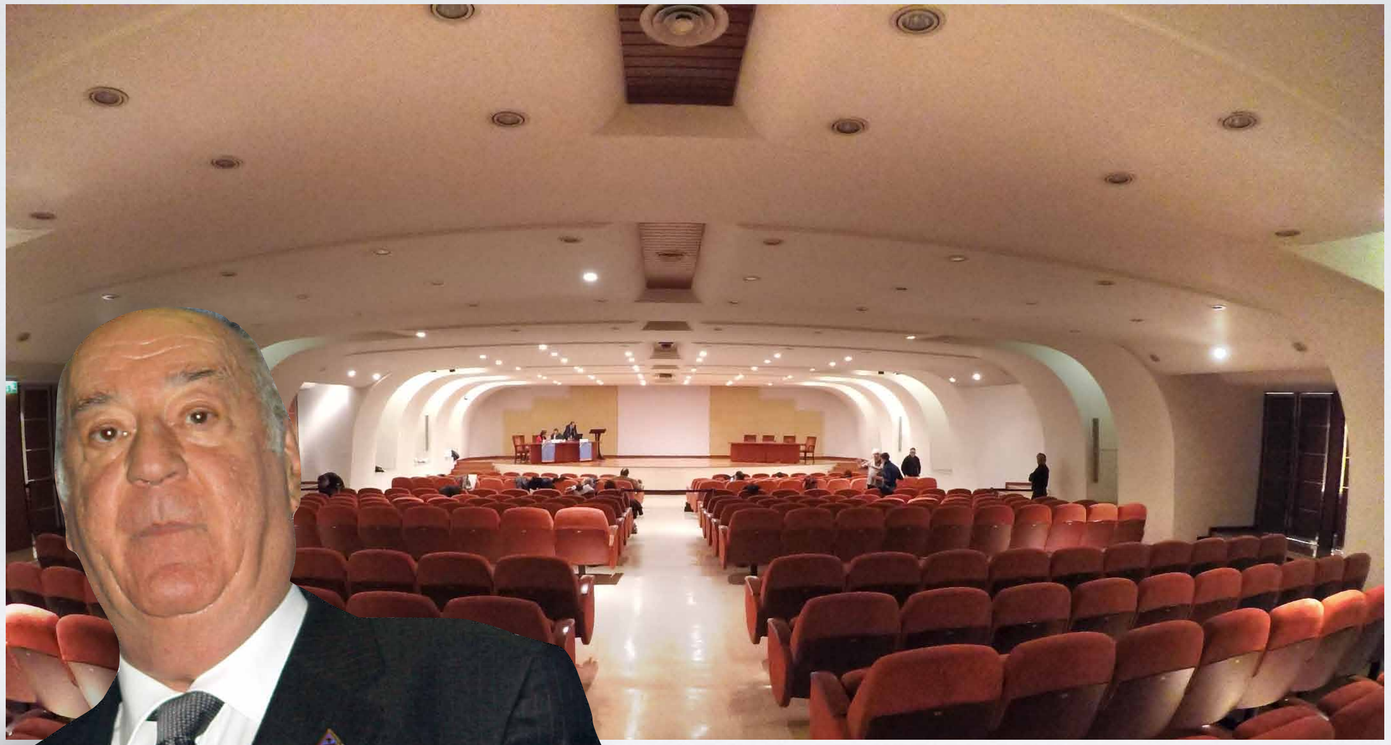
CORSO DI BASE "COLPOSCOPIA DIAGNOSTICA E OPERATIVA DEL TRATTO BASSO GENITALE"



8 - 9 - 10 Novembre 2018

Auditorium San Paolo - Via Giotto 36 Milano

in ricordo del prof. Giuseppe De Palo

L. Montevecchi - Roma

www.luigimontevecchi.it

Luigi Montevecchi - Roma

INFORMAZIONI SCIENTIFICHE

E.C.M. - EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

Il Ministero della Salute ha assegnato 20,9 crediti formativi. Il corso è stato accreditato per la professione di Medico Chirurgo (discipline di Ginecologia ed Ostetricia, Dermatologia, Oncologia, Urologia e Anatomia Patologica), Ostetriche, Infermieri e Biologi.
Per ottenere i crediti ECM è obbligatorio:
- Essere presente al 100% dei lavori
- Indossare sempre il badge
- Compilare in ogni sua parte il questionario e la scheda di valutazione in stampatello, pena esclusione dai crediti, verificando che il codice fiscale sia sempre ben leggibile.

RELATORI E MODERATORI

Ilaria Allais - *Torino*
Gaetano Bandieramonte - *Milano*
Maggiorino Barbero - *Asti*
Fausto Boselli - *Modena*
Claudio Catalisano - *Milano*
Massimo Confortini - *Firenze*
Gian Piero Fantin - *Conegliano (TV)*
Cesare Gentili - *Viareggio (LU)*
Brunella Guerra - *Bologna*
Paolo Inghirami - *Roma*
Carlo Antonio Livrani - *Milano*
Aldo Manfrini - *Milano*
Luciano Mariani - *Roma*
Renato Massetti - *Milano*
Luigi Montevecchi - *Roma*
Giovanni Miniello - *Bari*
Mario Peroni - *Grand Prion*
Vincenzo Massimo Prestia - *Melegnano (MI)*
Mario Preti - *Torino*
Roberto Senatori - *Roma*
Ettore Simoncini - *Livorno*
Bernardina Stefanon - *Milano*
Claudio Zanardi - *Bologna*

Con il patrocinio
Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale

COORDINATORI
Dott.ssa B. Stefanon - Dott. G. Bandieramonte
Email: biterlatest@gmail.com
Email: gaetano.bandieramonte@yahoo.it

INFORMAZIONI GENERALI

SEDE DEL CORSO
Auditorium San Paolo
Via Giotto 36 - 20145 Milano

MODALITÀ D'ISCRIZIONE
L'iscrizione potrà essere effettuata inviando alla Segreteria via fax o email l'apposita scheda d'iscrizione, liberamente scaricabile dal sito www.hicongressi.it, debitamente compilata in ogni sua parte, unitamente alla copia della ricevuta di pagamento della relativa quota. Non saranno accettate iscrizioni a mezzo telefono.

QUOTE D'ISCRIZIONE *(22% Iva Inclusa)*
Medico Chirurgo **€ 300,00** Ostetriche/Infermieri/Specializzandi/Biologi **€ 200,00**

La quota d'iscrizione include:
- Partecipazione ai Lavori Scientifici
- Kit Congressuale
- Attestato di Partecipazione
- 5 Coffee Break
- 2 Lunch

CANCELLAZIONI
Tutte le cancellazioni dovranno pervenire per iscritto alla Segreteria e saranno soggette alle seguenti condizioni: fino il **20 Ottobre** sarà trattenuto a titolo di rimborso il 50% dell'importo versato; per cancellazioni pervenute dopo tale data non è previsto alcun rimborso.

PRENOTAZIONI ALBERGHIERE
Per prenotazioni alberghiere presso strutture convenzionate vicino la sede congressuale è possibile contattare la Segreteria.

VARIAZIONI
Alcune variazioni potrebbero rendersi necessarie per ragioni scientifiche e/o tecniche.

SEGRETERIA
H.T. Eventi e Formazione srl
Via D'Azeglio 30 - 40123 Bologna
Tel./Fax 051 4173911 Fax 051 3311272
Email: fabiola@htcongressi.it www.htcongressi.it

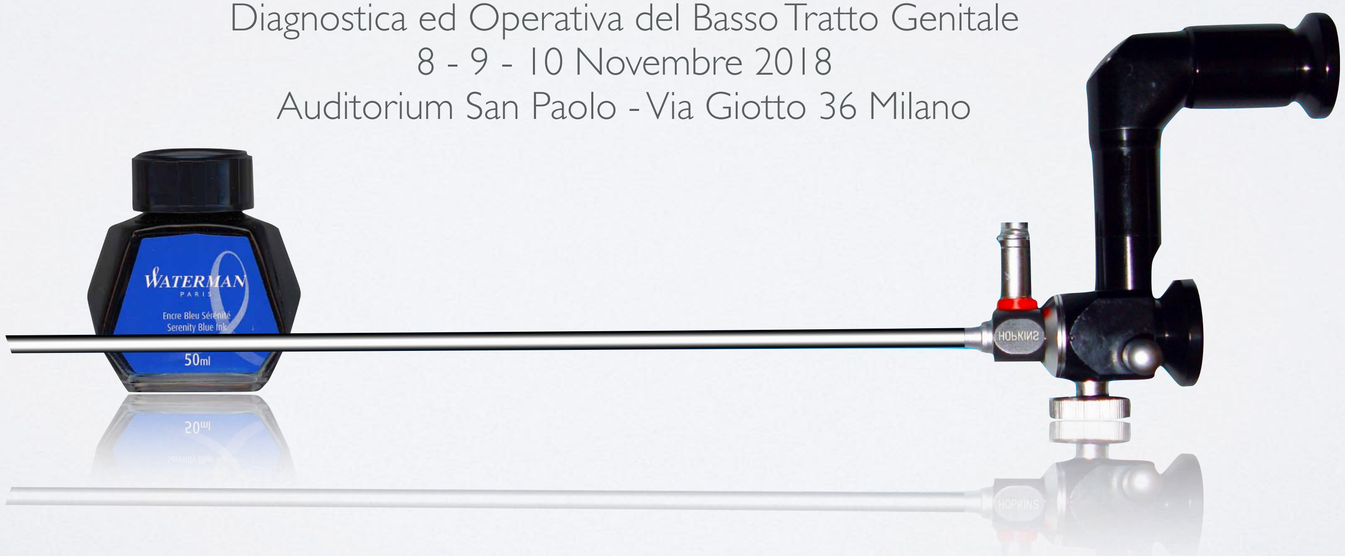
Associazione Ginecologi Extra Ospedalieri

VI Corso Base
COLPOSCOPIA
Diagnostica e Operativa del Basso Tratto Genitale
8-9-10 Novembre 2018 MILANO

Presidenti: *B. Stefanon, G. Bandieramonte*

LA MICROCOLPOSCOPIA

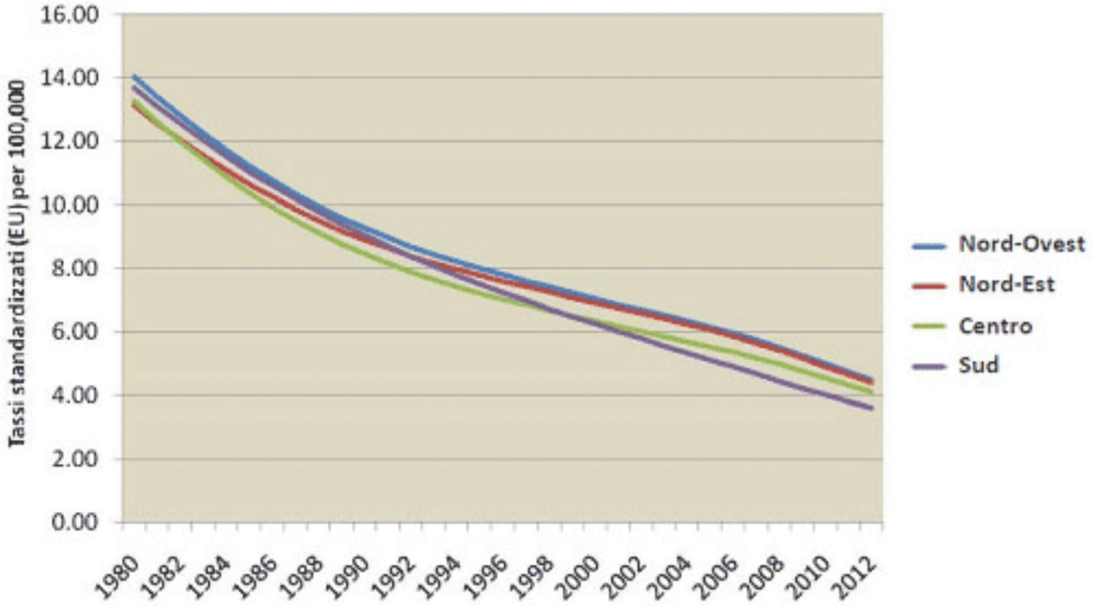
Corso di Base di Colposcopia
Diagnostica ed Operativa del Basso Tratto Genitale
8 - 9 - 10 Novembre 2018
Auditorium San Paolo - Via Giotto 36 Milano



Dichiaro di non avere alcun conflitto di interesse in relazione alla presentazione che seguirà

TASSO DI INCIDENZA DEL CERVICOCARCINOMA IN ITALIA (1980 - 2012)

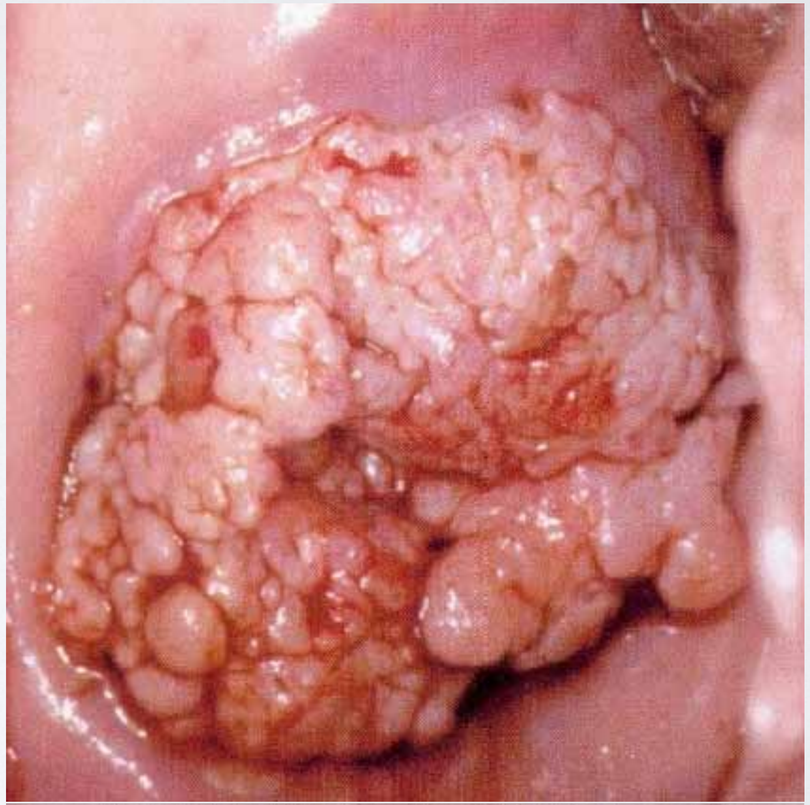
Figura 1: andamenti di incidenza per cervicocarcinoma dal 1980 al 2012 per area geografica. Stime Cnesps-Iss effettuate con la metodologia Miamod. Tassi standardizzati per 100.000 donne (popolazione standard europea), età 0-94 anni



Fonte: "Andamenti di incidenza e mortalità per cervicocarcinoma in Italia" (a cura del Reparto di Epidemiologia dei tumori del Cnesps-Iss), EpiCentro, marzo 2013.

IL CERVICOCARCINOMA

- In Italia si colloca al 5° posto (4,1%) dopo il carcinoma della mammella (23,3%), del colon-retto (13,2%), della vescica (10%) e della prostata (9,7%)

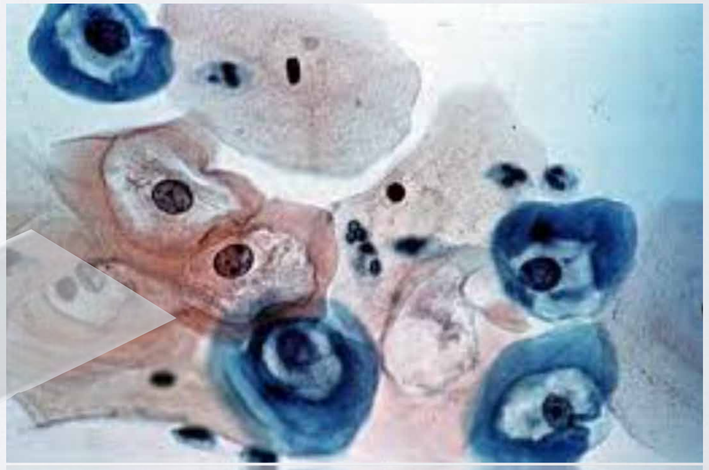


QUALI MEZZI DIAGNOSTICI SI UTILIZZANO?

- Citologia esfoliativa (Test di Papanicolaou)
- Osservazione Macroscopica (Colposcopia)
- Ricerca del DNA virale (HPV-DNA Test)

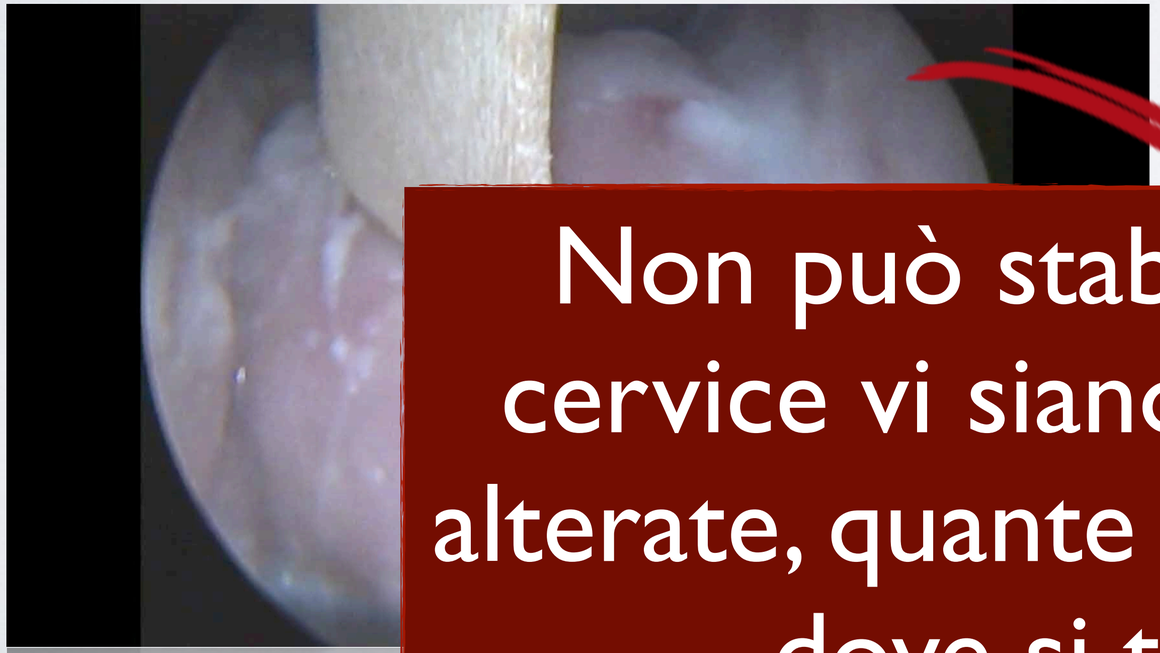
PERCHÈ IL PAP-TEST?

- Consente di prelevare cellule eventualmente alterate dalla cervice uterina, osservandole *successivamente* al microscopio

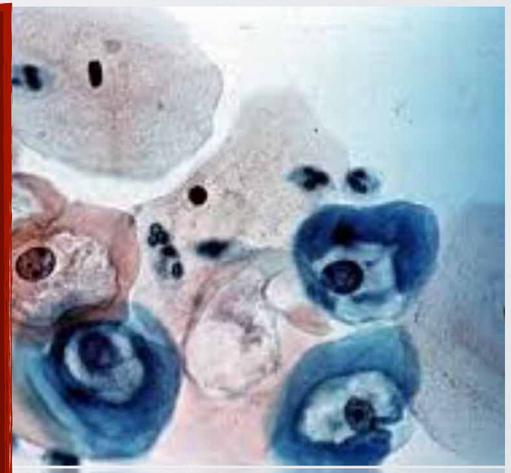


PERCHÈ IL PAP-TEST?

