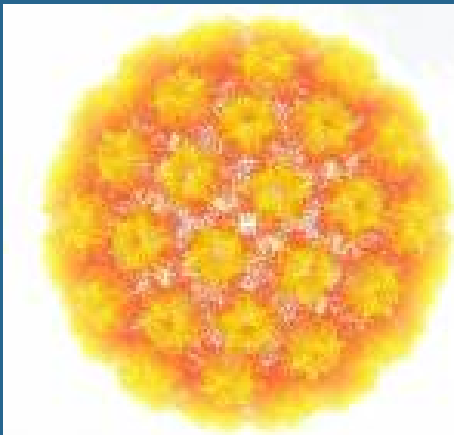




Il registro delle vaccinate contro l'HPV nel Lazio



Paolo Giorgi Rossi

Gap conoscitivi bisognosi di ricerca post-marketing CCM-ISS



- profilo di sicurezza a lungo termine
- durata dell'efficacia
- pressione selettiva
- cross-protezione
- co-somministrazione
- Costo efficacia e modellizzazione dell'impatto

Studi finanziati dal CCM



- Studio PREGIO (attitudini alla vaccinazione e allo screening nelle 18-25 enni)
- Tipizzazione:
 - NTCC (25-60enni in sei regioni del centro nord Italia)
 - Prevalenza 18-24 (in tutti i centri partecipanti a PREGIO+NTCC)
 - Prevalenza centro sud (25-60enni in 5 regioni del centro sud)
- Modelli matematici ed economici

La campagna vaccinale



Offerta attiva e gratuita del vaccino ragazze nel 12° anno di vita a partire dal 1/1/08.

Obiettivi di copertura >95%

Diritto alla gratuità per nate fra 3 marzo e 31/12/06

Vaccinazione a prezzo di costo presso i centri vaccinali entro i 26 anni; rimane prioritaria nell'agenda la vaccinazione della popolazione target

La campagna vaccinale: obiettivi



- **Raggiungere alta copertura nella popolazione target**
- **Monitoraggio delle vaccinati (tracciabilità)**
- **Dare la possibilità alle donne non facenti parte della popolazione target di ottenere il vaccino a prezzo “contenuto”**

La campagna vaccinale: razionale

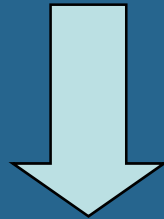


- **Risposta immunitaria ottimale**
- **Precede inizio attività sessuale**
- **Ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo (copertura, disuguaglianze)**
- **Uso della rete delle strutture vaccinali (esperta, consolidata, collaborante)**
- **Occasioni di contatto per altre vaccinazioni (copertura)**
- **Possibilità di monitoraggio dei vaccinati (tracciabilità)**

Quali benefici per le altre fasce di età?

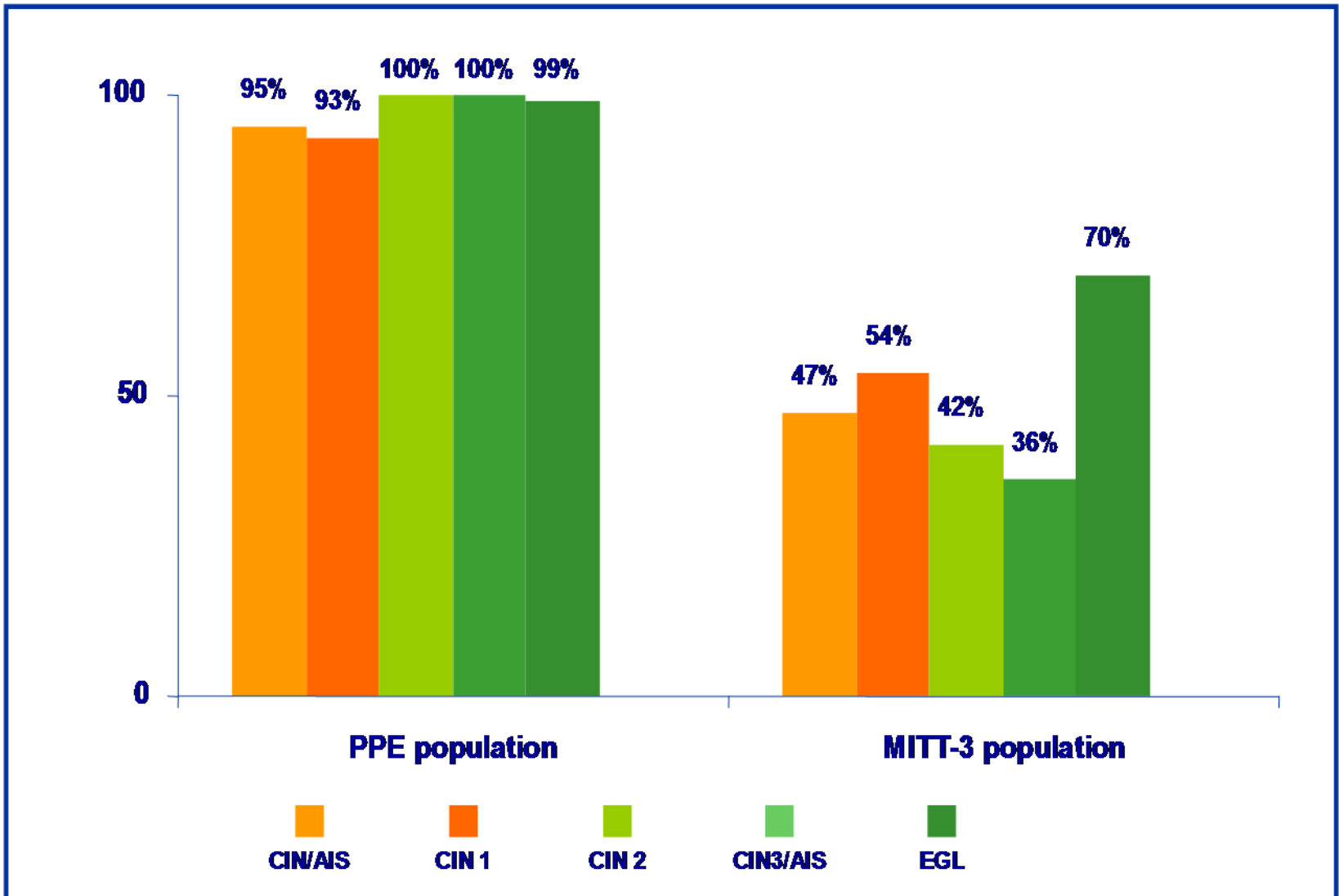


L'efficacia del vaccino osservata nei trial nelle donne sessualmente attive è molto ridotta.



