



Ministero della Salute

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

Seduta del 11 gennaio 2007

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
SEZIONI CONGIUNTE II E III

VISTA la relazione della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, avente per oggetto:
“Strategie per l’offerta attiva del vaccino contro l’infezione da HPV in Italia”;

TENUTO CONTO che, con la relazione suddetta, il Consiglio Superiore di Sanità è stato chiamato ad esprimere le proprie valutazioni in merito alle strategie vaccinali contro l’infezione da *virus del papilloma umano* (HPV) più opportune per il nostro Paese, alla popolazione target da privilegiare, alle modalità organizzative da predisporre, ivi compresi l’eventuale carico dei costi vaccinali al Servizio Sanitario Nazionale e le ipotesi di co-somministrazione del nuovo vaccino con altri già previsti nel calendario vaccinale nazionale;

PREMESSO che, in base alle evidenze scientifiche ad oggi disponibili:

- il carcinoma dell’esocervice è il primo cancro ad essere riconosciuto dall’Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile a un’infezione. E’ causato, infatti, dall’infezione genitale da HPV del quale, a oggi, sono stati identificati oltre 120 genotipi che infettano l’uomo, un terzo dei quali è associato a patologie del tratto anogenitale, sia benigne che maligne;
- l’HPV di tipo 16 è riconosciuto essere l’agente causale di circa metà dei casi di cancro alla cervice, l’HPV di tipo 18 del 20% e altri tipi di HPV del restante 30%;
- l’infezione da HPV è molto frequente nella popolazione femminile: si stima che circa il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della vita con un virus HPV di tipo oncogeno. La persistenza dell’infezione è la condizione necessaria per l’evoluzione verso il carcinoma,



benché solo una minoranza di HPV ad alto rischio sia effettivamente in grado di produrre lesioni intraepiteliali squamose o neoplasie intraepiteliali cervicali o displasie. Generalmente, il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa cinque anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di decenni. Per tale motivo, la prevenzione secondaria del carcinoma si basa, soprattutto, su programmi di *screening*, che consentono di identificare le lesioni precancerose e di intervenire tempestivamente con la terapia idonea;

- in questo panorama, si inserisce anche il programma di implementazione di vaccini per la prevenzione primaria dell'infezione da HPV. Recentemente, infatti, sono stati messi a punto due prodotti, uno registrato ed uno in corso di registrazione a livello europeo. Il primo è un vaccino tetravalente per HPV 6, 11 (tipi a basso rischio), 16 e 18 (tipi ad alto rischio), mentre il secondo è un vaccino bivalente per HPV 16 e 18. Entrambi i vaccini vengono somministrati in 3 dosi (a 0, 1 e 6 mesi e 0, 2, 6 mesi, rispettivamente):
- la vaccinazione prima dell'inizio dei rapporti sessuali è particolarmente vantaggiosa, perché induce un'efficace protezione prima di un eventuale contagio con HPV. L'infezione da HPV si acquisisce, di norma, subito dopo l'inizio della attività sessuale; tale dato è supportato da vari studi, che hanno dimostrato come, a 48 mesi dal primo rapporto, più del 50% delle ragazze fossero già infettate dal virus;
- dai dati finora pubblicati emerge che entrambi i vaccini inducono una risposta immune in oltre il 90% delle vaccinate. I titoli anticorpali appaiono molto più elevati nelle vaccinate rispetto alle non vaccinate. Entrambi i vaccini hanno mostrato elevata efficacia preventiva nei confronti del CIN I, II, III (Cervical Intraepithelial Neoplasia);
- l'uso del vaccino tetravalente ha permesso una riduzione del 90% nell'incidenza delle infezioni persistenti o delle patologie genitali associate ai tipi 6, 11, 16, 18 dell'HPV. L'uso del vaccino bivalente ha prodotto risultati simili. Entrambi i vaccini hanno mostrato modesti effetti collaterali; gli eventi clinici avversi alla inoculazione sono stati prevalentemente febbre e reazioni locali;
- le evidenze scientifiche mostrano come l'*optimum* sia praticare la vaccinazione prima dell'inizio dell'attività sessuale. Attualmente, l'Advisory Committee on Immunization Practice ha raccomandato la vaccinazione routinaria di bambine dagli 11 ai 12 anni. Ha indicato, inoltre, come la vaccinazione possa essere praticata anche più precocemente, dai 9 anni in poi, nonché nella fascia di età compresa tra i 13 e i 26 anni;