- Consente di prelevare cellule eventualmente alterate dalla cervice uterina, osservandole *successivamente* al microscopio

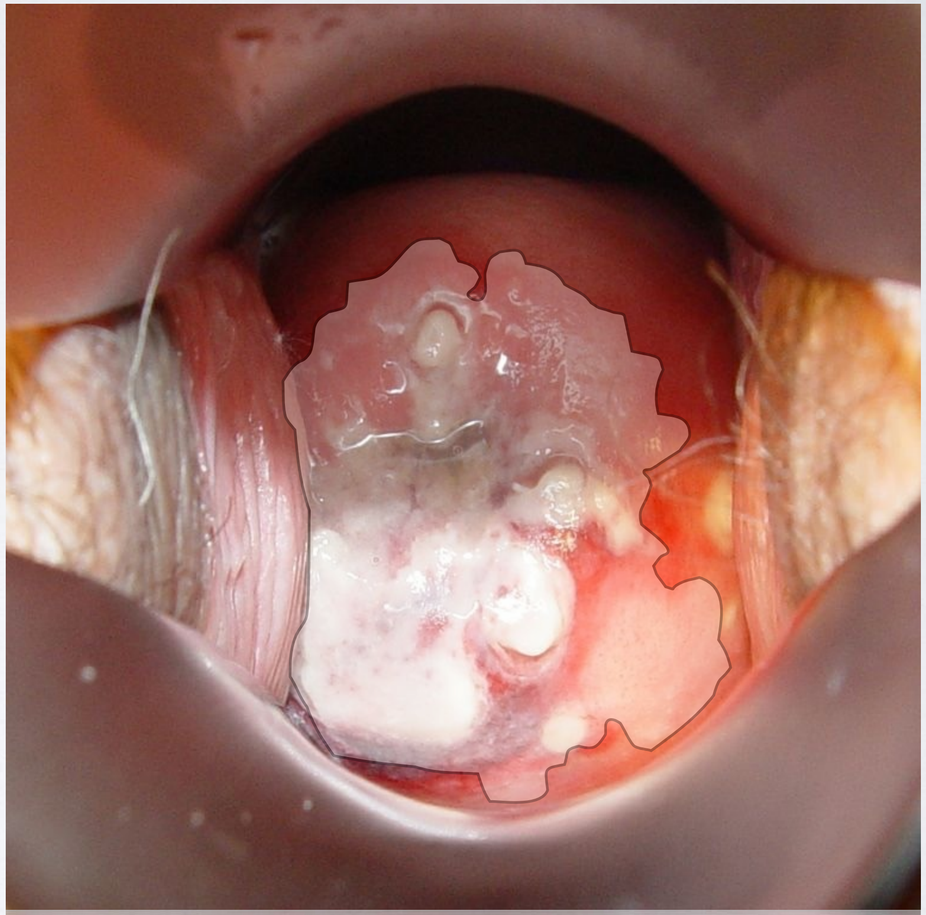


Non può stabilire se sulla cervice vi siano altre cellule alterate, quante ve ne siano, nè dove si trovino!



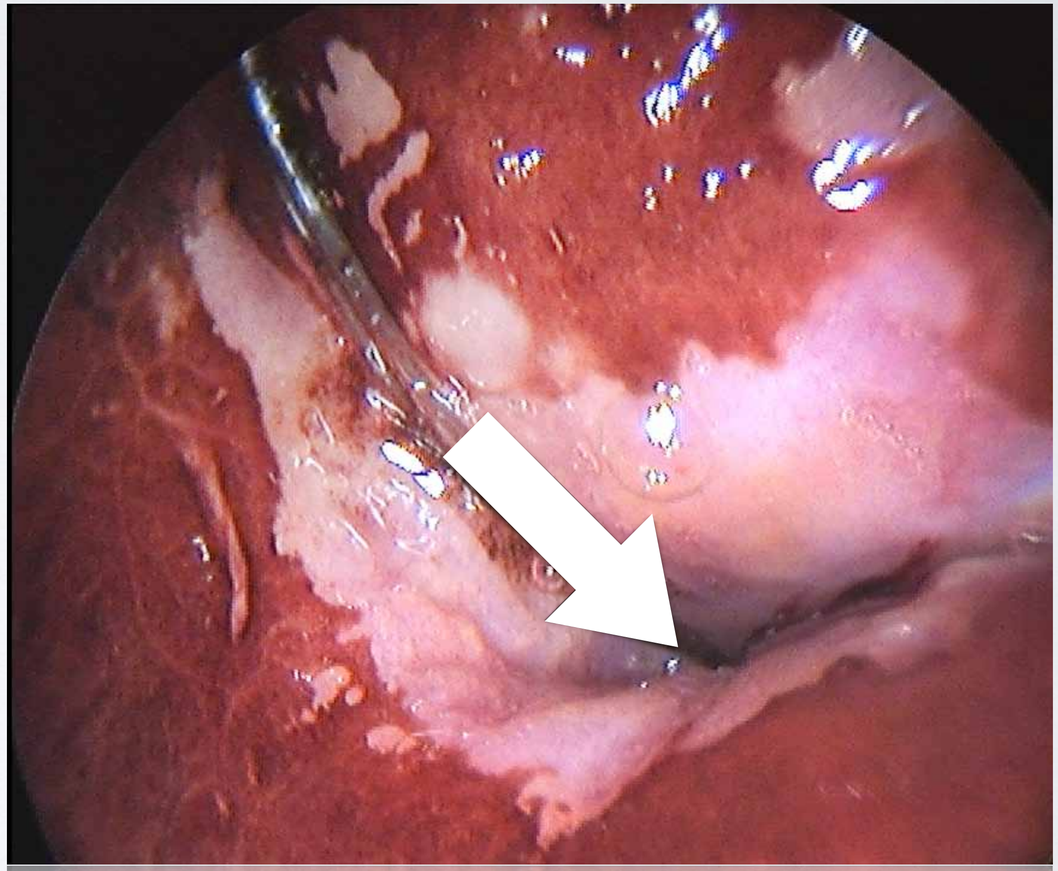
PERCHÈ LA COLPOSCOPIA?

- Determina la sede e l'estensione di aree anormali osservate *macroscopicamente sull'esocervice*



PERCHÈ LA COLPOSCOPIA?

- E se l'area anormale interessa l'endocollo?



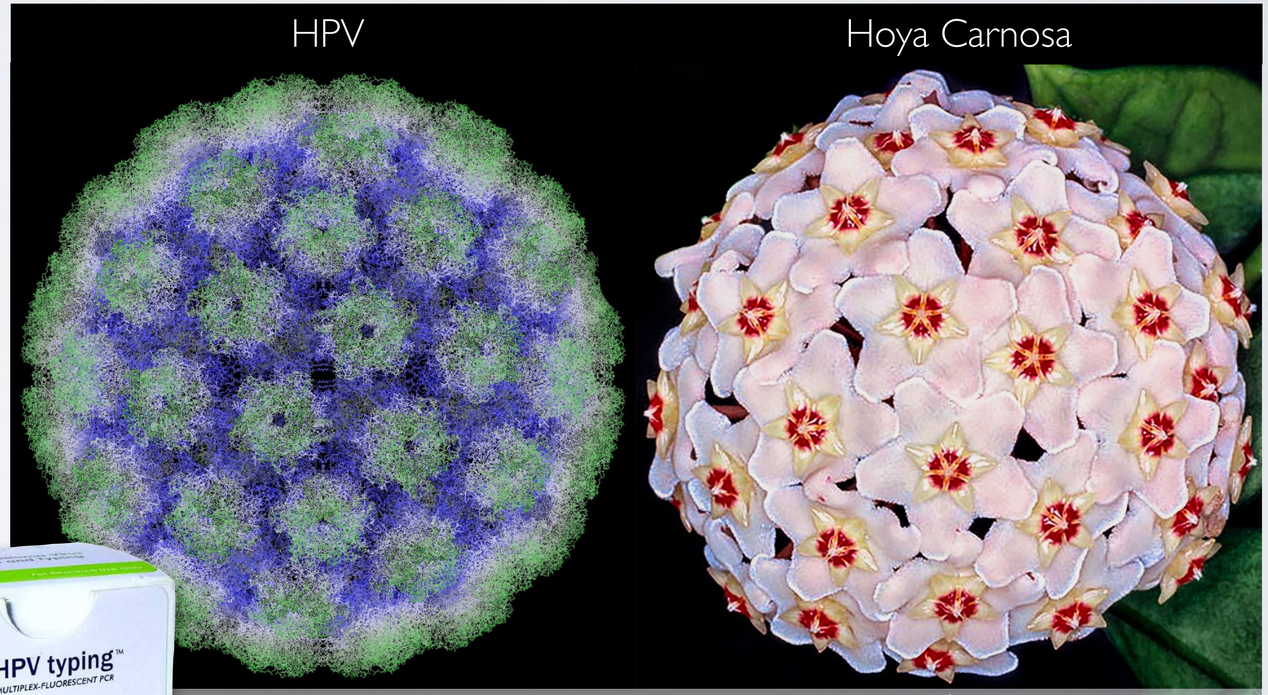
PERCHÈ LA COLPOSCOPIA?

- E se l'area anormale interessa l'endocollo?

Non può conoscerne l'estensione endocervicale, nè puo osservare le cellule per esprimere un giudizio diagnostico morfologico!

PERCHÈ L' HPV-DNA TEST?

- Per individuare *il principale fattore di rischio* per l'insorgenza del cervicocarcinoma



PERCHÈ L' HPV-HR TEST?

- Come test di screening al posto del Pap test a partire dai 30-35 anni d'età. In questo caso ***se il test HPV è positivo*** il Pap test diventa un esame di completamento, che viene chiamato test di *triage*, perché ***seleziona le donne che hanno modificazioni cellulari e che devono fare la colposcopia***

GISCi
Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma

- Come ***test di triage per selezionare***, tra le donne che hanno alcune alterazioni cellulari nel Pap test (chiamate ASC-US o LSIL), ***quelle che devono fare una colposcopia.*** In questo caso il test HPV è un esame di completamento;

- ***Per seguire nel tempo le donne che hanno un test HPV o un Pap test positivi e una colposcopia negativa*** o che ha evidenziato lesioni lievi;

- ***Per seguire nel tempo le donne che hanno avuto un trattamento per lesioni pretumorali del collo dell'utero.***

COSA SIGNIFICA FATTORE DI RISCHIO?

ESEMPI DI FATTORI DI RISCHIO

- Fumo di sigaretta
- Esposizione al sole

Possedere un fattore di rischio non significa avere un tumore polmonare o un melanoma, nè consente di prevedere con certezza se mai si svilupperà una neoplasia nel futuro

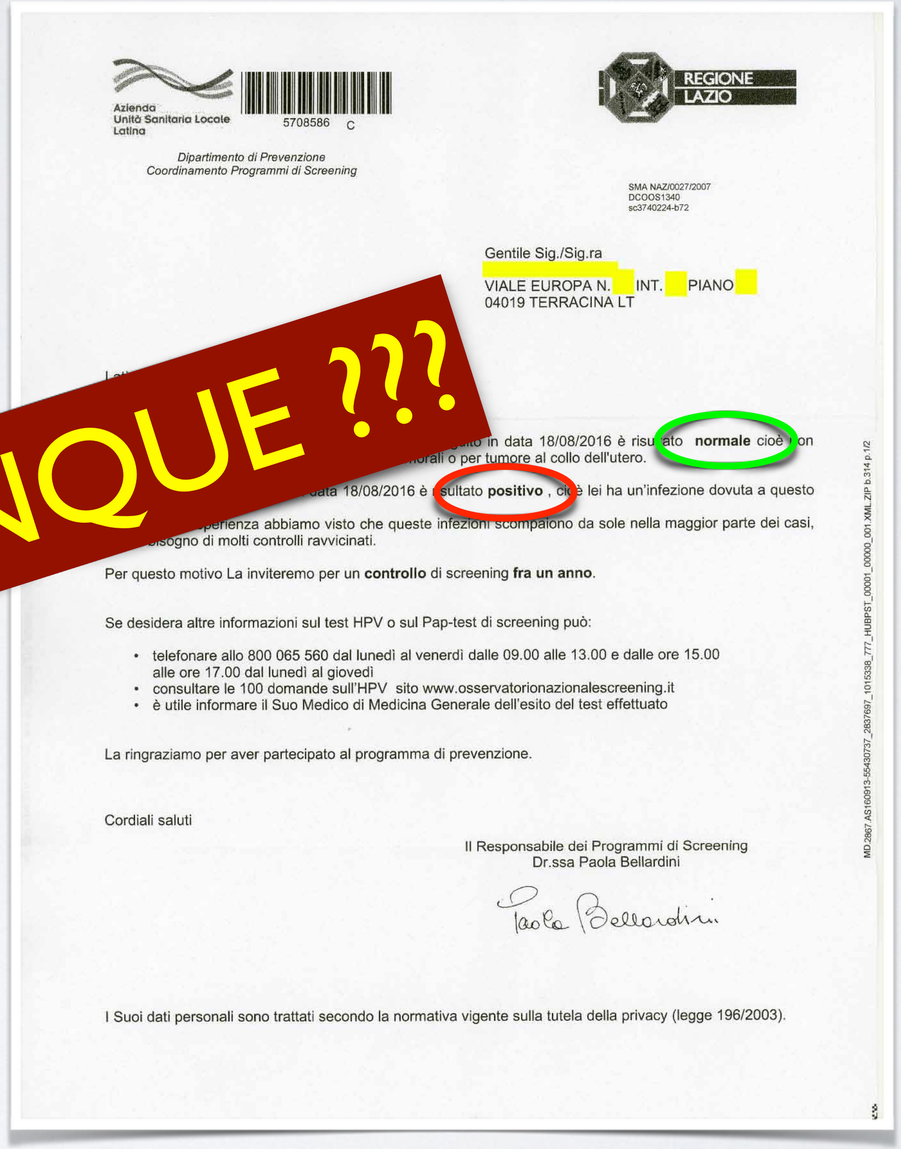
ESEMPI DI FATTORI DI RISCHIO

- Avere una infezione genitale da Papillomavirus

Non significa avere una diagnosi di lesione in atto, nè consente di prevedere con certezza se mai vi sarà una lesione in futuro

HPV - HR TEST

- Pap-test = negativo
- HPV HR = positivo



Azienda Unità Sanitaria Locale Latina

5708586 C

REGIONE LAZIO

Dipartimento di Prevenzione
Coordinamento Programmi di Screening

SMA NAZ/0027/2007
DCOOS1340
sc37402224-b72

Gentile Sig./Sig.ra
VIALE EUROPA N. INT. PIANO
04019 TERRACINA LT

...o in data 18/08/2016 è risu ato **normale** cioè non ...rali o per tumore al collo dell'utero.

...data 18/08/2016 è ...sultato **positivo** , cioè lei ha un'infezione dovuta a questo ...perienza abbiamo visto che queste infezioni scompaiono da sole nella maggior parte dei casi, ...bisogno di molti controlli ravvicinati.

Per questo motivo La inviteremo per un **controllo** di screening **fra un anno**.

Se desidera altre informazioni sul test HPV o sul Pap-test di screening può:

- telefonare allo 800 065 560 dal lunedì al venerdì dalle 09.00 alle 13.00 e dalle ore 15.00 alle ore 17.00 dal lunedì al giovedì
- consultare le 100 domande sull'HPV sito www.osservatorionazionalescreening.it
- è utile informare il Suo Medico di Medicina Generale dell'esito del test effettuato

La ringraziamo per aver partecipato al programma di prevenzione.

Cordiali saluti

Il Responsabile dei Programmi di Screening
Dr.ssa Paola Bellardini

Paola Bellardini

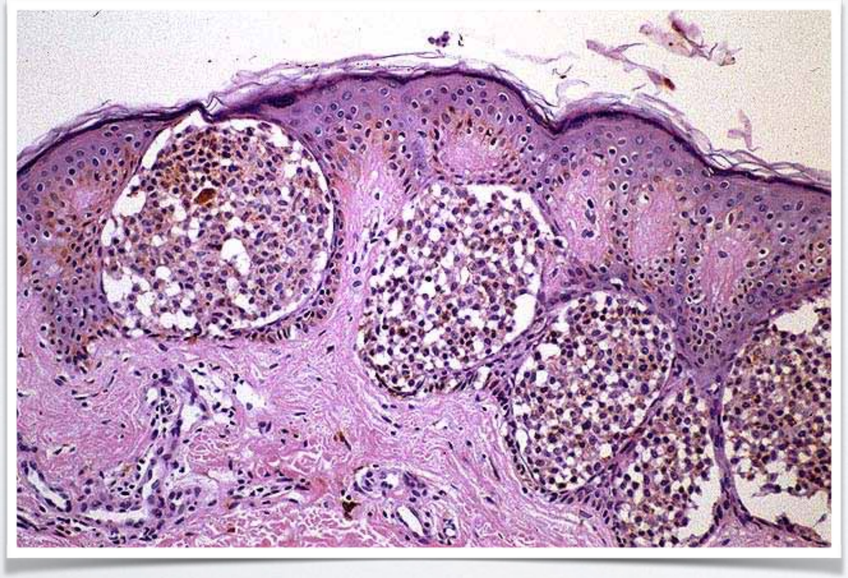
I Suoi dati personali sono trattati secondo la normativa vigente sulla tutela della privacy (legge 196/2003).

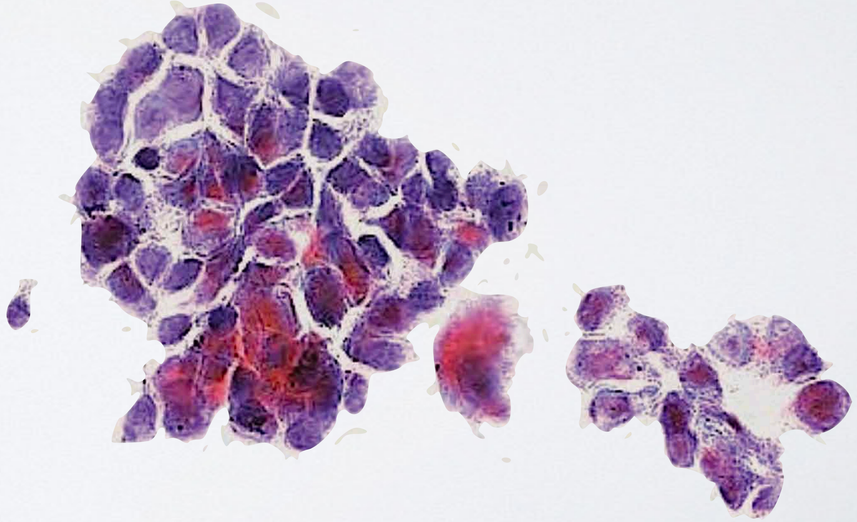
MD:2867 AS1603/13-554/0737_2837697_1015338_777_HUBPST_00001_00000_001.XML.ZIP b:314 p:1/2

E DUNQUE ???

Perchè conoscere in anticipo il rischio di sviluppare *(forse)* una lesione, quando non è possibile intervenire prima che la lesione si manifesti?

TUTTE LE DIAGNOSI DI NEOPLASIA O DI LESIONE PRETUMORALE **RICHIEDONO LA VALUTAZIONE MORFOLOGICA** DELLE CELLULE!