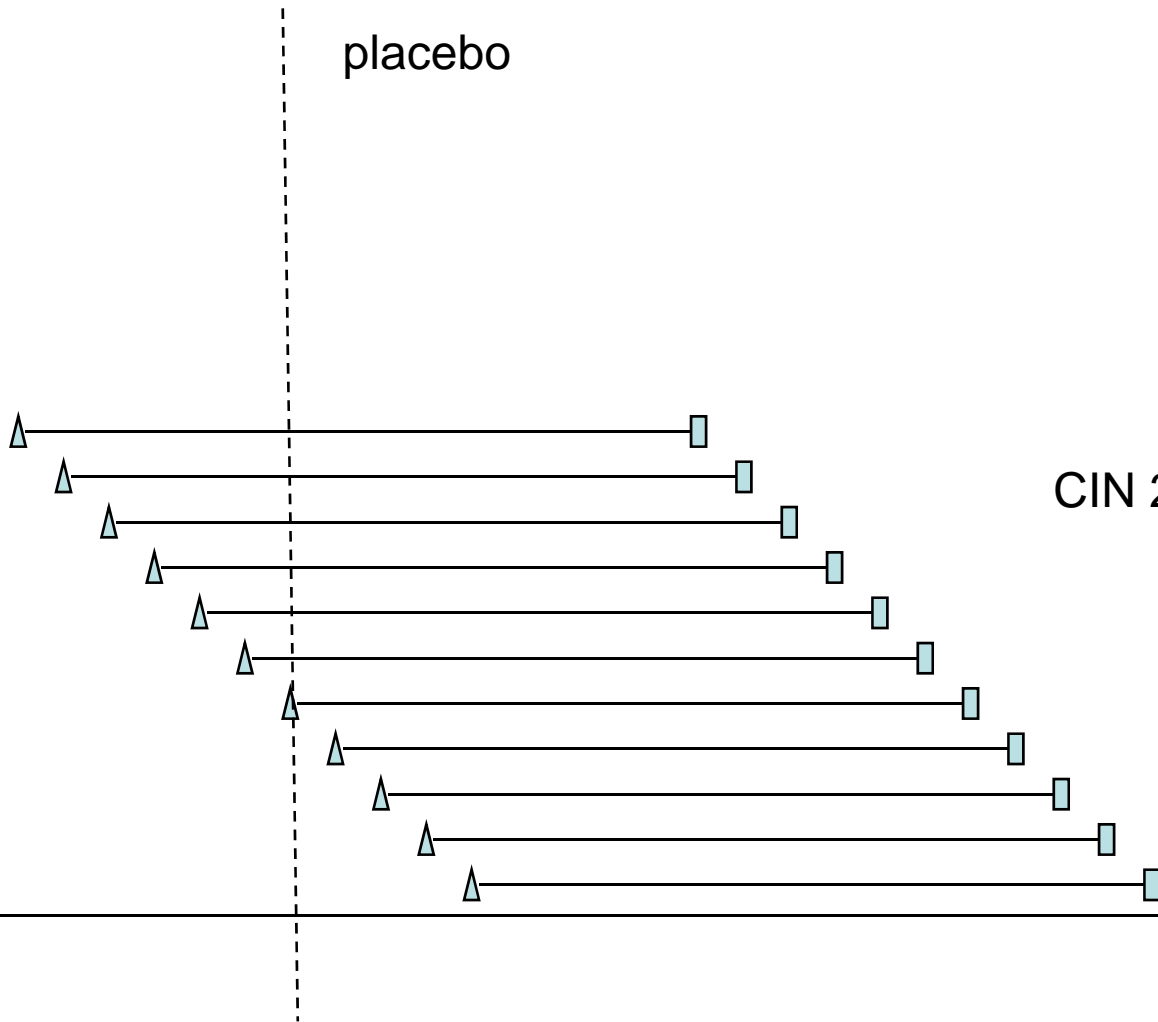
Perché se la percentuale di donne infette da HPV 16 e 18 non supera il 10%?