CONSIDERATO che, fra i potenziali problemi della vaccinazione:

- studi in vitro hanno mostrato come la protezione esplicita dalla vaccinazione sia limitata ai tipi di HPV contenuti nel prodotto vaccinale. Pertanto, le donne vaccinate contro l'infezione da HPV di tipo 16 continuano ad essere esposte alle lesioni causate dagli altri tipi di HPV oncogenici;
- la durata della protezione non è attualmente definita;
- non esiste evidenza nel periodo di *follow-up* degli studi sperimentali che la vaccinazione possa facilitare la segregazione e l'espansione di altri ceppi oncogenici (HPV non 16, non 18): in particolare, non sono disponibili dati sierologici che lo dimostrino;
- nonostante l'HPV usi per la replicazione il genoma della cellula ospite e ciò lo renda relativamente stabile, proteggendolo da rapide mutazioni, tuttavia, all'interno del genotipo dell'HPV, sono state osservate diverse varianti con circa il 2% di differenze;

TENUTO CONTO, inoltre, che in merito alle conseguenze della vaccinazione sulla salute dell'embrione e del feto le informazioni attualmente disponibili ed ancora preliminari, sembrano evidenziare un potenziale rischio di malformazioni, qualora la vaccinazione sia effettuata nelle fasi iniziali della gravidanza, ovvero nelle settimane o mesi immediatamente precedenti il concepimento;

SENTITE le osservazioni e le valutazioni formulate dai componenti delle Sezioni II e III e dai rappresentanti della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, dell'AIFA e dell'ISS;

Alla luce dell'approfondito ed ampio dibattito che ha coinvolto la totalità dei presenti;

All'unanimità

RITIENE

di dover esprimere, relativamente ai quesiti sottoposti dalla Direzione Generale competente alla valutazione del Consiglio, quanto di seguito riportato.

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

Ovviamente, l'effetto dell'immunizzazione di una coorte di pre-adolescenti sarà osservabile in un arco di tempo stimabile in tre-quattro decenni. Volendo ridurre la durata di tale latenza, si rende necessario aumentare il numero delle coorti, selezionandone altre di età più avanzata,

analogamente a quanto è già realizzato per altre strategie vaccinali, come ad esempio per l'epatite da HBV, malattia che presenta alcune analogie in termini di modalità di trasmissione.

- Per quanto concerne la vaccinazione in epoca pre-adolescenziale, il **12° anno di vita** si configura come l'età *ideale*, in ragione di diverse considerazioni:
- ❖ assenza pressoché totale di pregressi contagi;
 - ❖ migliore risposta immunologica documentata nei soggetti di tale età, come risulta dalla letteratura internazionale;
 - ❖ frequenza delle prime due classi della scuola secondaria, nel cui contesto ragazze e genitori possono agevolmente acquisire adeguati elementi conoscitivi sull'infezione e la vaccinazione;
 - ❖ possibilità di recuperare nella terza classe della scuola secondaria le dosi mancanti del ciclo vaccinale e di riproporre l'immunizzazione in caso di mancata adesione;
 - ❖ sussistenza a tale età dell'influenza genitoriale, successivamente perduta;
 - ❖ possibilità di inserire anche questa vaccinazione nella stessa fase di vita in cui sono previste tutte le altre vaccinazioni previste dal calendario nazionale. Ciò consentirebbe anche di configurare la vaccinazione anti-HPV come intervento di normale prevenzione immunitaria;
 - ❖ recente positiva esperienza del programma di vaccinazione anti-epatite B nella pre-adolescenza, con possibilità di utilizzare la rete di rapporti e le procedure organizzative già utilizzate tra il 1991 e il 2003 dai servizi vaccinali.

La coorte delle dodicenni deve essere considerata, pertanto, quella su cui intervenire in via prioritaria dal punto di vista strategico.