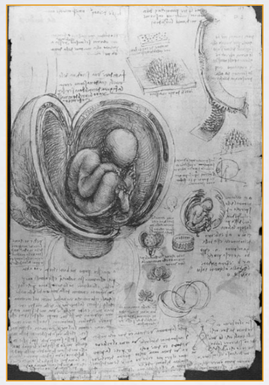




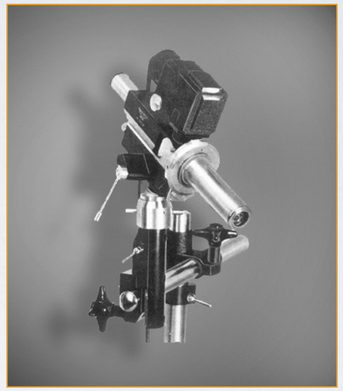
SAREBBE BELLO POTER OSSERVARE LE CELLULE DIRETTAMENTE SULLA CERVICE UTERINA!

Cronogramma

della osservazione della cervice uterina



1925



1949

1980

Osservazione ad occhio nudo

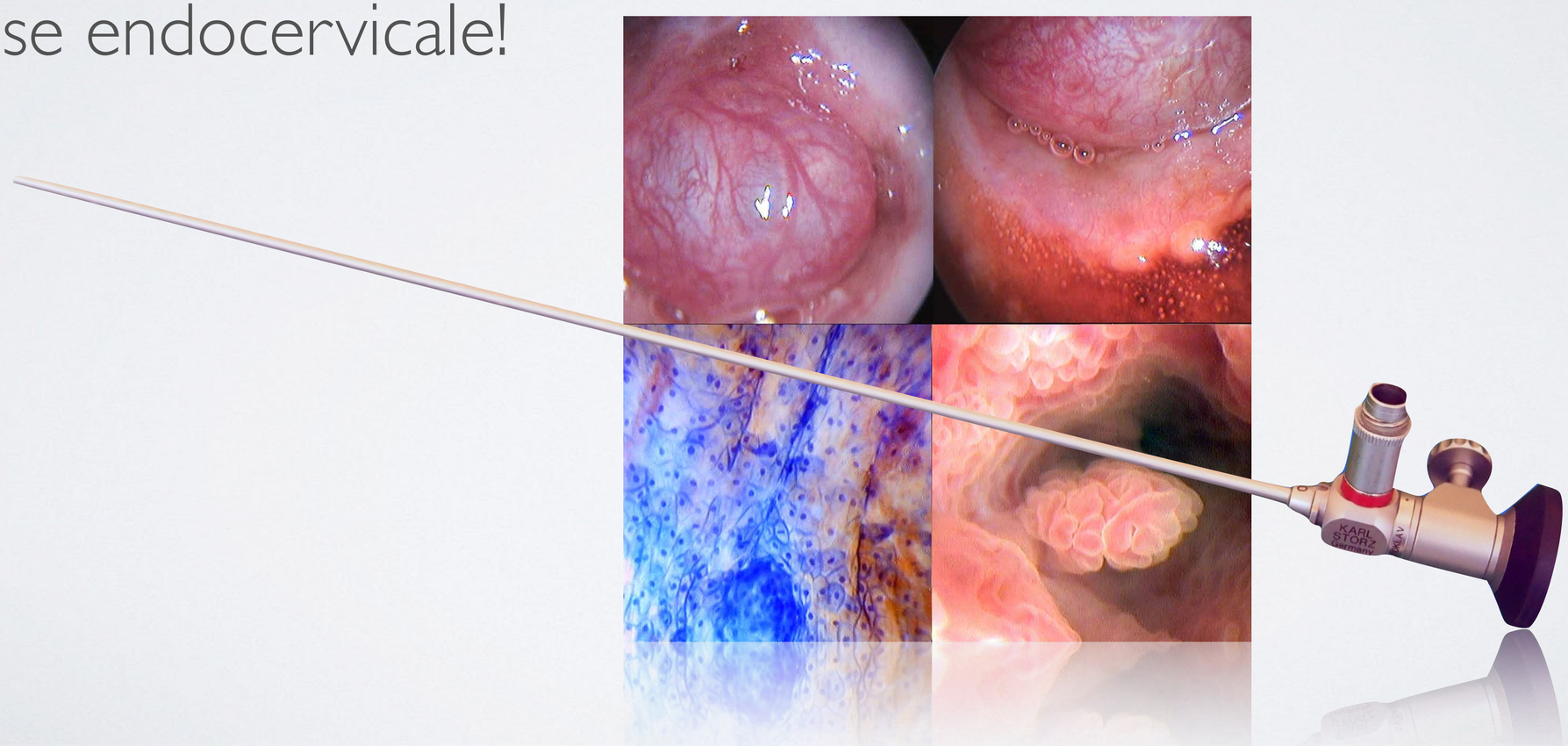
Osservazione macroscopica

Osservazione microscopica "in vivo"

Sono più di 38 anni che è possibile la osservazione microscopica "*in vivo*"!

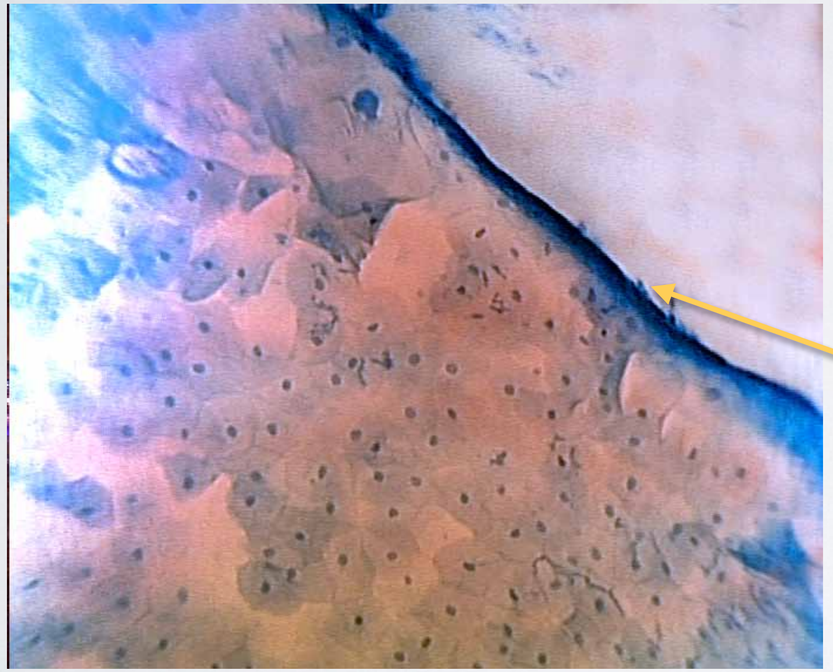
LA MICROCOLPOSCOPIA

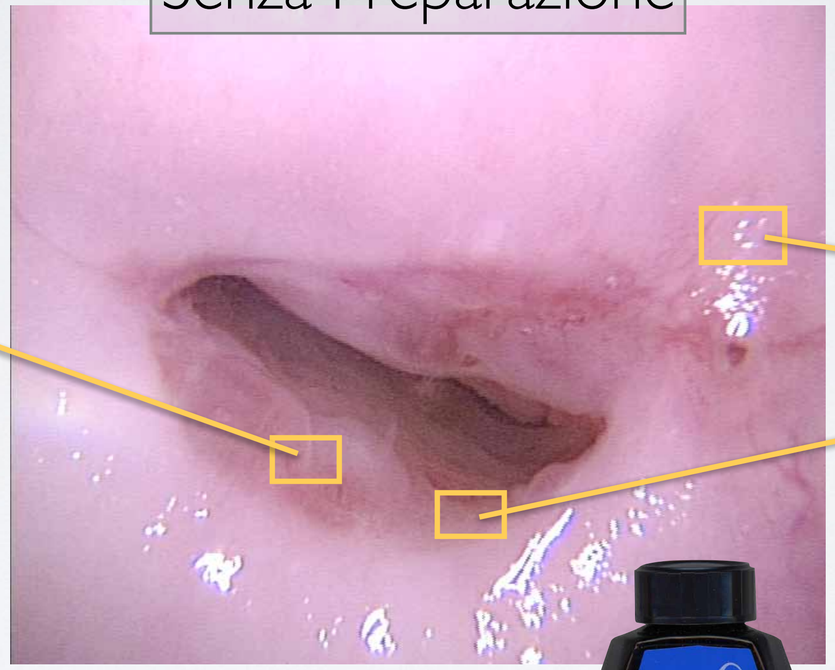
- Permette l'osservazione *immediata* della eventuale lesione, *ne valuta la gravità, la sede e l'estensione* anche se endocervicale!