Efficacia clinica



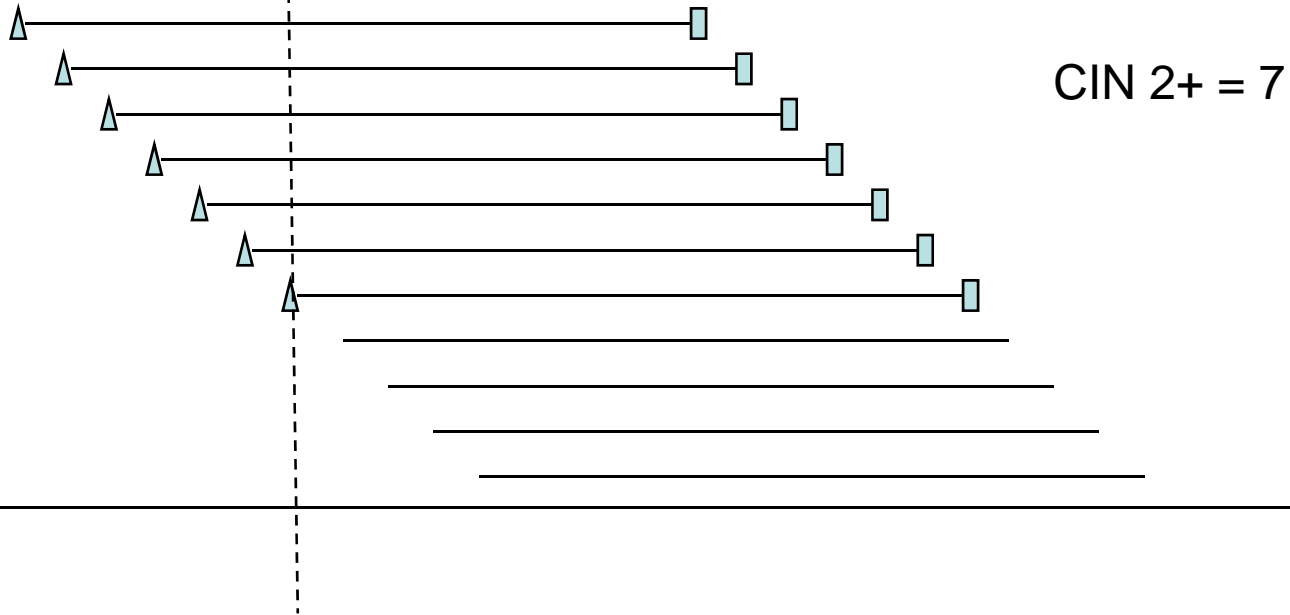
placebo

CIN 2+ = 11

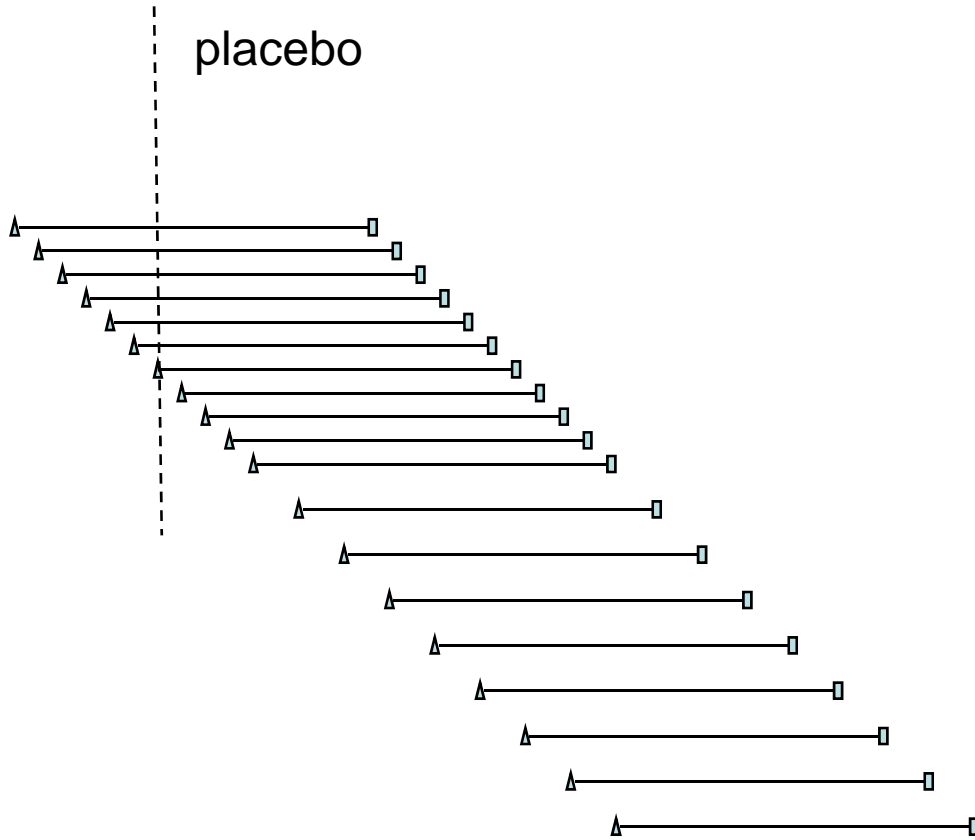


vaccino

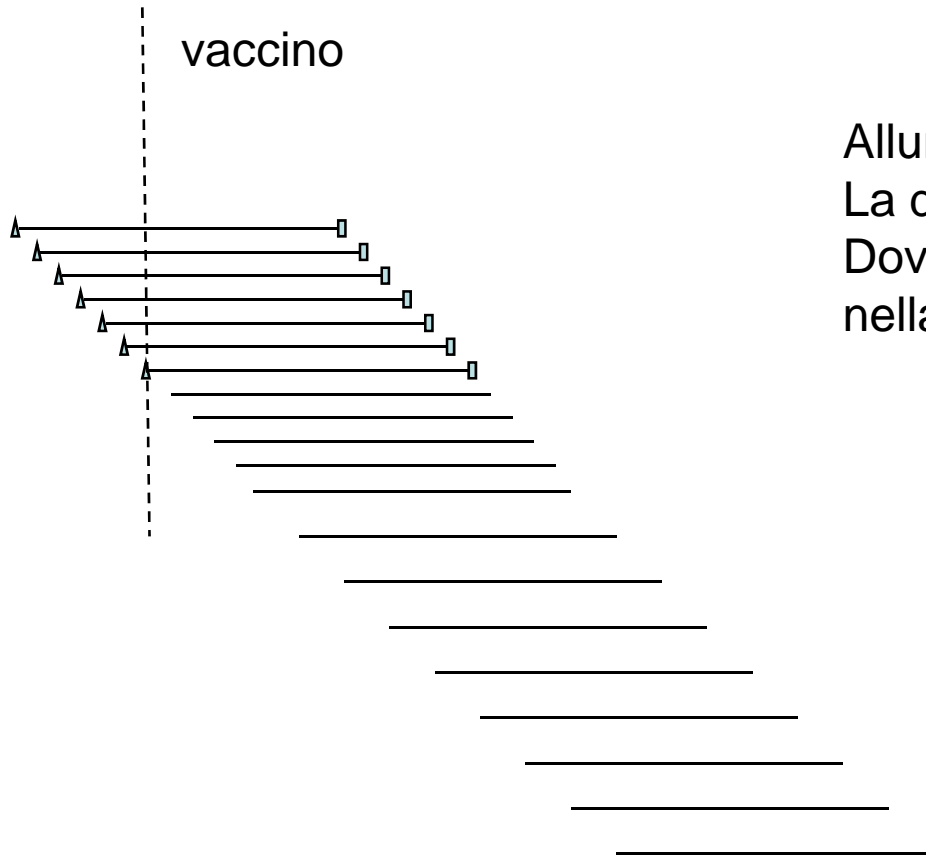
Nei primi anni di follow up
La maggior parte delle CIN2+
È dovuta a infezioni pre-esistenti