L'ulteriore sviluppo della strategia vaccinale dovrebbe prevedere una **evoluzione modulare**, con estensione ad una **seconda coorte di donne di 25 o 26 anni di età**, già oggetto di chiamata attiva per l'esecuzione dello screening. Per tale seconda coorte il programma di screening e di vaccinazione sarebbero copresenti, venendo così a sottolineare la complementarietà dei due strumenti per l'efficace prevenzione del carcinoma del collo dell'utero.

Infine, qualora le risorse disponibili lo consentissero, sarebbe ipotizzabile anche il coinvolgimento di **una terza coorte, da individuare in un'età compresa tra le due sopra definite.**

Al riguardo

REPUTA OPPORTUNO

che, prima dell'individuazione di coorti di donne in età fertile da sottoporre a vaccinazione, alla luce dei dati progressivamente disponibili e in sintonia con le indicazioni del "Commitment post-marketing" dell'EMA, siano acquisite informazioni utili a consolidare il profilo di sicurezza della vaccinazione, in riferimento all'avvio di gravidanze durante il ciclo di vaccinazione e/o nei mesi immediatamente successivi.

RITIENE

altresi, che

- qualsiasi strategia dovrebbe, peraltro, essere accompagnata da azioni di arruolamento attivo, che comprendano anche capillari interventi di informazione e comunicazione rivolti ai soggetti target e alle loro famiglie e relativi alle tematiche inerenti la vaccinazione, la prevenzione del carcinoma del collo dell'utero, i programmi di screening a essa connessi e l'esercizio dell'attività sessuale;
 - per le coorti oggetto di reclutamento attivo, il vaccino dovrà essere offerto a **totale carico del Servizio Sanitario Nazionale**. Per la restante popolazione, non oggetto di offerta attiva entro la fascia di età per la quale il vaccino è commercializzato, si ritiene che modalità di erogazione da parte dei Servizi Sanitari Pubblici e con meccanismi di tracciabilità della prescrizione/erogazione, sarebbero funzionali al contenimento della spesa a carico della comunità, favorendo, al tempo stesso, il monitoraggio della diffusione della vaccinazione e dei suoi esiti, anche al di fuori dei calendari sopra indicati. È di competenza regionale la pianificazione e l'organizzazione di tale attività, in considerazione delle diverse realtà dei Servizi Sanitari Regionali e delle loro modalità di funzionamento;
 - il monitoraggio della pratica vaccinale è fondamentale al fine di valutare l'impatto del programma di immunizzazione, non solo sulle patologie neoplastiche cervicali, ma anche sulle lesioni precancerose e sulle neoplasie benigne. È essenziale, inoltre, per stimare l'impatto economico del programma e per conoscere, nel medio termine, le modificazioni dei profili di malattia rispetto all'epoca prevaccinale, consentendo eventuali adattamenti ed integrazioni delle azioni di prevenzione primaria e secondaria.
- Aree da privilegiare nel campo del monitoraggio saranno:

1. il monitoraggio delle azioni vaccinali in quanto tali, della loro estensione e copertura (con particolare riguardo ai *non responder* e alle non adesioni) e degli effetti avversi. Sono compresi in quest'area anche monitoraggi sull'efficacia delle azioni di informazione, comunicazione e sullo sviluppo degli screening;
2. monitoraggio sull'evoluzione dell'infezione (carcinomi dell'esocervice, lesioni precancerose, condilomi) e delle relative mortalità e sopravvivenze;
3. monitoraggio degli effetti e conseguenze della vaccinazione sulle altre infezioni sessualmente trasmesse e su altre eventuali patologie neoplastiche HPV-correlate.

Le attività di monitoraggio possono riguardare tutti i soggetti sottoposti all'azione vaccinale, utilizzando fonti informative *ad hoc* e/o informazioni correnti o comunque già disponibili, ma potrebbero anche comprendere studi appositi su campioni di popolazione e ricerche specifiche sulle conseguenze vaccinali nei soggetti sottoposti a vaccinazione e nell'ecologia dell'intera popolazione;

- condizione preliminare per raggiungere un'elevata copertura vaccinale delle popolazioni target è un'adeguata informazione della popolazione, parallelamente alla formazione del personale coinvolto nei processi educativi nonché, ovviamente, di quello sanitario. L'accesso al momento preventivo può essere garantito da un'accurata regia da parte delle Aziende sanitarie, attraverso le proprie articolazioni. Vanno organizzati momenti conoscitivi e di proposizione dell'immunizzazione in ambito scolastico, lavorativo e consultoriale, e di programmazione dell'accesso alla vaccinazione presso i servizi territoriali.