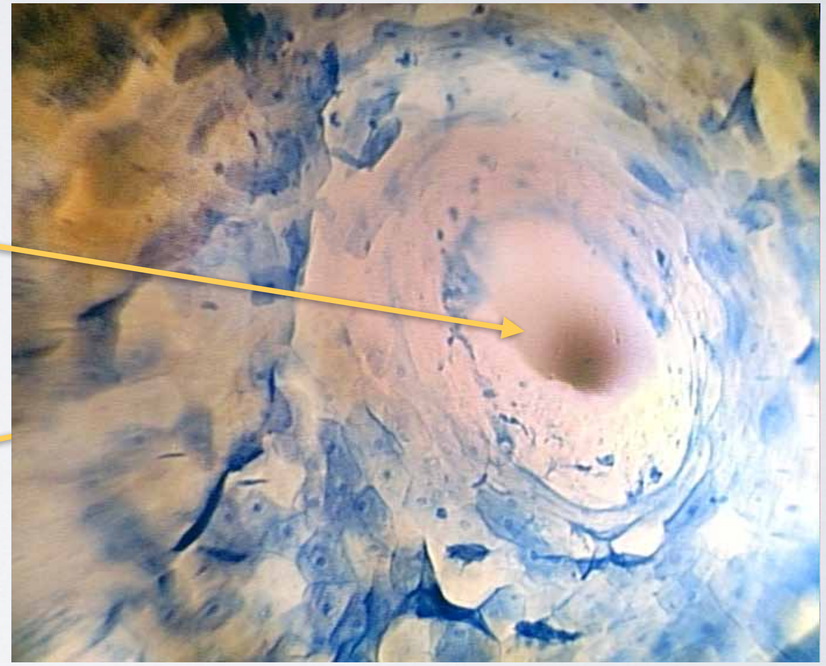


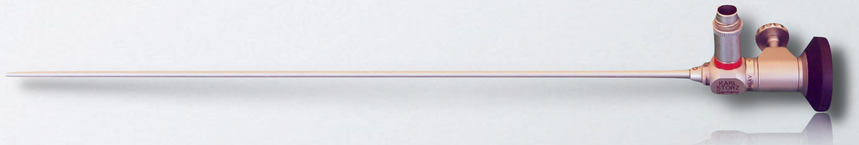
ESEMPIO DI MICROCOLPOSCOPIA

Senza Preparazione







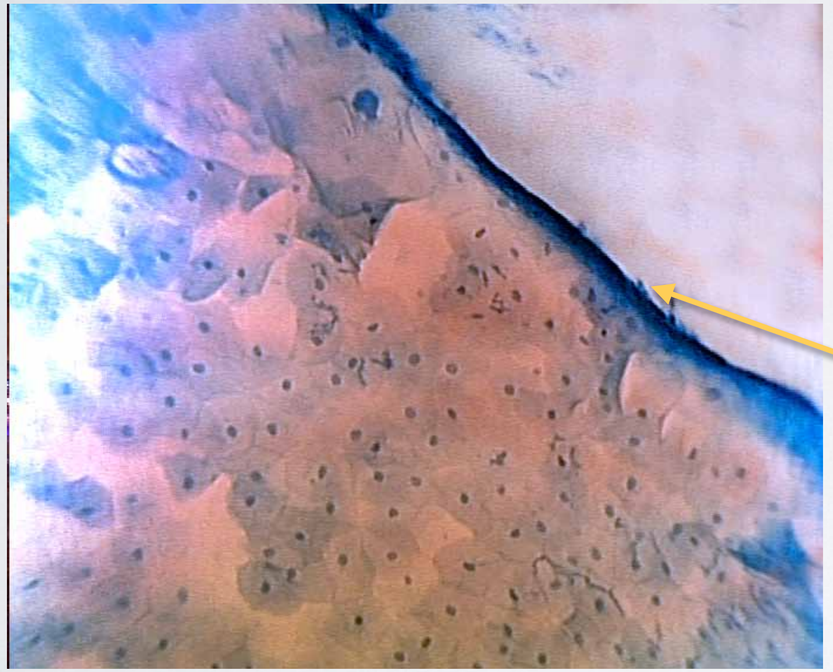


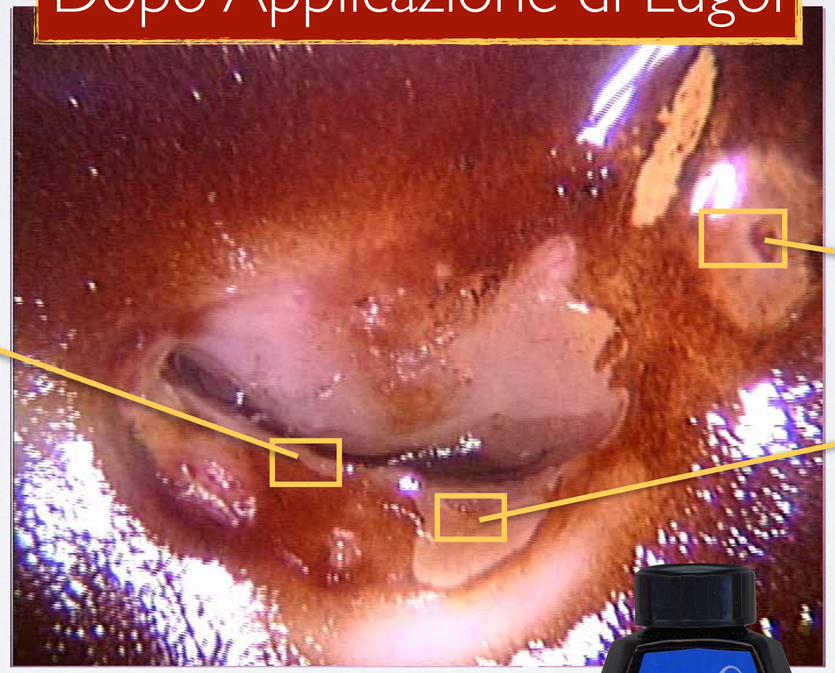
L.Montevecchi - Roma

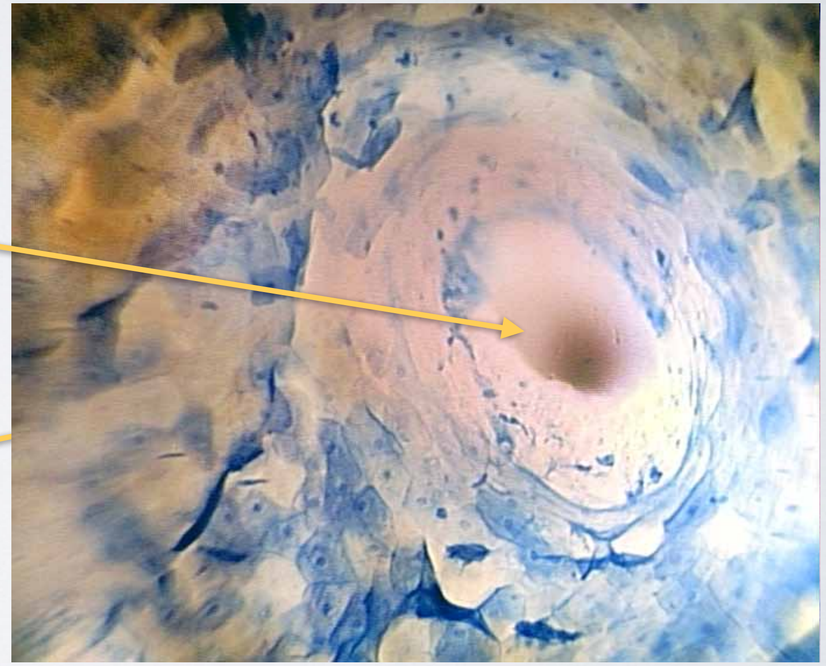
www.luigimontevecchi.it

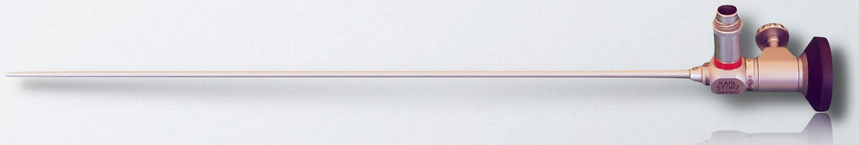
ESEMPIO DI MICROCOLPOSCOPIA

Dopo Applicazione di Lugol



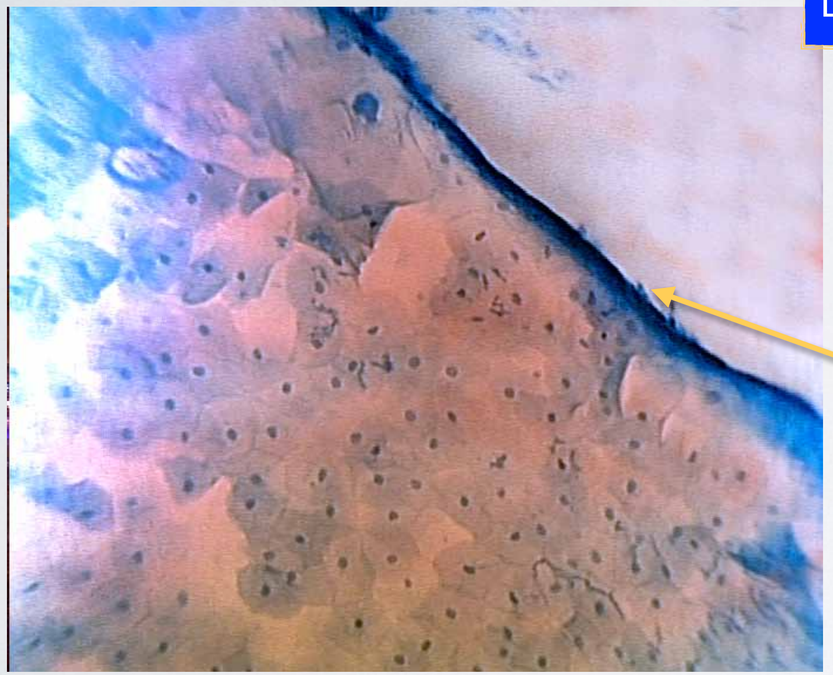


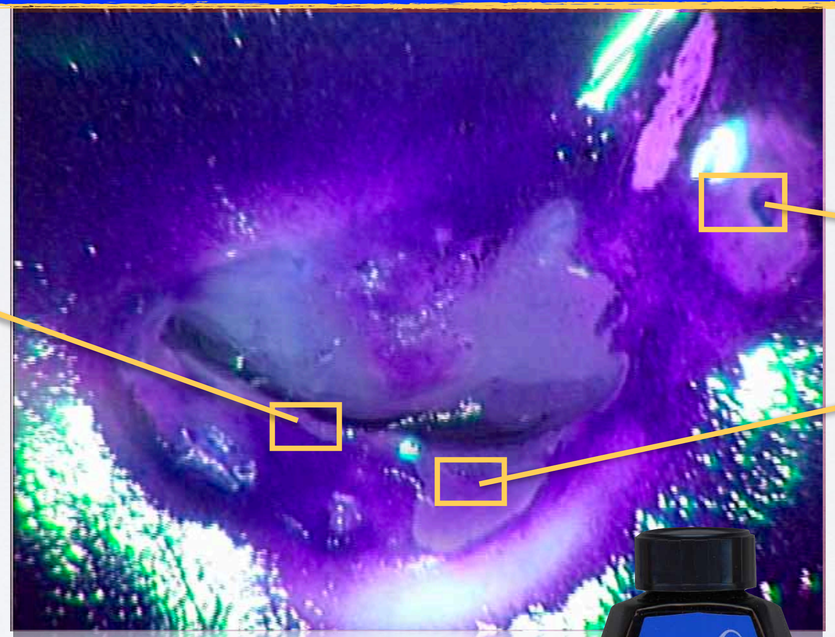


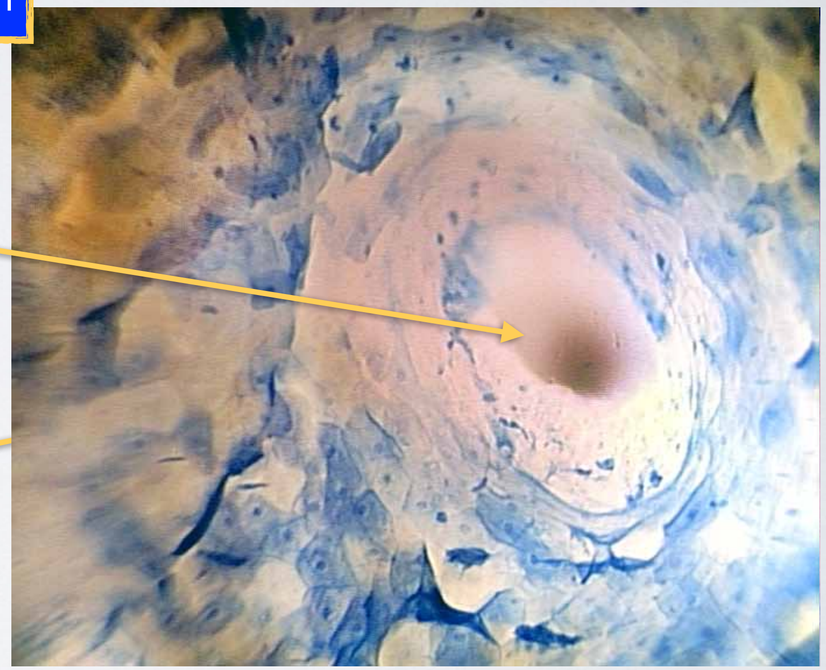


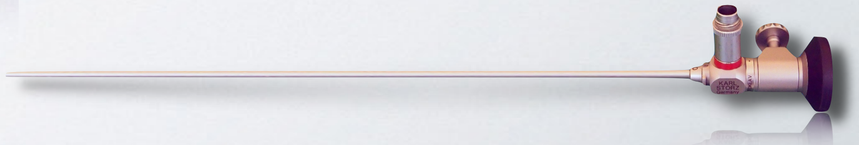
ESEMPIO DI MICROCOLPOSCOPIA

Dopo Applicazione di Waterman





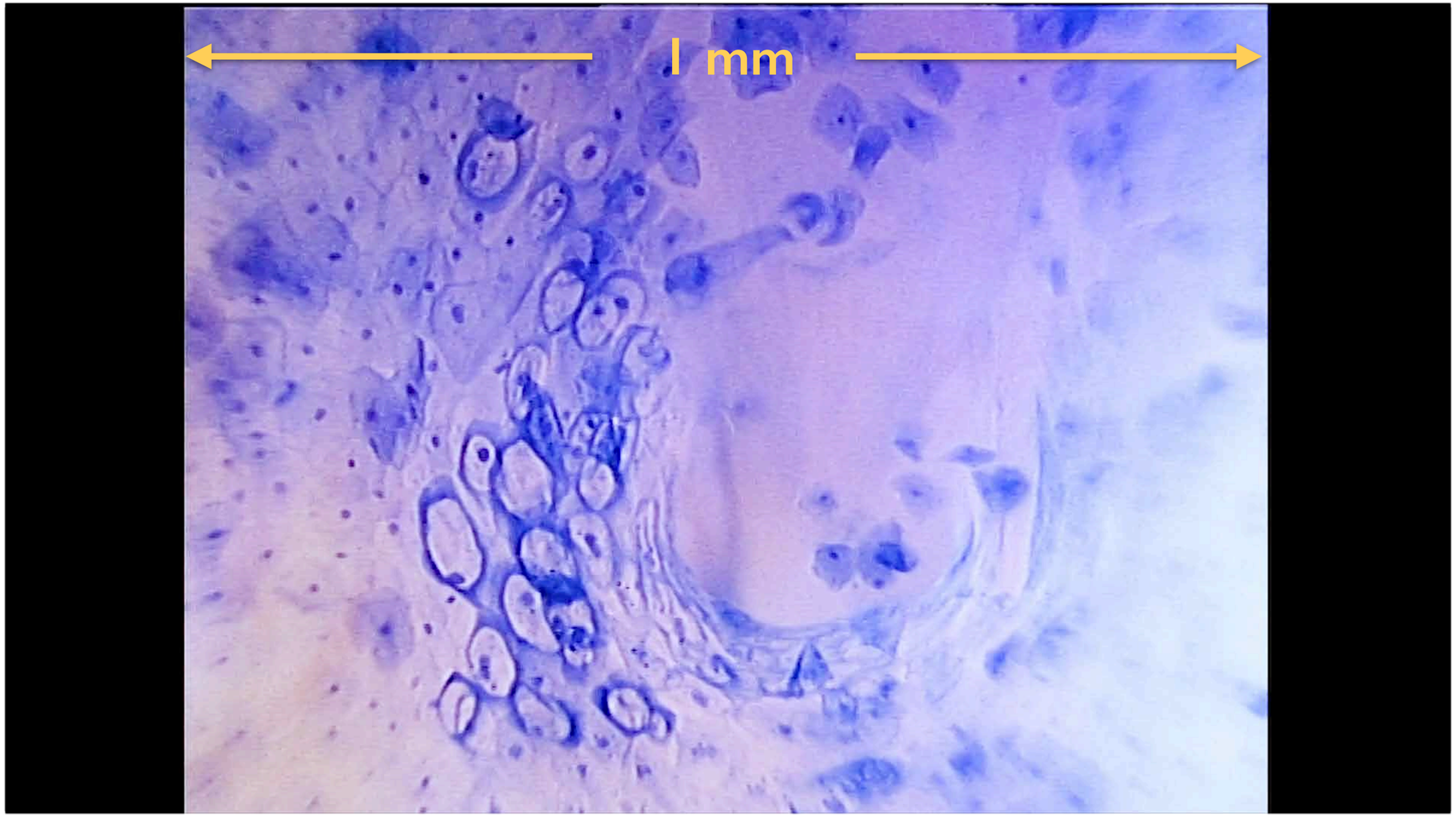




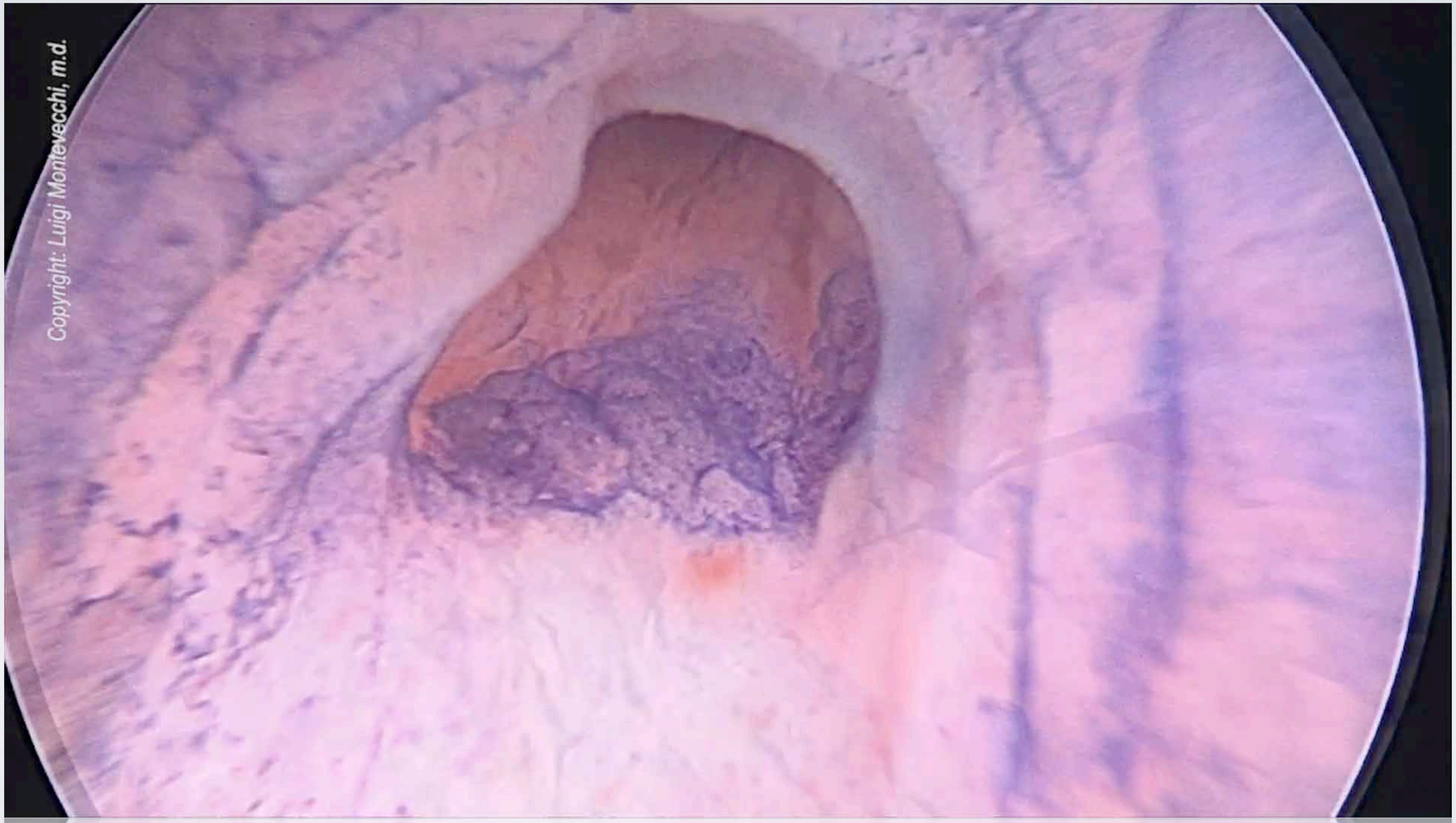
L.Montevecchi - Roma

www.luigimontevecchi.it

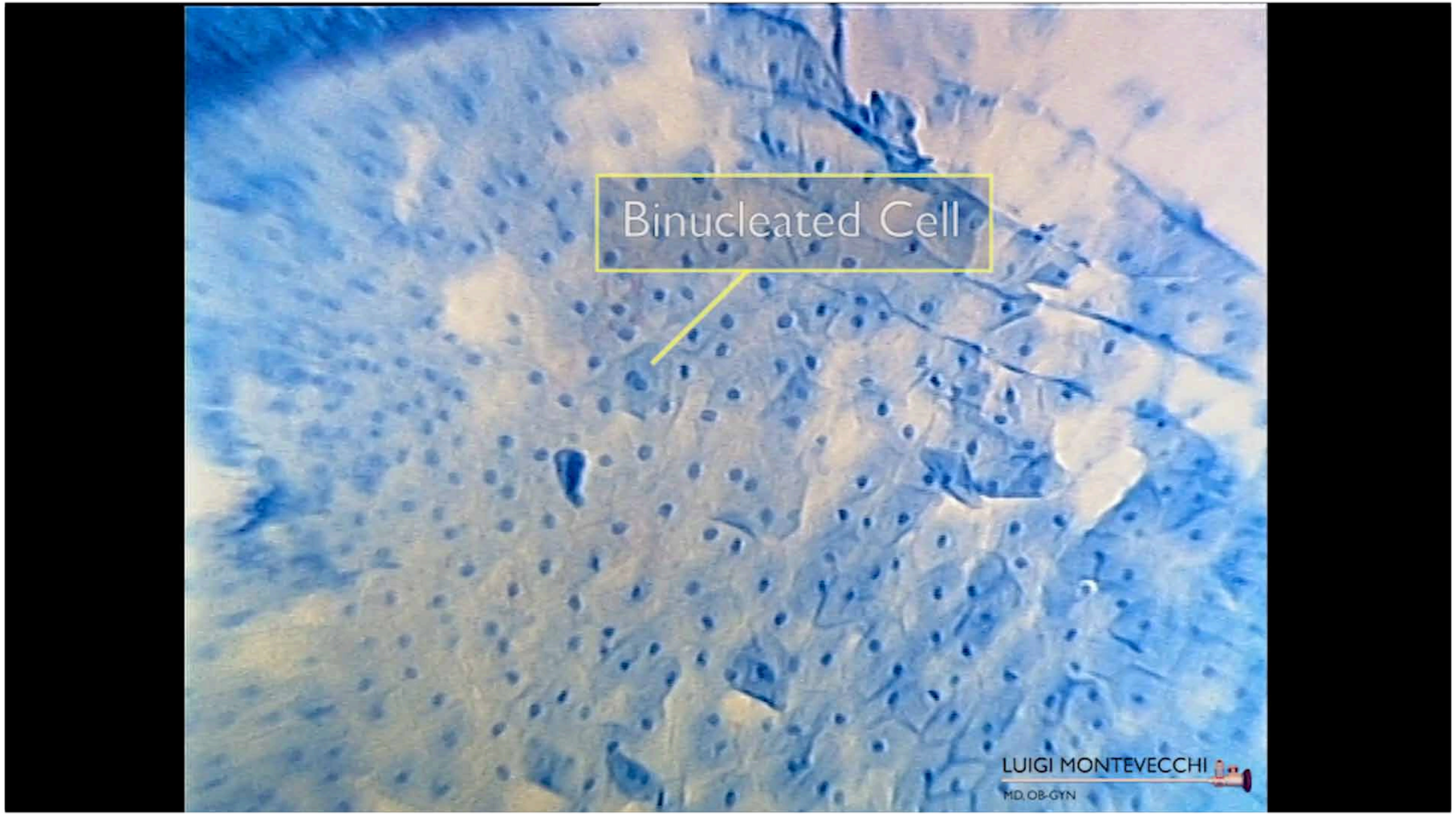
COILOCITOSI SU SFONDATO



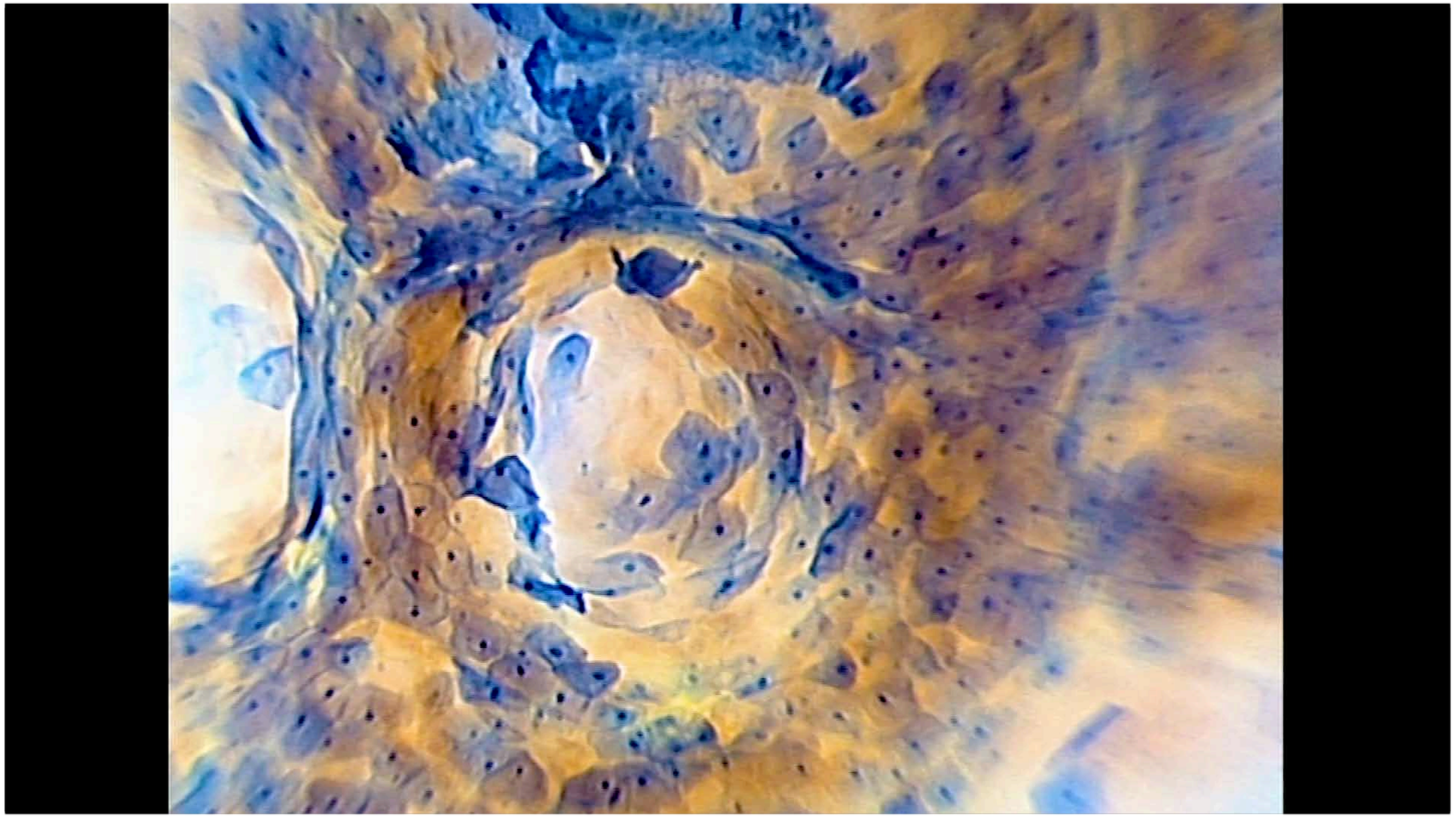
TECNICA DELLA MICROCOLPOSCOPIA



MICROCOLPOSCOPIA

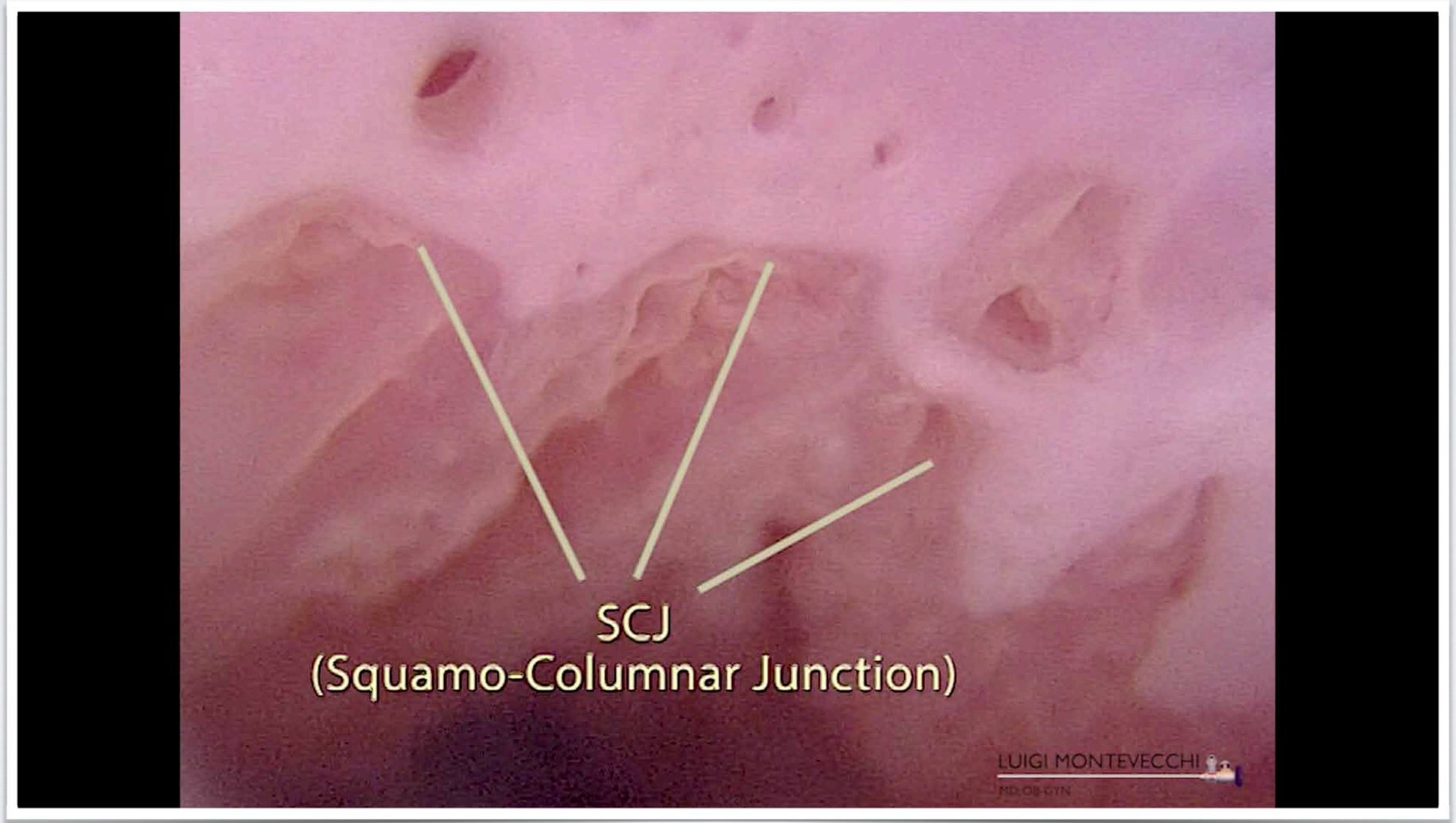


DISPOSIZIONE "A VORTICE"