placebo



CIN 2+ = 40



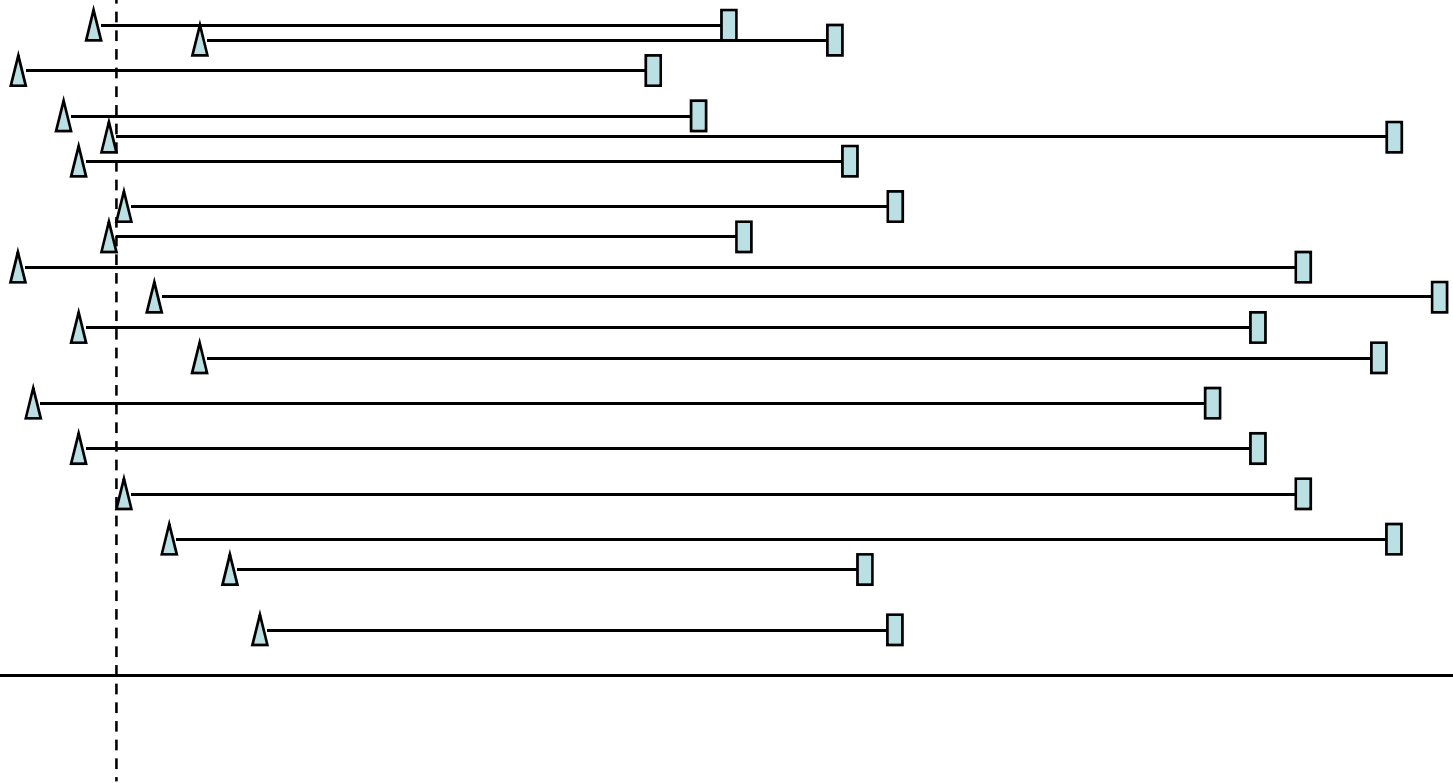
Allungando il follow up
La differenza fra vaccino e placebo
Dovrebbe aumentare anche
nella popolazione intention to treat

CIN 2+ = 7

placebo

CIN 2+ = 18

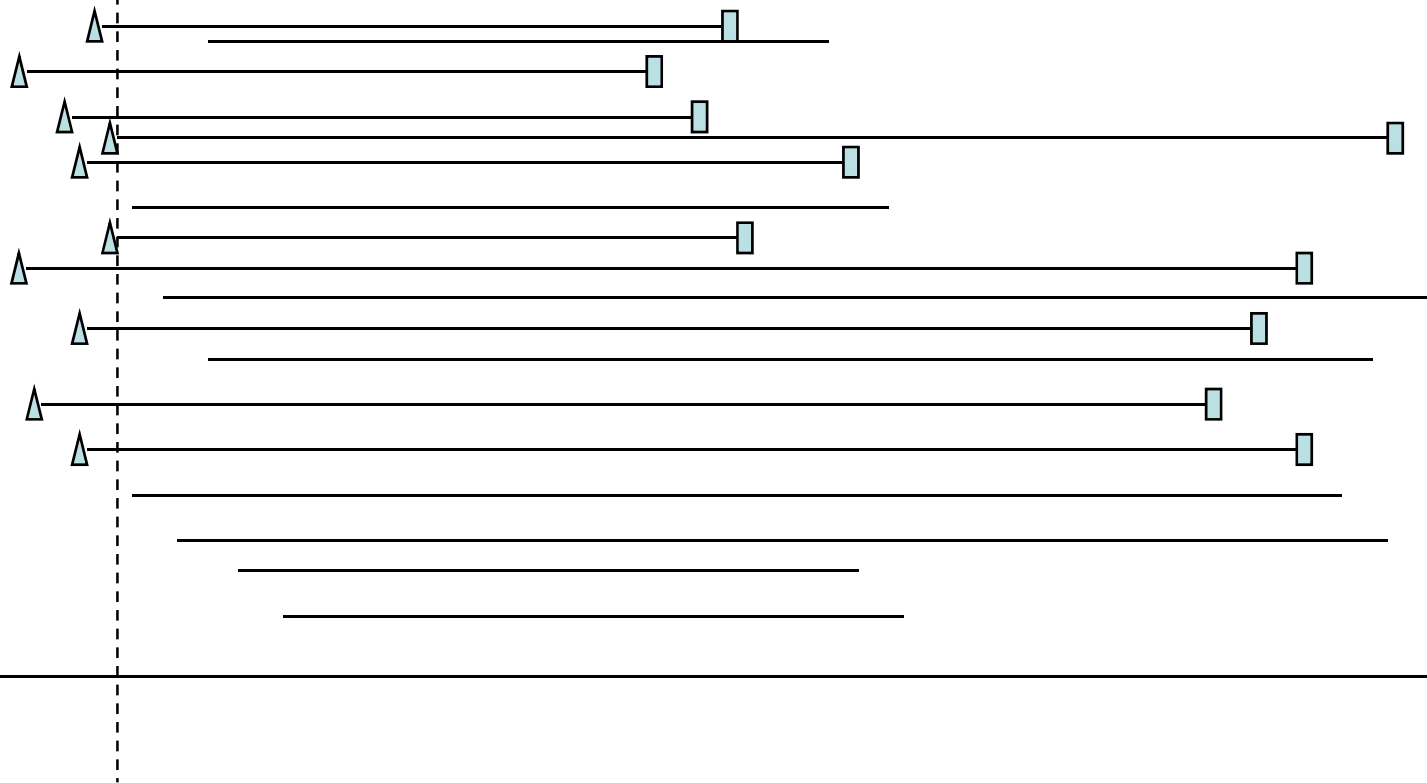
Se la storia naturale fosse diversa:
Le infezioni importanti sono quelle
Acquisite da giovani ed è solo il tempo
Di latenza a cambiare,

