nesso causale tra vaccino e **CRPS** (*complex regional pain syndrome*) o **POTS** (*postural orthostatic tachycardia syndrome*)
- I benefici superano i potenziali rischi del vaccino

HPV vaccine: EMA 2016

Gardasil9

- *nelle femmine e nei maschi*
- *a tutte le età*
- *dopo trattamento per lesioni preneoplastiche (CIN-VaIN-VIN-AIN) o condilomi floridi*

Cosa cambierà

La vaccinazione è destinata a rimpiazzare lo screening per il cancro cervicale come mezzo primario di prevenzione del cancro

con il patrocinio di:



Società Italiana di Colposcopia e
Patologia Cervico Vaginale



Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore
Policlinico, Università degli Studi di Milano

LA PATOLOGIA VULVO-PERINEALE

Decimo
Corso di aggiornamento



venerdì 25 gennaio 2019

Aula Magna

Clinica L. Mangiagalli

MILANO