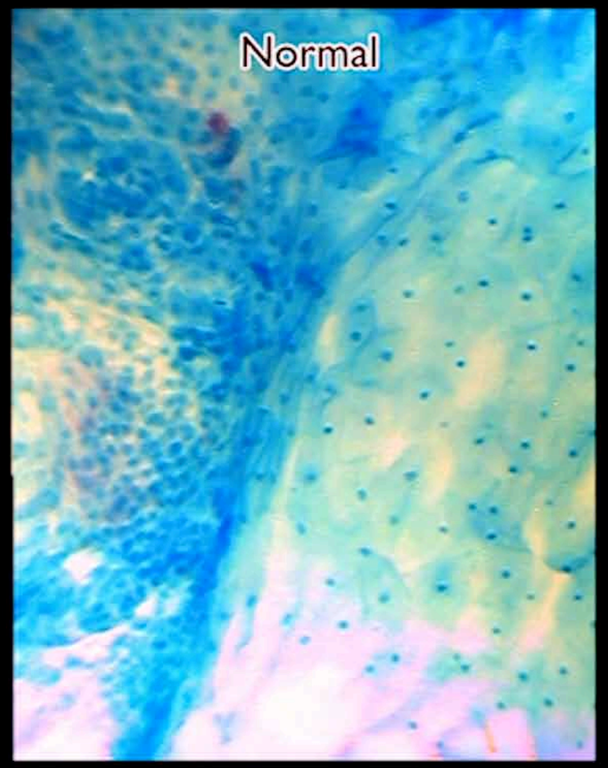


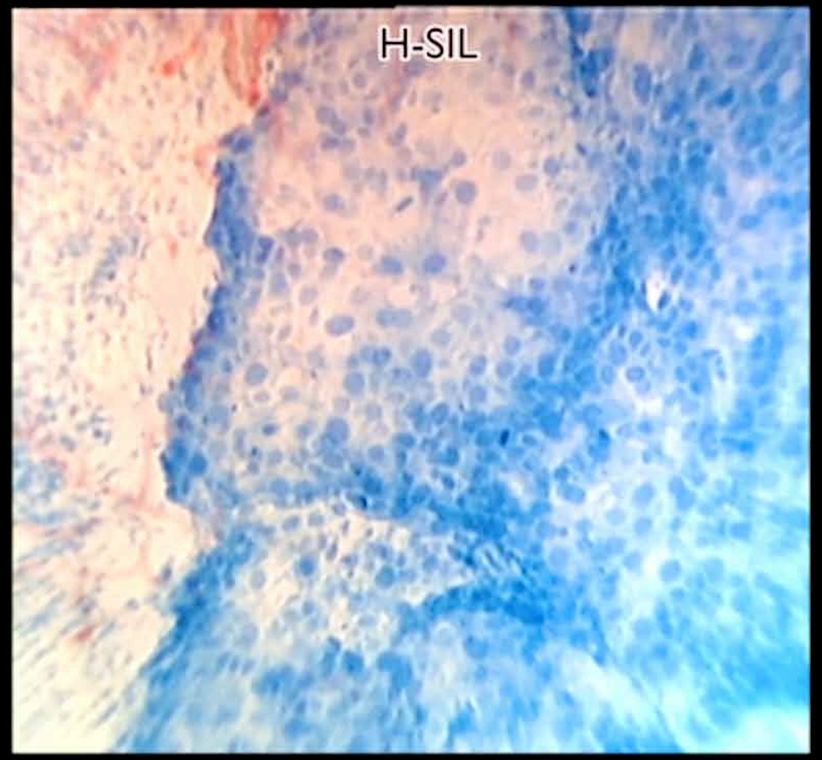
GLOBULI ROSSI

MILD HPV INFECTION

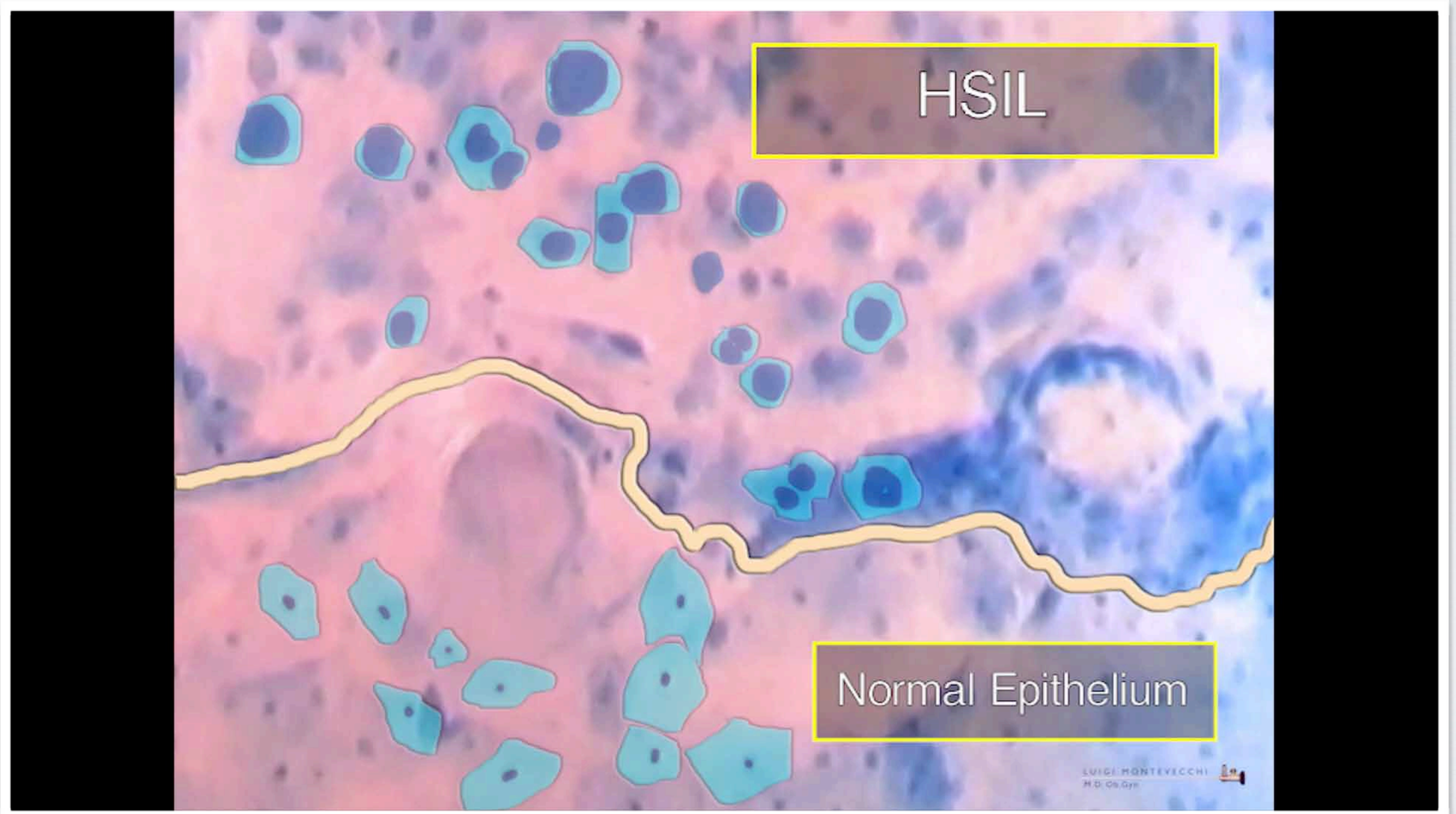


GSC E CONFRONTO TRA NORMALE ED HSIL



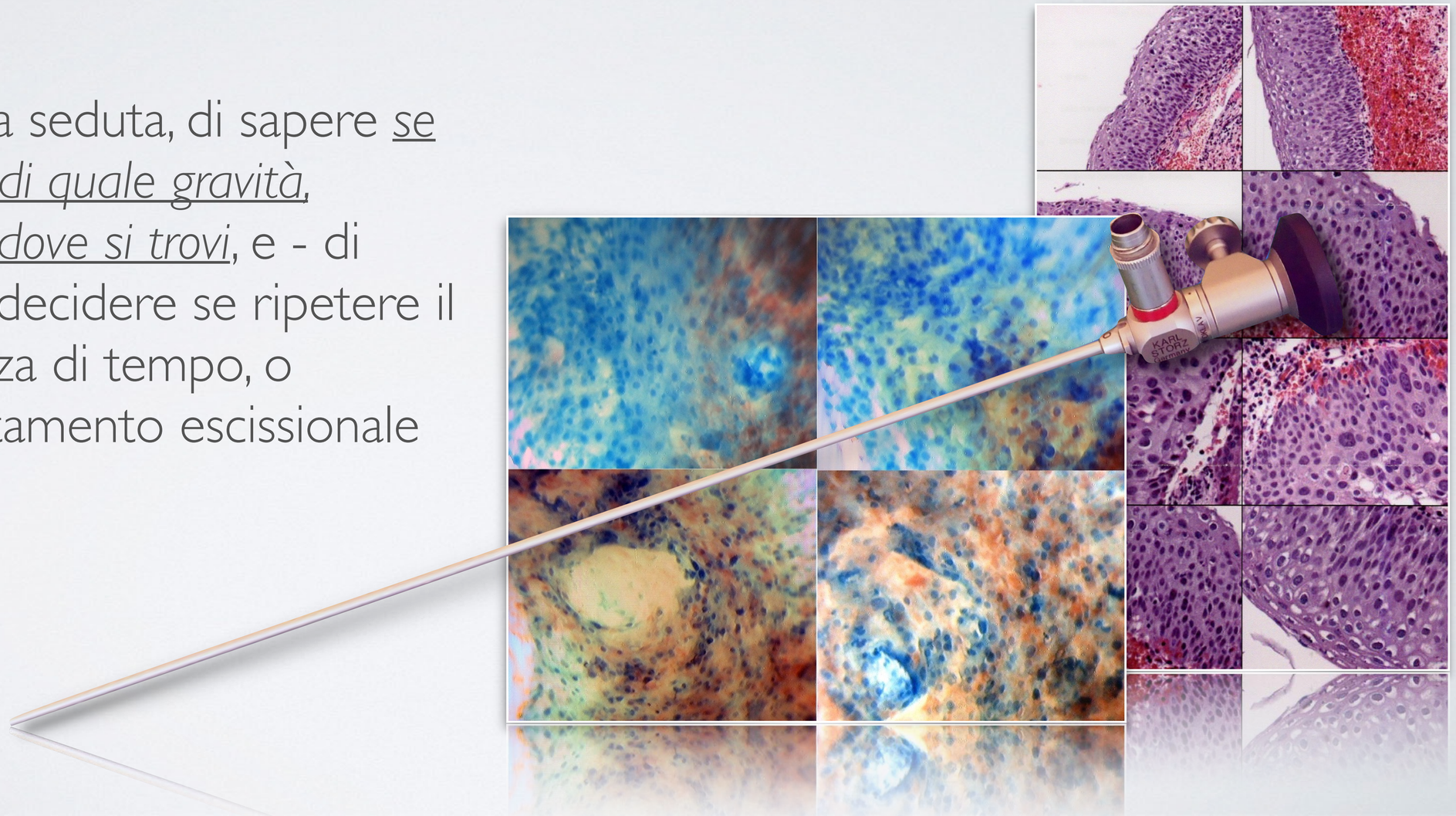


LESIONE DI ALTO GRADO



SOLO LA MICROCOLPOSCOPIA

- Consente, in unica seduta, di sapere *se esiste una lesione, di quale gravità, quanto sia estesa, dove si trovi*, e - di conseguenza - di decidere se ripetere il controllo a distanza di tempo, o effettuare un trattamento escissionale *mirato*



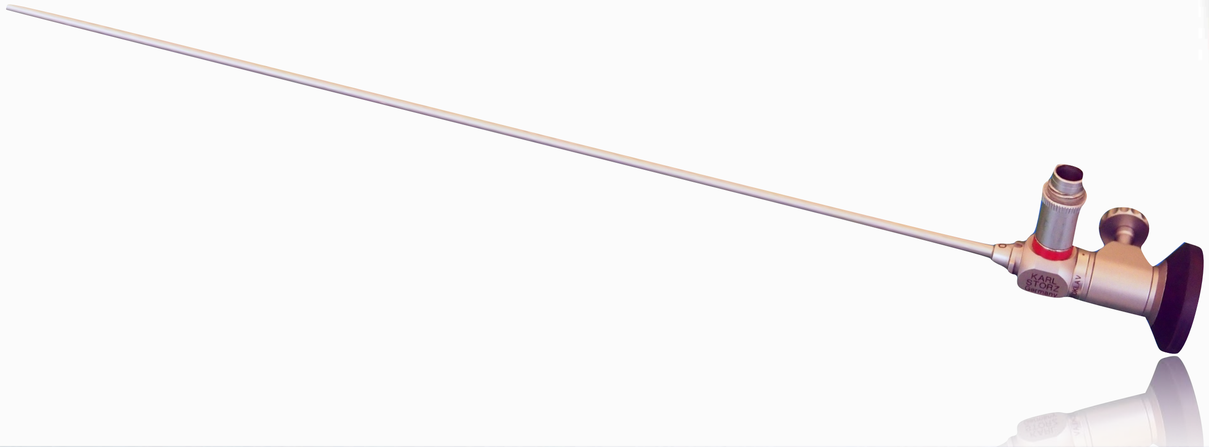
PER CONCLUDERE: LA MICROCOLPOSCOPIA

Rispetto alla citología permette di identificare sede ed estensione delle cellule alterate, ed elimina i tempi morti tra prelievo e risposta del laboratorio

Rispetto alla colposcopia consente di stabilire il limite interno della lesione, così da ottemere un intervento escissionale su misura

Rispetto al test HPV DNA determina se una lesione è presente oppure no…

Domande?



IN APPENDICE…

(A PROPOSITO DELLA VACCINAZIONE CONTRO IL PAPILLOMAVIRUS…)

- "***The Cochrane review incompletely assessed serious*** and systemic ***adverse events***…"
- "The Cochrane review ***did not assess HPV vaccine-related safety signals***…"
- " ***Most of the 14 Cochrane authors*** on the first published protocol for the Cochrane review ***had major conflicts of interest related to the HPV vaccine manufacturers***…"
- "The Cochrane review only ***has four authors; three of whom had such conflicts of interest a decade ago***…"
- "***The review's first author currently leads EMA's 'post-marketing surveillance*** of HPV vaccination effects in non-Nordic member states of the European Union', ***which is funded by Sanofi-Pasteur-MSD*** that was the co-manufacturer of Gardasil"…"

EBM Analysis: Primary care

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

Lars Jørgensen,[1] Peter C Gøtzsche,[1] Tom Jefferson[2]

10.1136/bmjebm-2018-111012

[1]Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet (dept. 7811), Copenhagen, Denmark
[2]Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

Correspondence to: **Dr Lars Jørgensen,** Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet (dept. 7811), Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark ; lj@cochrane.dk

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2018. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. *BMJ Evidence-Based Medicine* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/bmjebm-2018-111012

Key findings

- The Cochrane human papillomavirus (HPV) vaccine review missed nearly half of the eligible trials.
- The review was influenced by reporting bias and biased trial designs.
- Authors of Cochrane reviews should make every effort to identify all trials and the trials' limitations.

In May 2018, the Cochrane Collaboration published its review of the human papillomavirus (HPV) vaccines.[1] The review primarily assessed the vaccines' effect on precursors to cervical cancer. Cochrane has high standards for its reviews[2]; however, there were important limitations in its HPV vaccine review, which we address in this paper.

The Cochrane review missed nearly half of the eligible trials

The Cochrane review conducted trial searches up until June 2017 and included 26 randomised trials with 73 428 women.[1] In January 2018, we published an index of the study programmes of the HPV vaccines that included 206 comparative studies.[3] As of June 2017, about one-third of the 206 studies were not published and half of the completed studies listed on ClinicalTrials.gov had no results posted.[3] Although we sent our index to the Cochrane group handling the Cochrane review, the review stated that, 'nearly all end-of-study reports have been published in the peer-reviewed literature'. When we applied the Cochrane review's inclusion criteria to the 206 studies, we identified 46 completed and eligible trials. The number of randomised participants could be assessed for 42 of the 46 trials and was 121 704. With nearly half of the trials and half of the participants missing, the Cochrane authors' conclusion, 'that the risk of reporting bias may be small', was inappropriate. Fifteen of the 20 additional trials were listed on ClinicalTrials.gov; the Cochrane authors would therefore have identified more trials if they had searched ClinicalTrials.gov in more depth and searched additional trial registers (we searched 45 trial registers[3]).

The Cochrane authors stated that they 'did not include the nine-valent vaccine [Gardasil 9] … since the randomised trials … did not incorporate an arm with a non-HPV vaccine control'. This is not correct. The only saline placebo trial of approved HPV vaccines is a Gardasil 9 trial (V503-006; NCT01047345) that was published in 2015.[4] Its participants had previously been vaccinated with four-valent Gardasil, but according to the Cochrane review protocol,[5] this was not an exclusion criterion. Since many countries are shifting to Gardasil 9,[6] it is unfortunate that the Gardasil 9 trial was not included in the Cochrane review.