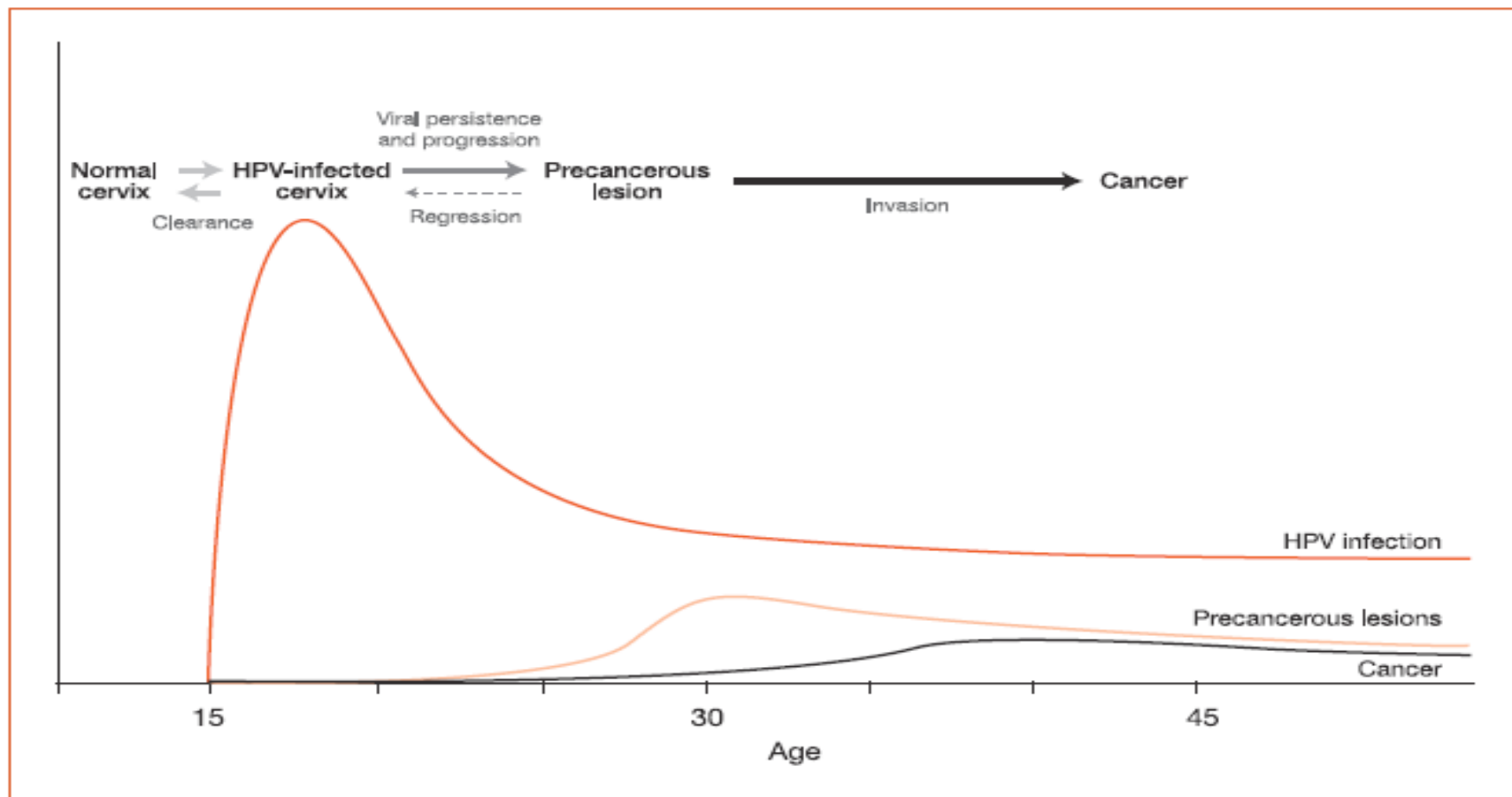


vaccino

CIN 2+ = 10

L'efficacia nelle non vergini non
aumenterà molto
Con l'allungarsi del follow up





Source: Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(20): 2101–2103. (© 2005 Massachusetts Medical Society. Adapted with permission.)

Perché l'elevata copertura è importante ?