EVIDENZA

che sono attualmente in corso specifici studi in merito alla possibilità di associare la vaccinazione per l'infezione da HPV a quella antitetanica. Al momento è nota l'impossibilità di associare la vaccinazione anti-HPV con quella antiepatitica. Nell'incertezza delle conoscenze scientifiche a disposizione, si sconsiglia per il momento di seguire strategie di co-somministrazione vaccinale che includano la vaccinazione anti HPV.

Infine,

RITIENE NECESSARIO

- che la strategia vaccinale contro l'infezione, al momento individuata, possa essere rimodulata anche in considerazione del possibile sviluppo di vaccini multivalenti che allarghino la

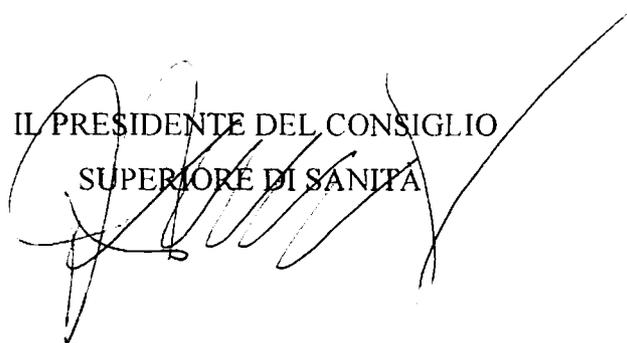
prevenzione primaria ad ulteriori tipi di HPV e/o che prevedano la somministrazione di un minor numero di dosi:

- che si valuti, in studi successivi e condotti per un periodo di osservazione più prolungato, la possibilità di segregazione ed espansione di altri ceppi oncogenici facilitati dalla vaccinazione:
- che, considerata la composizione del vaccino che include solo alcuni dei ceppi oncogenici e la mancanza di dati definitivi sulla durata dell'immunità, nelle campagne informative che accompagneranno la vaccinazione si ponga l'accento sull'efficacia della **strategia combinata vaccinazione-screening** e si raccomandi alle donne vaccinate di sottoporsi a screening, seguendo le linee guida di riferimento per non vaccinate. Lo screening citologico e i relativi interventi hanno ridotto, infatti, l'incidenza del cancro cervicale fino al 60% in alcune popolazioni nelle quali lo screening è intensamente praticato. Studi condotti sul rapporto costo-efficacia sembrano indicare che l'approccio più vantaggioso in tal senso sia rappresentato dalla vaccinazione effettuata a 12 anni di età e da screening citologici triennali a partire dall'età di 25 anni.

IL SEGRETARIO GENERALE



IL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO
SUPERIORE DI SANITÀ





Ministero della Salute

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'

PARERE SEZIONI CONGIUNTE II E III – SEDUTA DELL' 11 GENNAIO 2007

ERRATA CORRIGE:

In merito al parere in oggetto sono stati rilevati due refusi (relativi al calendario vaccinale e alla somministrazione con altri vaccini) da attribuirsi a un mero errore materiale, che così come di seguito vengono corretti:

- a pag.2, rigo 13, al posto di *“Entrambi i vaccini vengono somministrati in 3 dosi (a 0, 1 e 6 mesi e 0, 2, 6 mesi, rispettivamente)”* leggesi *“Entrambi i vaccini vengono somministrati in 3 dosi (a 0, 2 e 6 mesi e 0, 1, 6 mesi, rispettivamente)”*;
- a pag.6 rigo 22 al posto di *“Al momento è nota l'impossibilità di associare la vaccinazione anti-HPV con quella antiepatitica”* leggesi *“Al momento è nota la possibilità di associare la vaccinazione anti-HPV con quella antiepatitica”*.

Le presenti correzioni, allegate al parere in originale, ne costituiscono parte integrante.

Roma, 2 febbraio 2007

Il Segretario Generale

Dott.ssa Daniela Rodorigo

Il Presidente del CSS

Prof. Franco Cuccurullo