No included trial in the Cochrane review used a placebo comparator

All 26 trials included in the Cochrane review used active comparators: adjuvants (aluminium hydroxide (Al[OH]$_3$) or amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate [AAHS]) or hepatitis vaccines.

Adjuvants are not regulated separately from their vaccine antigens. According to the Food and Drug Administration (FDA), adjuvants are unreliable comparators.[7] One HPV vaccine manufacturer (GlaxoSmithKline that produces Cervarix) states that its aluminium-based comparator induces harms: 'higher incidences of myalgia might namely be attributable to the higher content of aluminium in the HPV vaccine (450 µg Al[OH]$_3$) than the content of aluminium in the HAV [hepatitis A] vaccine (225 µg Al[OH]$_3$)'.[8] The comparator hepatitis vaccines also used the HPV vaccines' aluminium-based adjuvant.

The Cochrane authors mistakenly used the term placebo to describe the active comparators. They acknowledged that 'The comparison of the risks of adverse events was compromised by the use of different products (adjuvants and hepatitis vaccines) administered to participants in the control group'. Nevertheless, this statement can easily be overlooked, as it comes after 7500 words about other issues in the discussion and under the heading 'Potential biases in the review process'. Active comparators was not a bias in the review process but a bias in the design of the HPV vaccine trials.

The use of active comparators probably increased the occurrence of harms in the comparator groups and thereby masked harms caused by the HPV vaccines. It is noteworthy that many women were excluded from the trials if they had received the adjuvants before or had a history of immunological or nervous system disorders; for example, in the PATRICIA trial with 18 644 women[9] and the FUTURE II trial with 12 167 women.[10] These exclusion criteria lowered the external validity of the trials and suggest that the vaccine manufacturers were worried about harms caused by the adjuvants. The criteria are not listed as warnings on the package inserts of the HPV

BMJ Evidence-Based Medicine Month 2018 | volume 0 | number 0 | 1

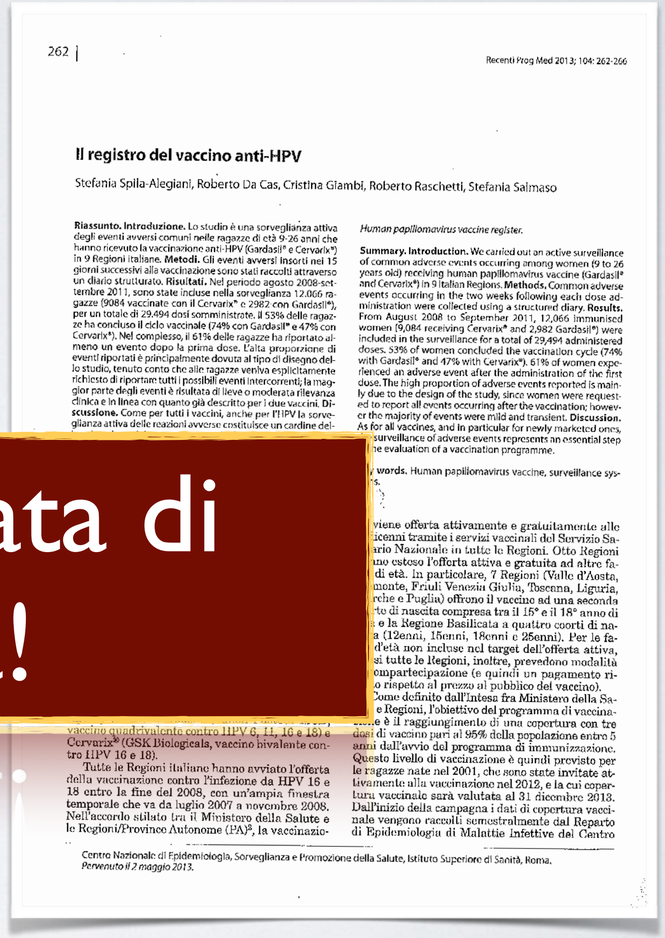
The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias
Lars Jørgensen, Peter C Gøtzsche,1 Tom Jefferson
10.1136/bmjebm-2018-111012

IL REGISTRO DEL VACCINO ANTI-HPV

(A CURA DEL CNESPS - ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ)

- "Ne *il 61% (6705 su 10.966) delle ragazze ha riportato almeno un evento dopo la somministrazione* della prima dose *di vaccino anti-HPV*…"
- "*La maggior parte* degli eventi riportati *è stata di lieve o moderata rilevanza clinica*…"
- "*Avrebbero inoltre richiesto una maggiore attenzione* alcuni aspetti della s *sorvegl* nella p
- "Per e *verificati all'interno del gruppo di ragazze perse al follow-up, questa sorveglianza potrebbe fornire un quadro distorto, o comunque eccessivamente ottimistico*…"

Quindi "*la minor parte*" è stata di GRAVE rilevanza clinica!



262 | Recenti Prog Med 2013; 104: 262-266

Il registro del vaccino anti-HPV

Stefania Spila-Alegiani, Roberto Da Cas, Cristina Giambi, Roberto Raschetti, Stefania Salmaso

Riassunto. Introduzione. Lo studio è una sorveglianza attiva degli eventi avversi comuni nelle ragazze di età 9-26 anni che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HPV (Gardasil® e Cervarix®) in 9 Regioni italiane. **Metodi.** Gli eventi avversi insorti nei 15 giorni successivi alla vaccinazione sono stati raccolti attraverso un diario strutturato. **Risultati.** Nel periodo agosto 2008-settembre 2011, sono state incluse nella sorveglianza 12.066 ragazze (9084 vaccinate con il Cervarix® e 2982 con Gardasil®), per un totale di 29.494 dosi somministrate. Il 53% delle ragazze ha concluso il ciclo vaccinale (74% con Gardasil® e 47% con Cervarix®). Nel complesso, il 61% delle ragazze ha riportato almeno un evento dopo la prima dose. Tutta proporzione di eventi riportati è principalmente dovuta al tipo di disegno dello studio, tenuto conto che alle ragazze veniva esplicitamente richiesto di riportare tutti i possibili eventi intercorrenti; la maggior parte degli eventi è risultata di lieve o moderata rilevanza clinica e in linea con quanto già descritto per i due vaccini. **Discussione.** Come per tutti i vaccini, anche per l'HPV la sorveglianza attiva delle reazioni avverse costituisce un cardine del-

Human papillomavirus vaccine register.

Summary. Introduction. We carried out an active surveillance of common adverse events occurring among women (9 to 26 years old) receiving human papillomavirus vaccine (Gardasil® and Cervarix®) in 9 Italian Regions. **Methods.** Common adverse events occurring in the two weeks following each dose administration were collected using a structured diary. **Results.** From August 2008 to September 2011, 12,066 immunised women (9,084 receiving Cervarix® and 2,982 Gardasil®) were included in the surveillance for a total of 29,494 administered doses. 53% of women concluded the vaccination cycle (74% with Gardasil® and 47% with Cervarix®). 61% of women experienced an adverse event after the administration of the first dose. The high proportion of adverse events reported is mainly due to the design of the study, since women were requested to report all events occurring after the vaccination; however the majority of events were mild and transient. **Discussion.** As for all vaccines, and in particular for newly marketed ones, surveillance of adverse events represents an essential step in the evaluation of a vaccination programme.

Key words. Human papillomavirus vaccine, surveillance systems.

viene offerta attivamente e gratuitamente alle
icenni tramite i servizi vaccinali del Servizio Sa-
ario Nazionale in tutte le Regioni. Otto Regioni
no esteso l'offerta attiva e gratuita ad altre fa-
di età. In particolare, 7 Regioni (Valle d'Aosta,
monte, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Liguria,
rche e Puglia) offrono il vaccino ad una seconda
rte di nascita compresa tra il 15° e il 18° anno di
a e la Regione Basilicata a quattro coorti di na-
a (12enni, 15enni, 18enni e 25enni). Per le fa-
d'età non incluse nel target dell'offerta attiva,
si tutte le Regioni, inoltre, prevedono modalità
compartecipazione (e quindi un pagamento ri-
o rispetto al prezzo al pubblico del vaccino).
Come definito dall'intesa fra Ministero della Sa-
e Regioni, l'obiettivo del programma di vaccina-
e è il raggiungimento di una copertura con tre
dosi di vaccino pari al 95% della popolazione entro 5
anni dall'avvio del programma di immunizzazione.
Questo livello di vaccinazione è quindi previsto per
le ragazze nate nel 2001, che sono state invitate at-
tivamente alla vaccinazione nel 2012, e la cui coper-
tura vaccinale sarà valutata al 31 dicembre 2013.
Dall'inizio della campagna i dati di copertura vacci-
nale vengono raccolti semestralmente dal Reparto
di Epidemiologia di Malattie infettive del Centro

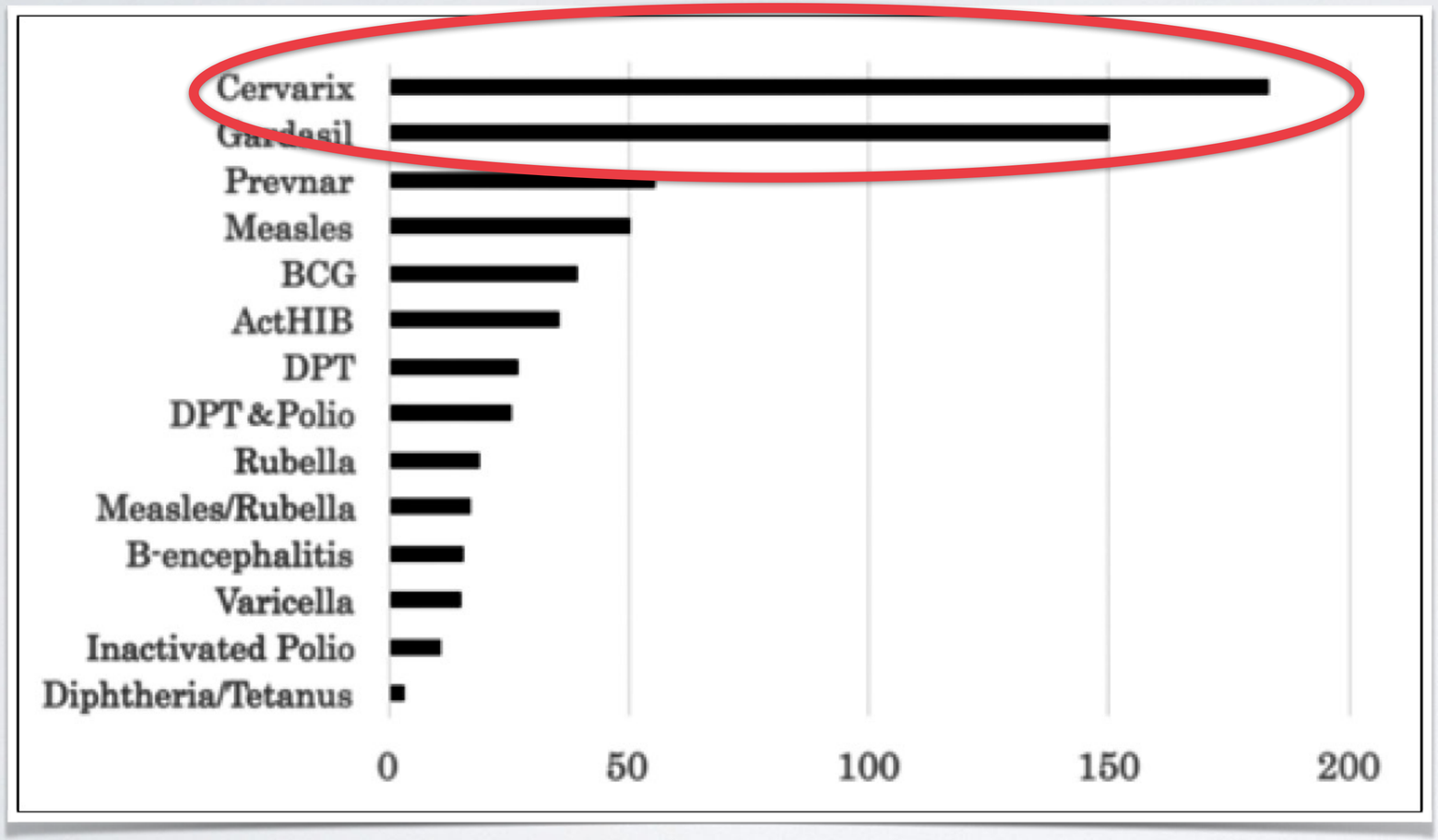
vaccino quadrivalente contro HPV 6, 11, 16 e 18) e Cervarix® (GSK Biologicals, vaccino bivalente contro HPV 16 e 18).

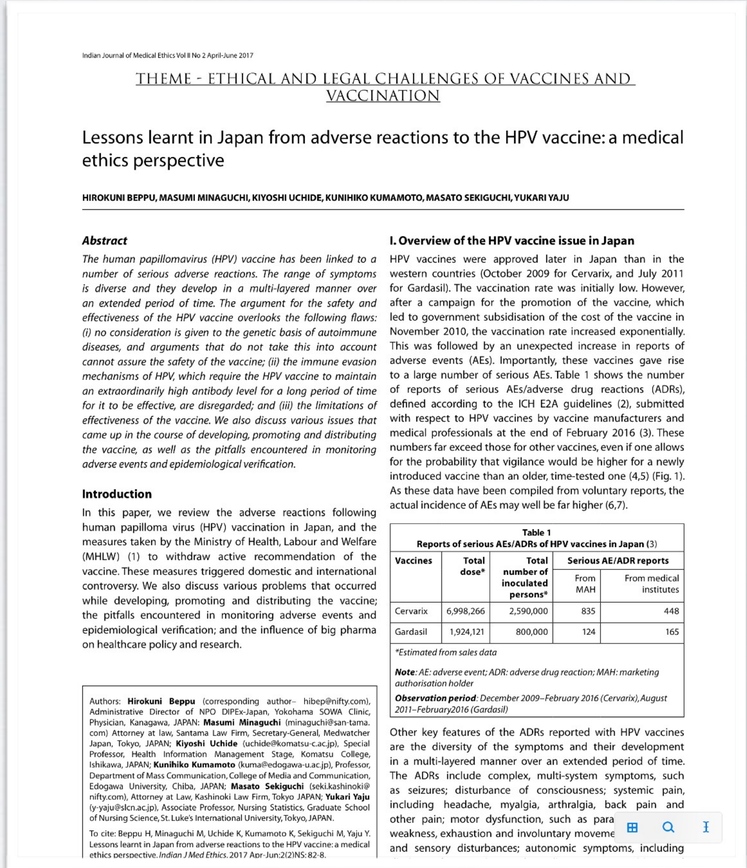
Tutte le Regioni italiane hanno avviato l'offerta della vaccinazione contro l'infezione da HPV 16 e 18 entro la fine del 2008, con un'ampia finestra temporale che va da luglio 2007 a novembre 2008. Nell'accordo stilato tra il Ministero della Salute e le Regioni/Province Autonome (PA)[2], la vaccinazio-

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma.
Pervenuto il 2 maggio 2013.

Il registro del vaccino anti-HPV
Stefania Spila-Alegiani, Roberto Da Cas, Cristina Giambi, Roberto Raschetti, Stefania Salmaso
Recenti Prog Med 2013; 104: 262-266

TABLE 1: REPORTS OF SERIOUS AES/ADRS OF VACCINES IN JAPAN





Indian Journal of Medical Ethics Vol II No 2 April-June 2017

THEME - ETHICAL AND LEGAL CHALLENGES OF VACCINES AND VACCINATION

Lessons learnt in Japan from adverse reactions to the HPV vaccine: a medical ethics perspective

HIROKUNI BEPPU, MASUMI MINAGUCHI, KIYOSHI UCHIDE, KUNIHIKO KUMAMOTO, MASATO SEKIGUCHI, YUKARI YAJU

Abstract

The human papillomavirus (HPV) vaccine has been linked to a number of serious adverse reactions. The range of symptoms is diverse and they develop in a multi-layered manner over an extended period of time. The argument for the safety and effectiveness of the HPV vaccine overlooks the following flaws: (i) no consideration is given to the genetic basis of autoimmune diseases, and arguments that do not take this into account cannot assure the safety of the vaccine; (ii) the immune evasion mechanisms of HPV, which require the HPV vaccine to maintain an extraordinarily high antibody level for a long period of time for it to be effective, are disregarded; and (iii) the limitations of effectiveness of the vaccine. We also discuss various issues that came up in the course of developing, promoting and distributing the vaccine, as well as the pitfalls encountered in monitoring adverse events and epidemiological verification.

Introduction

In this paper, we review the adverse reactions following human papilloma virus (HPV) vaccination in Japan, and the measures taken by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) (1) to withdraw active recommendation of the vaccine. These measures triggered domestic and international controversy. We also discuss various problems that occurred while developing, promoting and distributing the vaccine; the pitfalls encountered in monitoring adverse events and epidemiological verification; and the influence of big pharma on healthcare policy and research.

Authors: **Hirokuni Beppu** (corresponding author– hibep@nifty.com), Administrative Director of NPO DIPEx-Japan, Yokohama SOWA Clinic, Physician, Kanagawa, JAPAN; **Masumi Minaguchi** (minaguchi@san-tama.com) Attorney at law, Santama Law Firm, Secretary-General, Medwatcher Japan, Tokyo, JAPAN; **Kiyoshi Uchide** (uchide@komatsu-c.ac.jp), Special Professor, Health Information Management Stage, Komatsu College, Ishikawa, JAPAN; **Kunihiko Kumamoto** (kumai@edogawa-u.ac.jp), Professor, Department of Mass Communication, College of Media and Communication, Edogawa University, Chiba, JAPAN; **Masato Sekiguchi** (seki.kashinoki@nifty.com), Attorney at Law, Kashinoki Law Firm, Tokyo JAPAN; **Yukari Yaju** (y-yaju@slcn.ac.jp), Associate Professor, Nursing Statistics, Graduate School of Nursing Science, St. Luke's International University, Tokyo, JAPAN.

To cite: Beppu H, Minaguchi M, Uchide K, Kumamoto K, Sekiguchi M, Yaju Y. Lessons learnt in Japan from adverse reactions to the HPV vaccine: a medical ethics perspective. *Indian J Med Ethics*. 2017 Apr-Jun;2(2)NS:82-8.

I. Overview of the HPV vaccine issue in Japan

HPV vaccines were approved later in Japan than in the western countries (October 2009 for Cervarix, and July 2011 for Gardasil). The vaccination rate was initially low. However, after a campaign for the promotion of the vaccine, which led to government subsidisation of the cost of the vaccine in November 2010, the vaccination rate increased exponentially. This was followed by an unexpected increase in reports of adverse events (AEs). Importantly, these vaccines gave rise to a large number of serious AEs. Table 1 shows the number of reports of serious AEs/adverse drug reactions (ADRs), defined according to the ICH E2A guidelines (2), submitted with respect to HPV vaccines by vaccine manufacturers and medical professionals at the end of February 2016 (3). These numbers far exceed those for other vaccines, even if one allows for the probability that vigilance would be higher for a newly introduced vaccine than an older, time-tested one (4,5) (Fig. 1). As these data have been compiled from voluntary reports, the actual incidence of AEs may well be far higher (6,7).