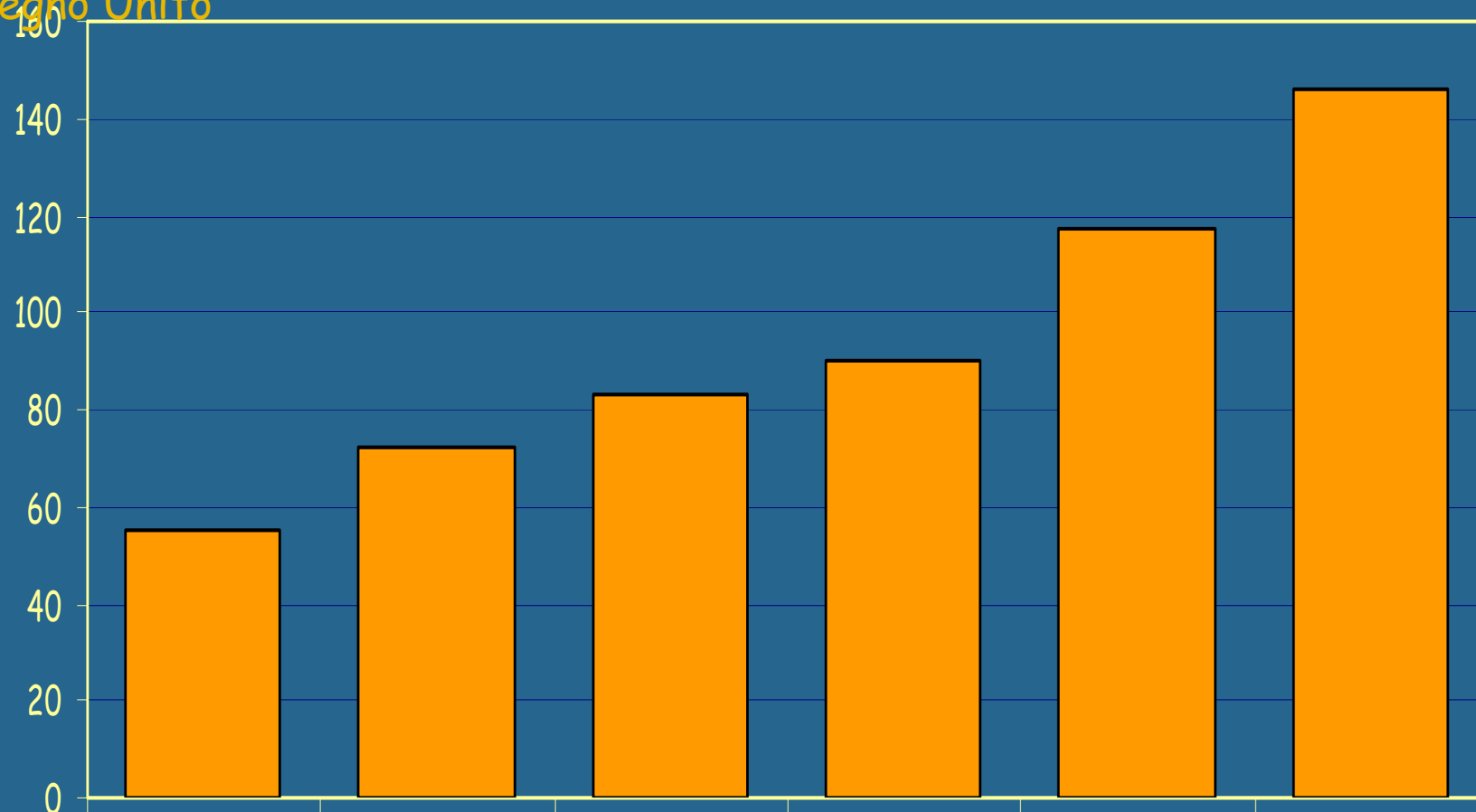


- 20 – 35% di donne non effettua screening
- Il vaccino sarà particolarmente utile per le donne che avranno comportamenti incostanti nel fare il Pap-test
- Copertura vaccinale bassa
 - ➔ più attente alla prevenzione,
 - ➔ faranno regolarmente il Pap test da adulte
 - ➔ rischio di cancro della cervice prossimo allo zero.
- Copertura vaccinale alta (>85%)
 - ➔ non faranno il Pap test da adulte o lo faranno irregolarmente
 - ➔ rischio alto di avere un cancro della cervice.