Table 1
Reports of serious AEs/ADRs of HPV vaccines in Japan (3)

Vaccines	Total dose*	Total number of inoculated persons*	Serious AE/ADR reports	
			From MAH	From medical institutes
Cervarix	6,998,266	2,590,000	835	448
Gardasil	1,924,121	800,000	124	165

**Estimated from sales data*

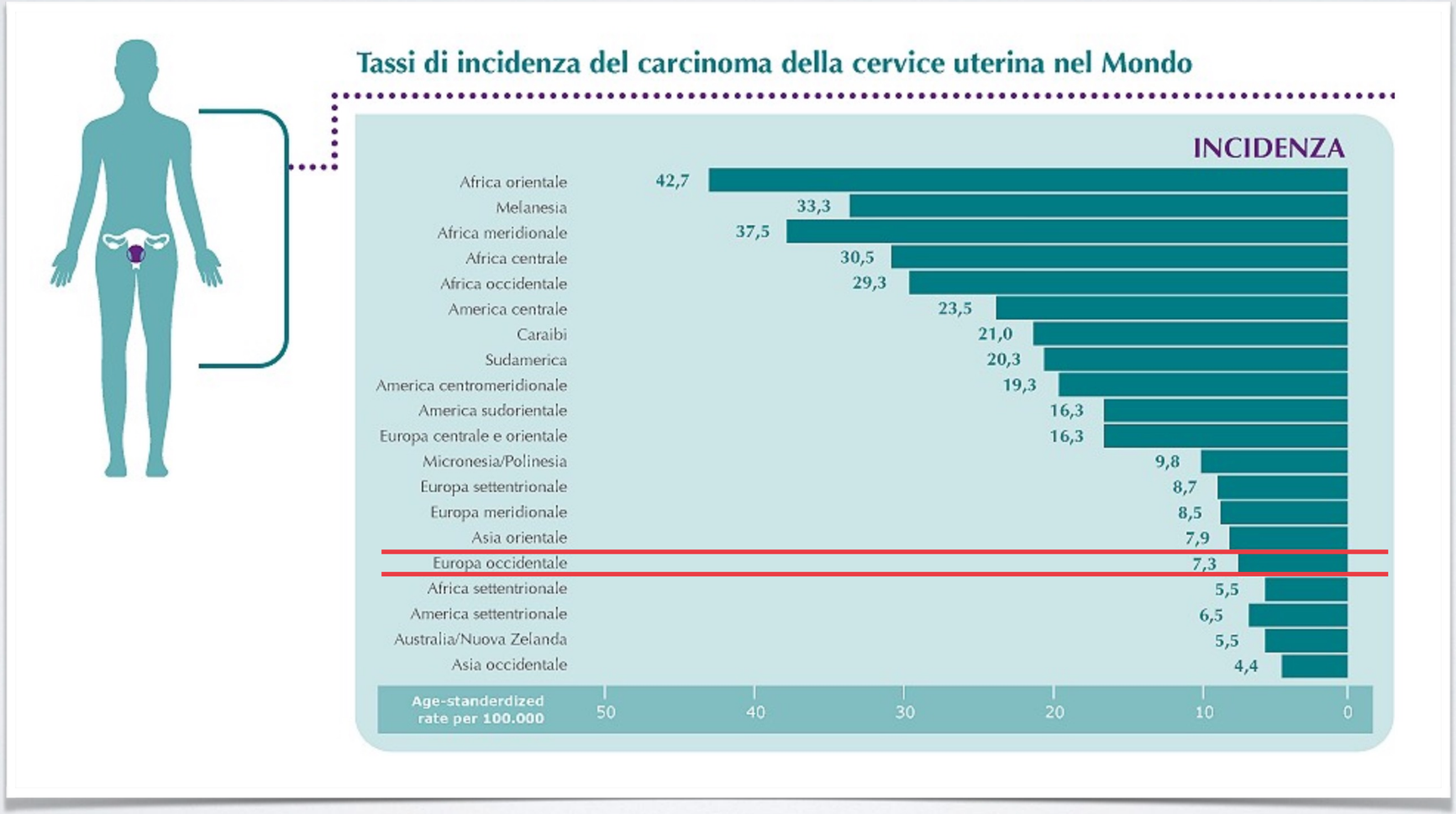
***Note**: AE: adverse event; ADR: adverse drug reaction; MAH: marketing authorisation holder*

***Observation period**: December 2009–February 2016 (Cervarix), August 2011–February2016 (Gardasil)*

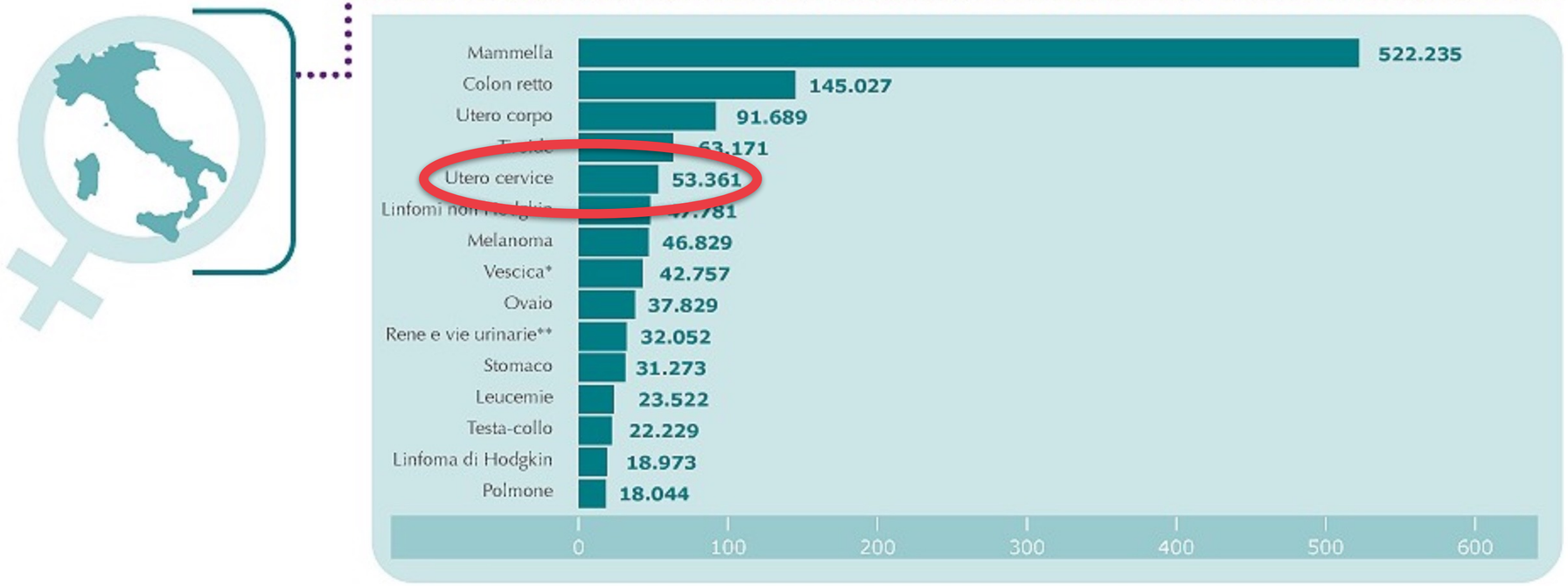
Other key features of the ADRs reported with HPV vaccines are the diversity of the symptoms and their development in a multi-layered manner over an extended period of time. The ADRs include complex, multi-system symptoms, such as seizures; disturbance of consciousness; systemic pain, including headache, myalgia, arthralgia, back pain and other pain; motor dysfunction, such as para weakness, exhaustion and involuntary moveme and sensory disturbances; autonomic symptoms, including

Fig. 1: Severe ADRs from HPV vaccines and other vaccines in Japan. Data sourced from the national adverse events following immunisation (AEFI) registry in 2013–2016. (ADRs/106inoculations) (4, 5) BCG: Bacillus Calmette–Guerin; DPT: diphtheria–pertussis–tetanus

TASSO DI INCIDENZA DEL CERVICOCARCINOMA NEL MONDO



NUMERO STIMATO DI SOGGETTI CON NEOPLASIA IN ITALIA



Numero stimato di casi prevelenti in Italia per sesso. Prime 15 sedi per frequenza.
*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti
**comprende reni, pelvi e uretere

EVENTI AVVERSI GRAVI DOPO LA VACCINAZIONE HPV

Clin Rheumatol. 2017 Oct;36(10):2169-2178. doi: 10.1007/s10067-017-3768-5. Epub 2017 Jul 20.

Serious adverse events after HPV vaccinati
trials and post-mar

The group of 2881 women injected with the bivalente HPV vaccine had more deaths on follow-up (14 vs. 3, p = 0.012)

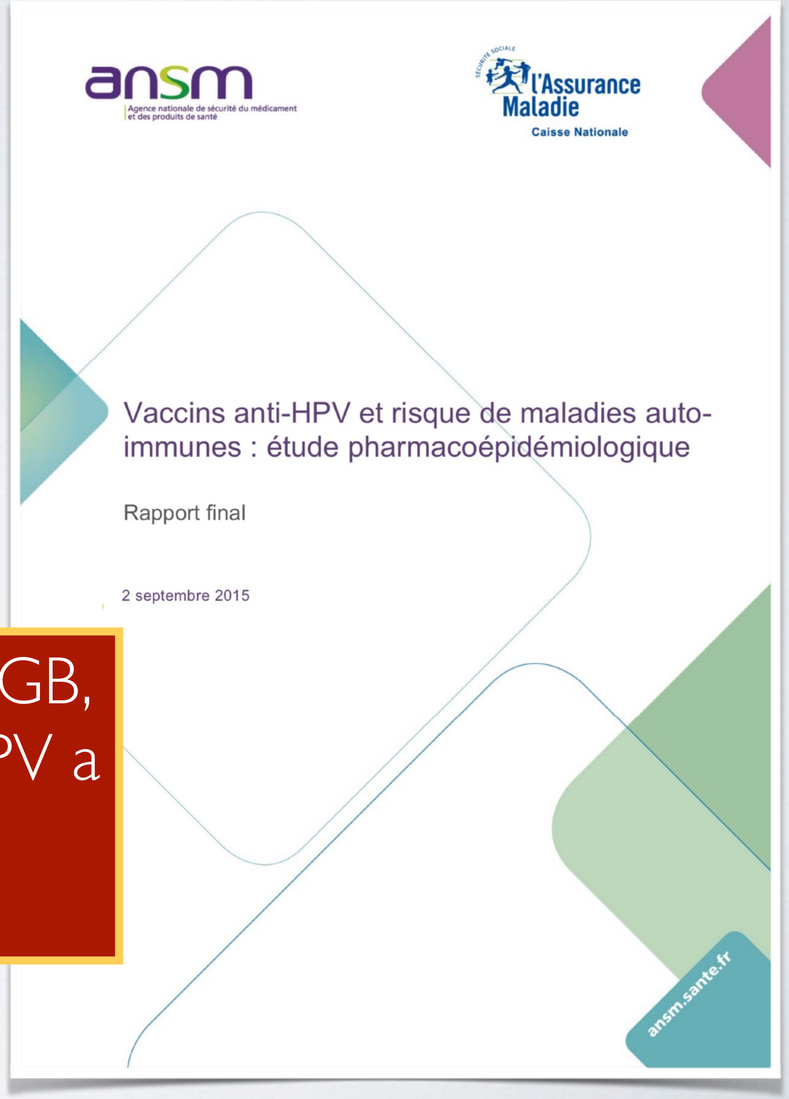
described in pre-licensure randomized trials
vaccine randomized trials were identified in PubMed. Safety data were
Post-marketing case series describing HPV immunization adverse events were reviewed. Most HPV vaccine randomized trials did not use inert placebo in the control group. Two of the largest randomized trials found significantly more severe adverse events in the tested HPV vaccine arm of the study. Compared to 2871 women receiving aluminum placebo, the group of 2881 women injected with the bivalent HPV vaccine had more deaths on follow-up (14 vs. 3, p = 0.012). Compared to 7078 girls injected with the 4-valent HPV vaccine, 7071 girls receiving the 9-valent dose had more serious systemic adverse events (3.3 vs. 2.6%, p = 0.01). For the 9-valent dose, our calculated number needed to seriously harm is 140 (95% CI, 79–653) [DOSAGE ERROR CORRECTED] . The number needed to vaccinate is 1757 (95% CI, 131 to infinity). Practically, none of the serious adverse events occurring in any arm of both studies were judged to be vaccine-related. Pre-clinical trials, post-marketing case series, and the global drug adverse reaction database (VigiBase) describe similar

9-valent HPV vaccine had more systemic adverse events (3.3 vs. 2.6%, p = 0.01)

PMID: 28730271 DOI: 10.1007/s10067-017-3768-5
[Indexed for MEDLINE]

Serious adverse events after HPV vaccination: a critical review of randomized trials and post-marketing case series.
Martínez-Lavín M1, Amezcua-Guerra L: Clin Rheumatol, 2017 Oct;36(10):2169-2178. doi: 10.1007/s10067-017-3768-5. Epub 2017 Jul 20.

SINDROME DI GUILLAME-BARRÉ


ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

l'Assurance Maladie
Caisse Nationale

Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique

Rapport final

2 septembre 2015

ansm.sante.fr

"...Pour 2 des 14 événements étudiés, les MICI et le SGB, une association significative avec la vaccination anti-HPV a été mise en évidence. Cette association était particulièrement marquée pour le SGB..."

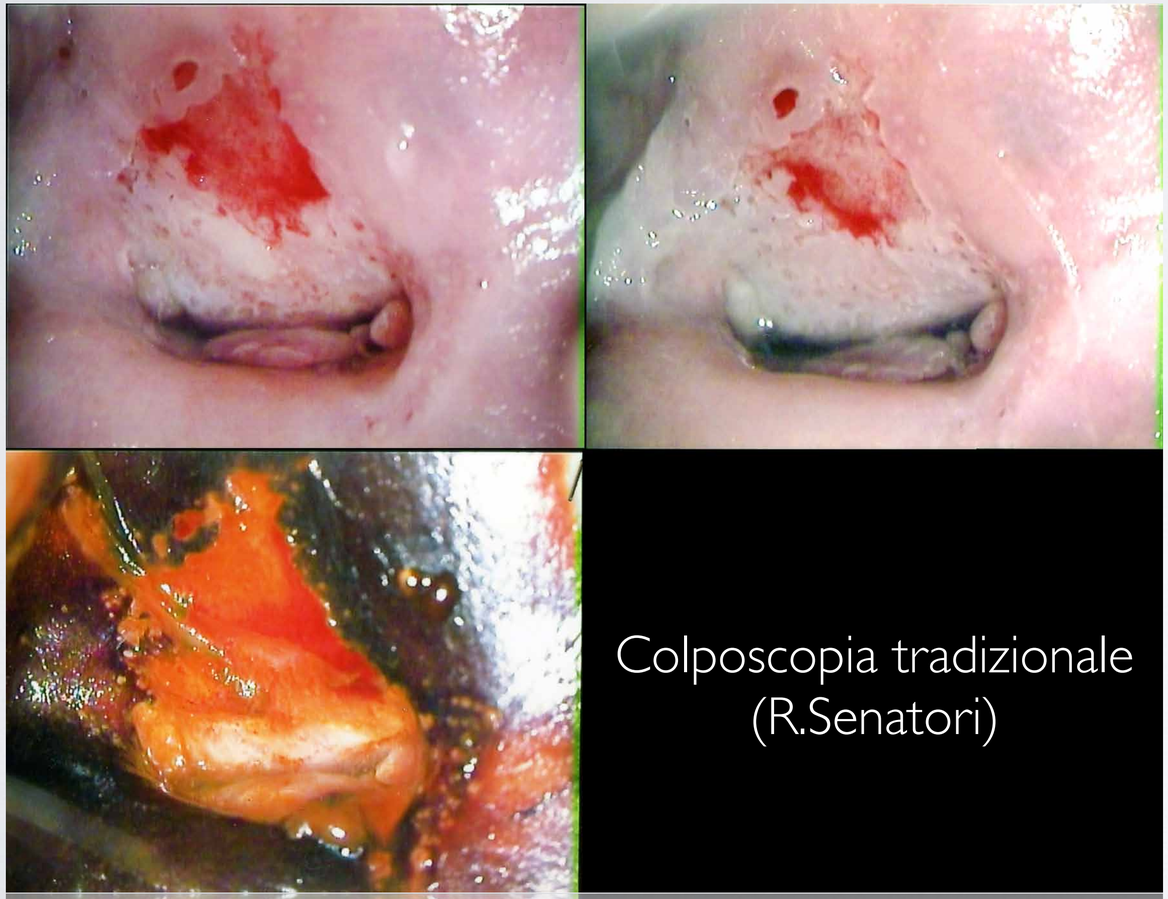
LISTA DEI MEDICI E UNIVERSITÀ FINANZIATE DALLA GLAXO (2016)