Incidenza di carcinoma della cervice uterina per livello socioeconomico



Regno Unito



casi
/100.000

I

II

III Nm

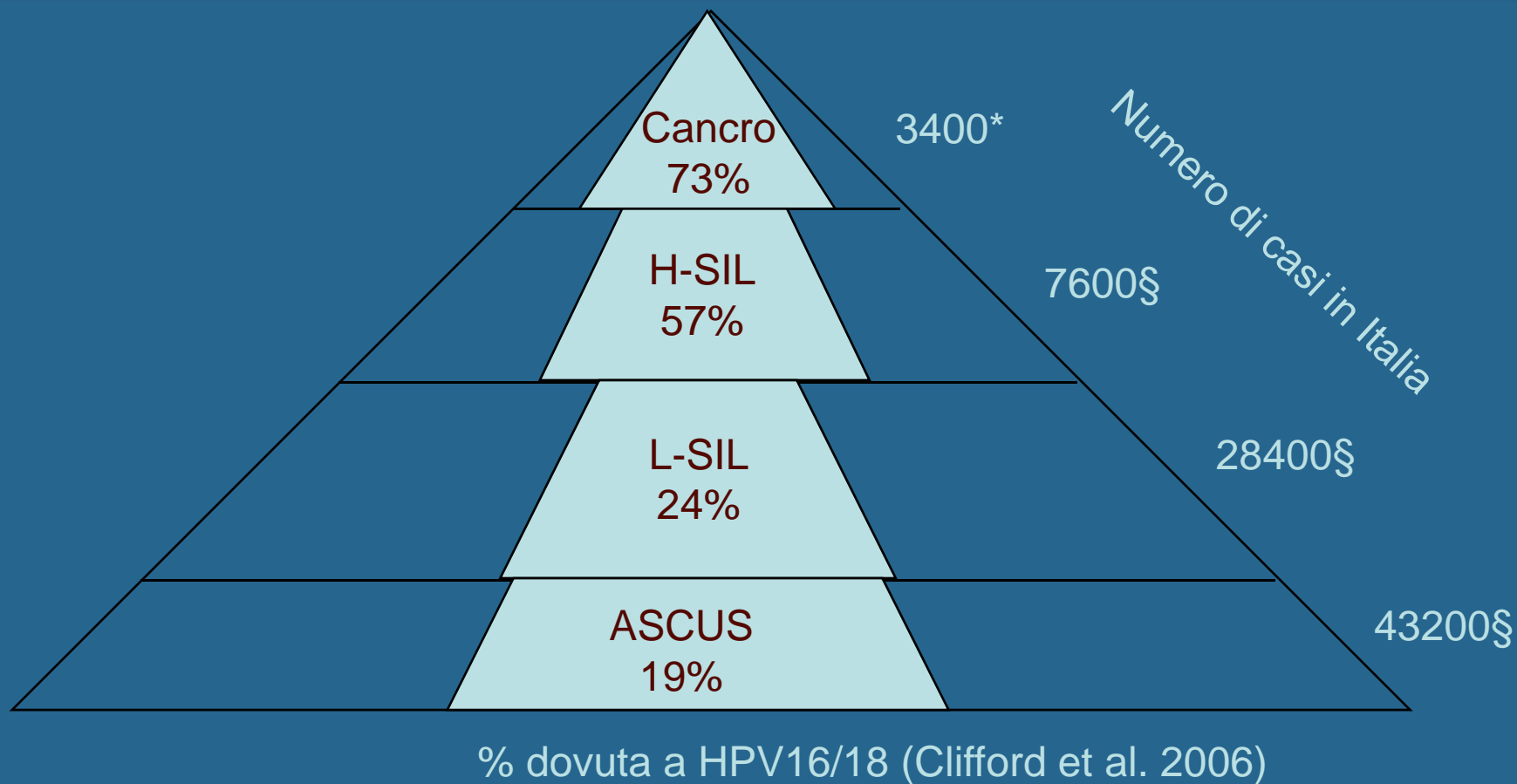
IIIM

IV

V

Livello socioeconomico

HPV 16 e 18 e cancro della cervice



*Stima Globocan per il 2002

§Dati estrapolati dalla detection rate e dal recall rate dei programmi di screening e applicati a 4,000,000 di Pap test presunti (Ronco et al, 2003).

Quale sarà l'impatto del vaccino sullo screening?



- Una diminuzione dei vetrini positivi (solo del 27%, in quanto la proporzione di modificazioni di basso grado e ASCUS dovute a HPV 16/18 è minore rispetto a quella dei cancri).
- Una diminuzione delle CIN2/3 del 50-60%.
- Una riduzione dei cancri invasivi di più del 70%.
- Ciò comporterà una leggera diminuzione del recall rate.
- Una drastica diminuzione del valore predittivo positivo del Pap test.

Valore predittivo positivo: popolazione non vaccinata



CIN 2+

		CIN 2+		
		+	-	
Pap test	+	14	426	440
	-	6	19554	19560
		20	19980	20000

Specificità = 95%

Invio al II livello 2.2%
VPP 3%

Sensibilità = 70%

Prevalenza di lesioni = 0.1%

Valore predittivo positivo: popolazione non vaccinata



		CIN 2+		
		+	-	
Pap test	+	70	530	600
	-	30	19370	19400
		100	19900	20000

Specificità = 95%

Invio al II livello 2.2%
VPP %

Sensibilità = 70%

Prevalenza di lesioni = 0.13%

Dovremo cambiare le modalità di screening per le vaccinate?



- Per aumentare la prevalenza di lesioni allo screening:
 - Allungare l'intervallo di screening nelle vaccinate
 - Utilizzo test HPV, maggiore anticipazione diagnostica e una protezione più lunga.
- Ma se allunghiamo l'intervallo non ci saranno più cancri intervallo?:
 - L'HPV 16 è il più rapido nella trasformazione neoplastica. Nelle vaccinate allungare l'intervallo di screening non dovrebbe far aumentare i cancri intervallo.
 - L'HPV 16 e 18 sono i responsabili di più dell'80% degli adenocarcinomi, che sono meno visibili al Pap-test e causa di molti cancri intervallo. Nelle vaccinate questi dovrebbero quindi essere molto pochi.



Perché la tracciabilità è importante?

- Il vaccino copre solo due ceppi, responsabili del 73% dei cancri invasivi. Lo screening triennale offre una protezione di più del 90%. Passare al solo vaccino porterebbe a un aumento del rischio di cancro invasivo.
- Anche le donne vaccinate dovranno essere screenate, come e quanto deve essere valutato.

Perché la tracciabilità è importante?



- Dobbiamo sapere chi è vaccinato, quando si è vaccinato, a che età si è vaccinato, con che modalità (dosi, tempi..)
- Dobbiamo prevedere per le vaccinate modalità di screening diverse
- Una diminuzione dei vetrini positivi e la conseguente diminuzione del valore predittivo positivo del Pap test
 → allungamento intervallo di screening nelle vaccinate

Perché la tracciabilità è importante?



- Occorre quindi che un Sistema informativo registri gli interventi vaccinali e che tale sistema comunichi con quello dello screening
- Occorre che a seconda dello stato vaccinale le donne siano correttamente indirizzate circa le modalità di screening
- E' importante misurare l'impatto della vaccinazione nelle coorti vaccinate (sicurezza a lungo termine e durata efficacia)

Registro delle vaccinate: razionale



- **Distinguere le donne vaccinate e non vaccinate al momento del loro ingresso nella popolazione target dei programmi di screening del cervico-carcinoma per:**
 - **Poter gestire differentemente i percorsi di screening**
 - **Valutare l'impatto della vaccinazione sull'infezione da HPV, anomalie cellulari e lesioni pre-invasive**