EFPIA REPORT — Data di Pubblicazione : 21.06.2017 V02

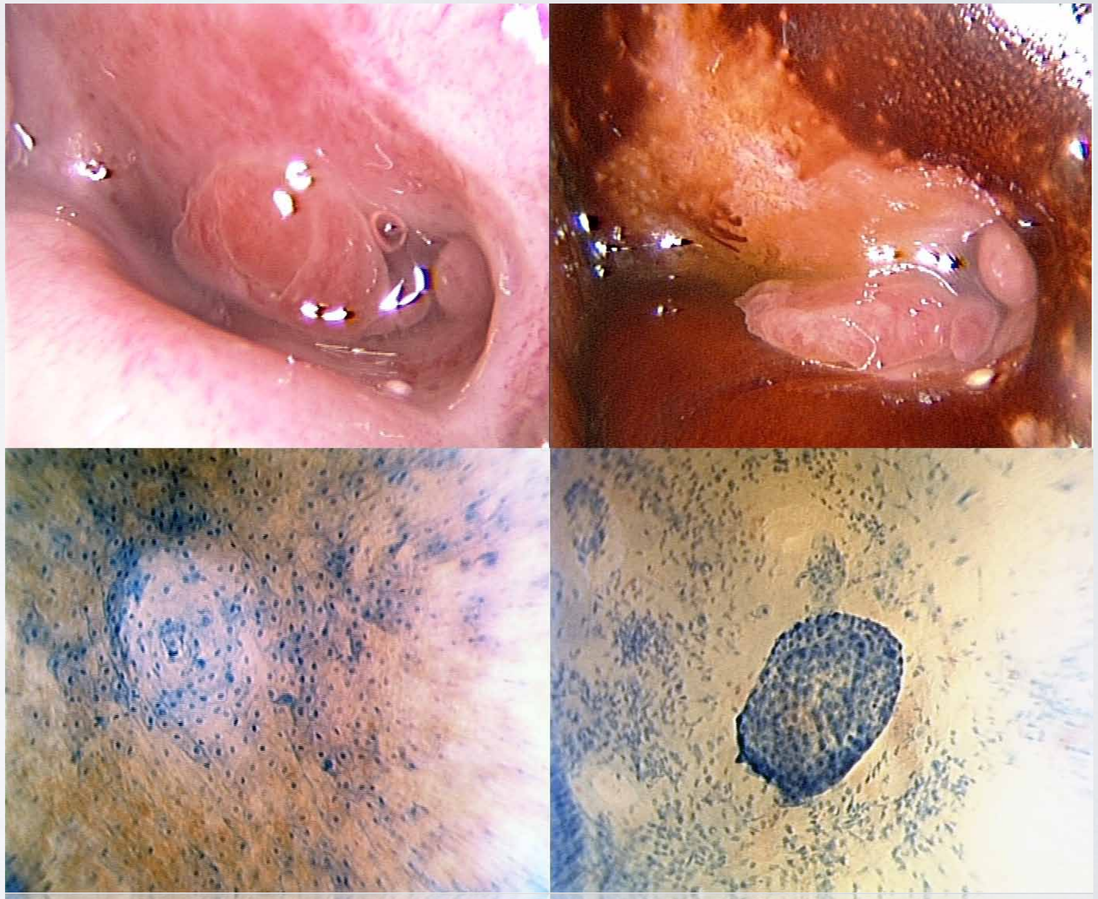
HCO	Nome completo	HCO: località in cui si trova la sede legale	Nazione in cui è svolta l'attività professionale prevalente	Indirizzo in cui è svolta l'attività professionale prevalente	Codice Fiscale	Donazioni e Liberalità a HCO	Voci di spesa relative ai costi dell'evento			Corrispettivo per servizi e consulenze		Totale
							Oneri da contratti con HCO o Terze Parti nominate da HCO per gestire un evento	Spese di registrazione	Viaggio & Alloggio	Corrispettivi	Spese contrattualmente concordate, accessorie al corrispettivo per servizi o consulenza, incluso Viaggio e Alloggio	
Rendicontazione individuale nominativa – 1 riga per ciascun singolo HCP/HCO. Tutti i trasferimenti di valore verso lo stesso soggetto nell'arco dell'anno verranno sommati; il dettaglio verrà reso disponibile solo all'interessato o alle autorità a norma di legge												
	Fondazione Malattie Infettive e Salute, Internazionale	BRESCIA	IT	Via XX Settembre, 24 - 25121 Brescia	02287670984	0.00	10.666,92	0.00	0.00	0.00	0.00	10.666,92
	Fondazione Penta Onlus	PADOVA	IT	Corso Stati Uniti, 4 - 35127 Padova	92166930286	0.00	0.00	0.00	0.00	1.302.838,20	0.00	1.302.838,20
	Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata	ROMA	IT	Viale Oxford, 81 - 00133 Roma	97503840585	0.00	0.00	0.00	0.00	113.540,00	0.00	113.540,00
	Fondazione Smith Kline	VERONA	IT	Via A. Fleming, 2 - 37135 Verona	97000030151	700.000,00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	700.000,00
	Fond. IRCCS Policlinico San Matteo	PAVIA	IT	Viale Golgi, 19 - 27100 Pavia	00303490189	0.00	0.00	0.00	0.00	3.910,00	0.00	3.910,00
	HealthData Consulting Srl	TORINO	IT	Via Morghen, 27 - 10143 Torino	01429280058	0.00	129.441,99	0.00	0.00	0.00	0.00	129.441,99
	Help Care Onlus	PALERMO	IT	Via Bernardo Bonaiuto, 6 - 90145 Palermo	97156290823	0.00	8.540,00	0.00	0.00	0.00	0.00	8.540,00
	Ideas Group Srl	FIRENZE	IT	Via del Parione, 1 - 50123 Firenze	05237260483	0.00	2.440,00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.440,00
	I.N.M.I. L. Spallanzani - I.R.C.C.S	ROMA	IT	Via Portuense, 292 - 00149 Roma	05080991002	0.00	0.00	0.00	0.00	43.954,00	0.00	43.954,00
	Intramed Communications Srl	MILANO	IT	Via R. Bertieri, 4 - 20146 Milano	08407990582	0.00	278.527,16	0.00	0.00	0.00	0.00	278.527,16
	IRCCS AOU San Martino - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	GENOVA	IT	Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 Genova	02060250996	0.00	0.00	0.00	0.00	3.082,00	0.00	3.082,00
	Ist.Clinici Scientifici Maugeri Spa	PAVIA	IT	Via Salvatore Maugeri, 4 - 27100 Pavia	02631650187	0.00	3.050,00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.050,00
	Istituto Figlie di San Camillo - Casa di Cura di Cremona	CREMONA	IT	Via Fabio Filzi, 56 - 26100 Cremona	01588540581	0.00	0.00	0.00	0.00	366,00	0.00	366,00
	Istituto Superiore di Sanità	ROMA	IT	Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma	80211730587	0.00	0.00	0.00	0.00	125.660,00	0.00	125.660,00
	Italian Medical Research srl	BENEVENTO	IT	Via Piermarini, 12 - 82100 Benevento	01266100625	0.00	173.081,61	0.00	0.00	0.00	0.00	173.081,61
	Kéiron As.Me.G. Veneto	PADOVA	IT	Via Ariosto, 16 - 35128 Padova	03734780285	0.00	9.320,00	0.00	0.00	0.00	0.00	9.320,00
	LT3 srl	CERNOBBIO	IT	Via Regina, 61 - 22012 Cernobbio (CO)	02236240137	0.00	10.971,29	0.00	0.00	0.00	0.00	10.971,29
	Medi Coop Vesevo	TORRE DEL GRECO	IT	Via C. Battisti, 10 - 80059 Torre del Greco (NA)	05455231216	0.00	10.797,00	0.00	0.00	0.00	0.00	10.797,00
	Med Tech Science Srl	PAVIA	IT	Viale Libertà, 17 Scala L- 27100 Pavia	02080160183	0.00	53.680,00	0.00	0.00	0.00	0.00	53.680,00
	Nadirex International Srl										0.00	17.607,56
	Ordine dei Medici Chirurghi della provincia di Cosenza										0.00	610,00
	Ordine dei Medici Chirurghi della Provincia di Potenza										0.00	610,00
	Ospedale San Raffaele Srl										0.00	13.722,00
	PAIDOS Associazione Cult										0.00	4.880,00
	Runtimes S.r.l.										0.00	80.074,70
	Samnium Medica Soc. Coo										0.00	42.478,25
	Scuola di Formazione in M Regione Lazio										0.00	6.100,00
	Scuola Piemontese di Medicina Generale "Massimo Ferrua"	TORINO	IT	C.so Svizzera, 185/BIS - 10149 Torino	05707710017	0.00	2.161,84	0.00	0.00	0.00	0.00	2.161,84
	SICOA Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accred.	MILANO	IT	Via B. Verro, 14 - 20141 Milano	97326510159	0.00	3.050,00	0.00	0.00	0.00		
	SIFMed Scuola Italiana di Formazione e Ricerca in Medicina di Famiglia	MILANO	IT	Via Teodosio, 33 - 20131 Milano	97284170152	0.00	9.150,00	0.00	0.00	0.00		
	SIGOT Società Italiana di Geriatria Ospedale e	ROMA	IT	Via Cremona, 19 - 00161 Roma	96081590588	0.00	12.200,00	0.00	0.00	0.00	0.00	12.200,00

Istituto Superiore di Sanità = 125.650,00 €

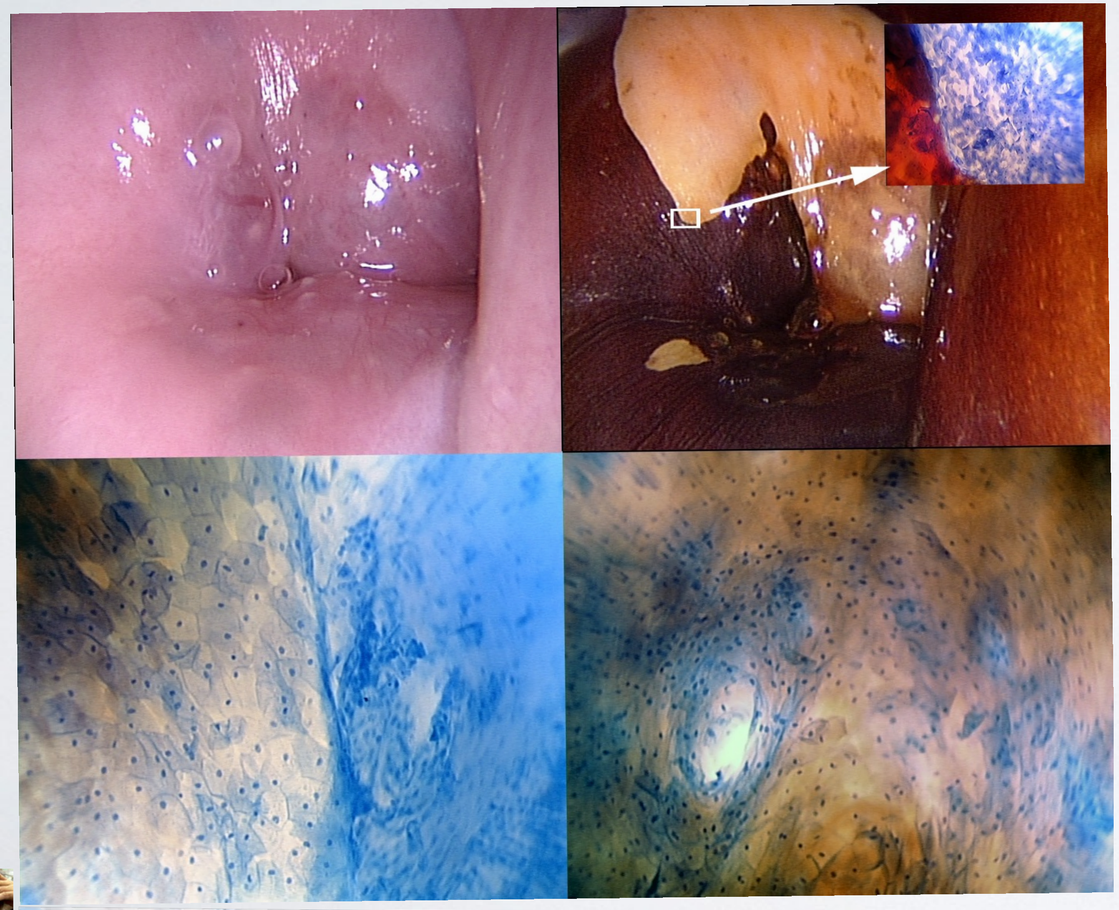
ESEMPI DI MICROCOLPOSCOPIA

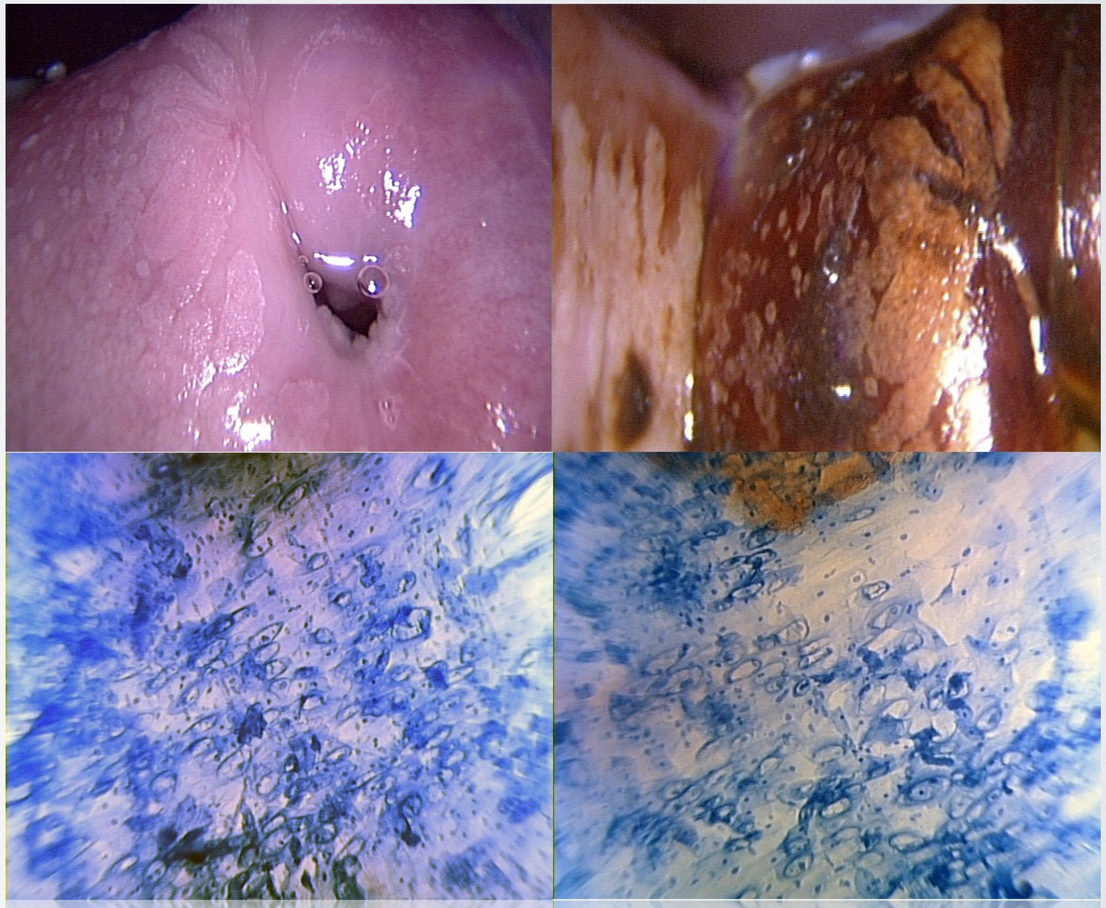


Colposcopia tradizionale
(R.Senatori)



ESEMPI DI MICROCOLPOSCOPIA

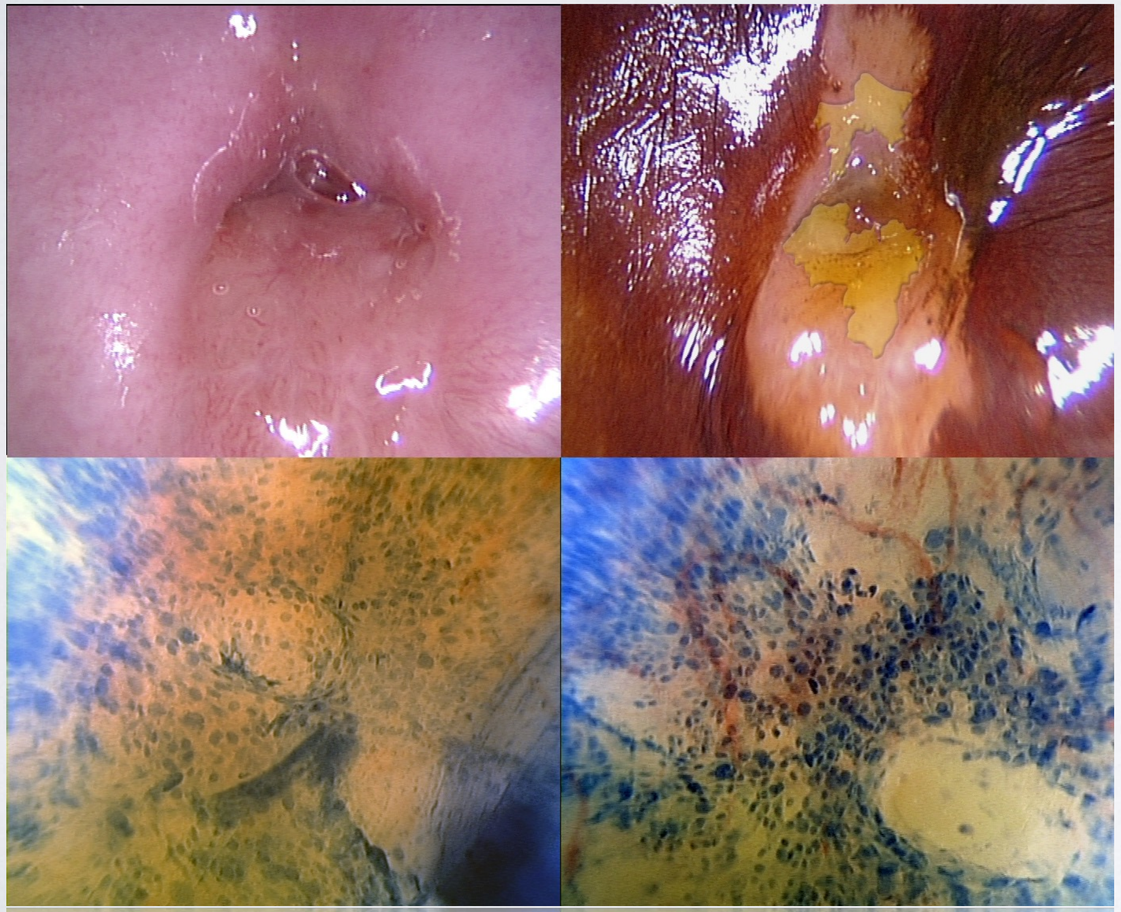


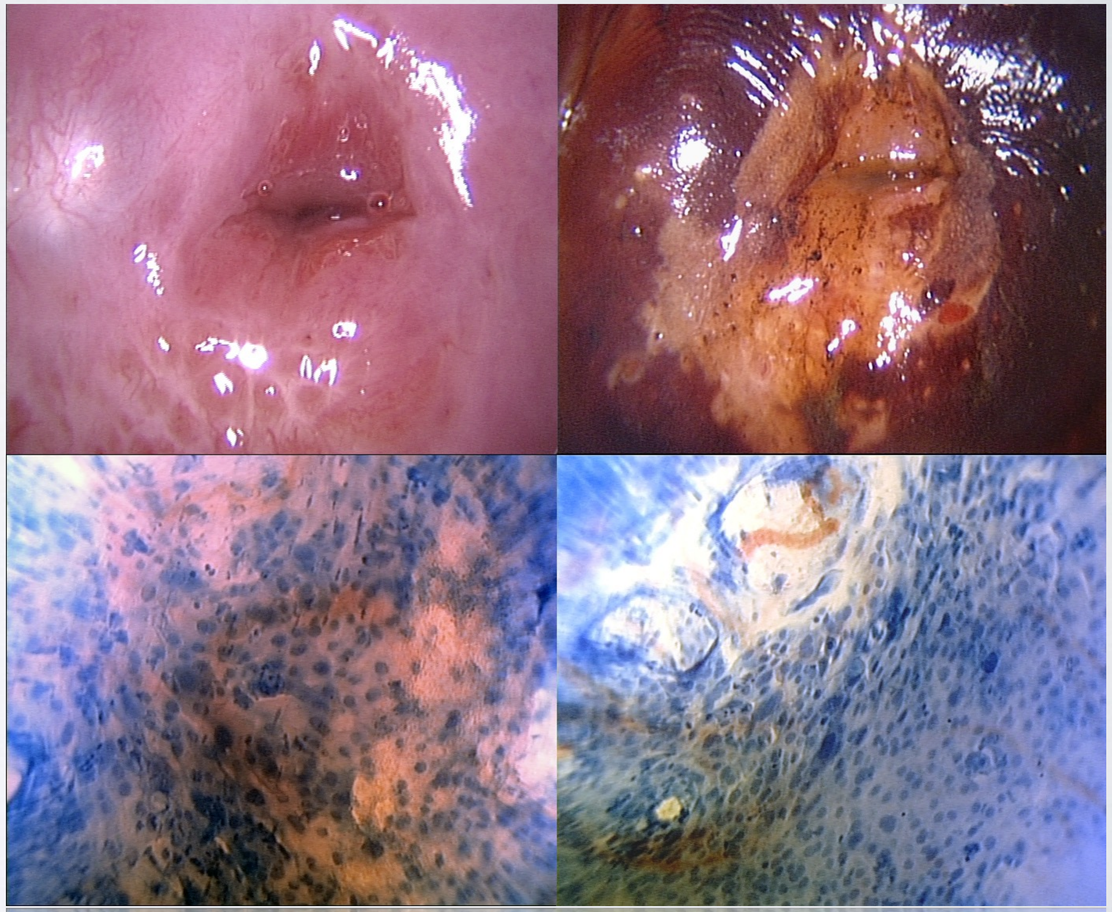


L.Montevecchi - Roma

www.luigimontevecchi.it

ESEMPI DI MICROCOLPOSCOPIA





L.Montevecchi - Roma

www.luigimontevecchi.it