Registro delle vaccinate:quadro di riferimento



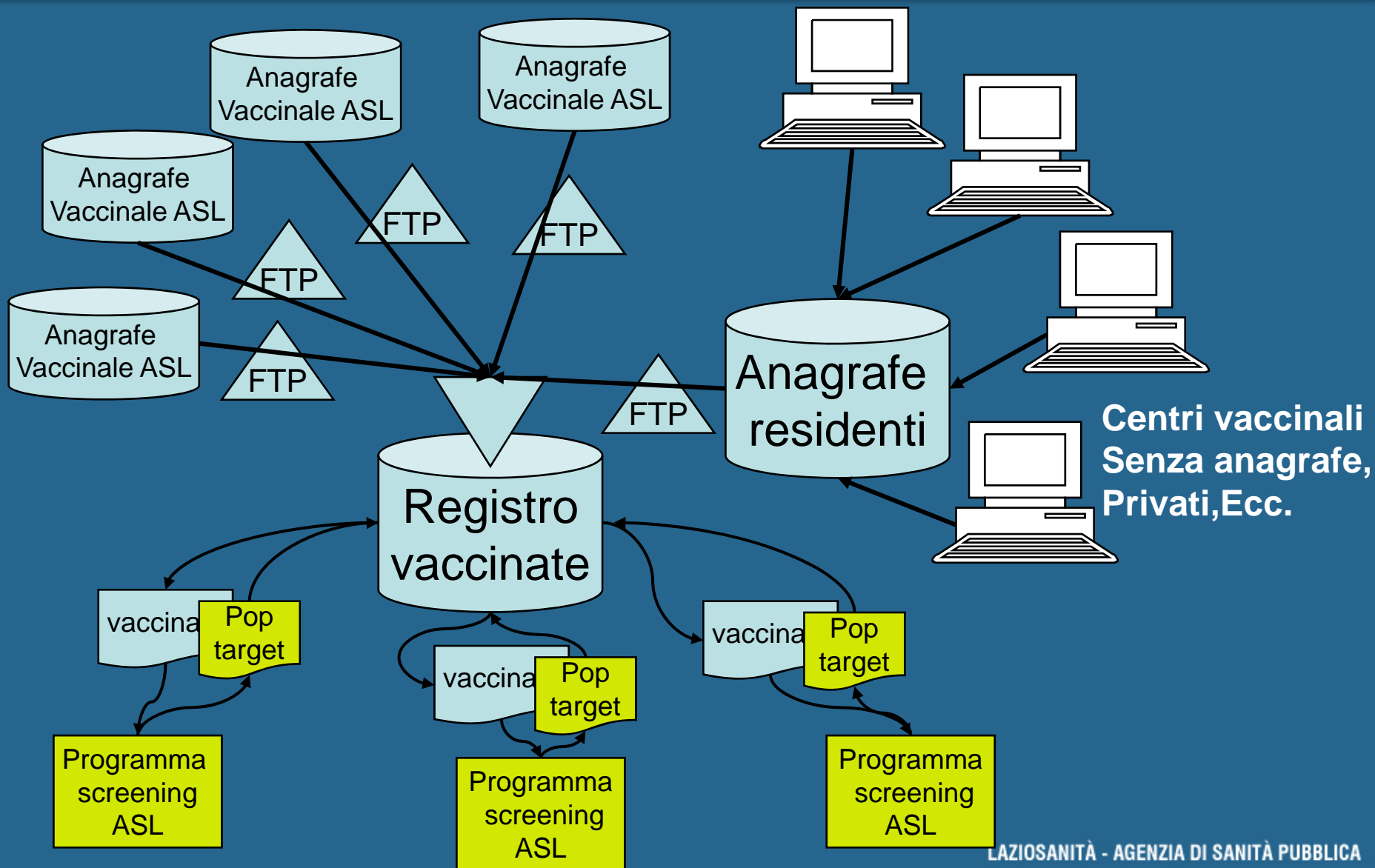
- **L'Agencia di Sanità Pubblica della regione Lazio progetta un registro per le vaccinate contro l'HPV**
- **Nell'ambito degli studi post-marketing, la Sanofi Pasteur MSD contribuisce alla costruzione del registro del Lazio**

Come funzionerà il registro



- I centri vaccinali registrano le vaccinazioni effettuate sull'anagrafica regionale.
- I dati vengono registrati centralmente in un unico archivio dall'ASP.
- Ogni anno le ASL invieranno la nuova popolazione bersaglio (25-26 enni) all'ASP che restituirà loro l'informazione su chi è stata vaccinata negli anni precedenti da qualsiasi presidio della regione.

Come funzionerà il registro: flow-chart



principali funzionalità del sistema



- raccolta dati sulla campagna vaccinale contro HPV
- strumenti per la gestione dell'anagrafe vaccinale
- gestione agenda vaccinale
- espandibile in futuro per la gestione di altre vaccinazioni

raccolta dati



- i dati vengono raccolti direttamente presso i presidi vaccinali
- i dati vengono raccolti attraverso un'applicazione web di facile utilizzo e disponibile su qualunque computer dotato di connessione ad internet
- i dati convergono (attraverso connessioni sicure) su un unico server centralizzato (collocato presso ASP Lazio)

cosa si può fare tramite il portale web



- visualizzare statistiche relative alla copertura vaccinale e all'andamento della campagna
- verificare la correttezza dei dati inseriti
- scaricare i dati in formato consultabile e adatto a successive elaborazioni (excel, pdf, csv)
- gestire l'anagrafe vaccinale di competenza
- gestire un'agenda delle vaccinazioni

anagrafe vaccinale: caricamento dati tramite form web



- sono disponibili semplici form, fruibili tramite pagine web, per l'inserimento dei dati delle singole vaccinazioni (si potranno integrare con lettori di codici a barre)



Web forms

anagrafe vaccinale: caricamento dati mediante trasferimento files



- è disponibile un'interfaccia per il caricamento di dati provenienti dai sistemi attualmente in uso presso i presidi vaccinali: possono essere caricati sul sistema una volta preparati sulla base di un tracciato record concordato con ASP Lazio



Dati preesistenti



Database centralizzato

Conclusioni



- Il registro delle vaccinate è un servizio che il livello regionale offre a servizi vaccinali e programmi di screening delle ASL
- La sua funzione è quella di garantire la disponibilità e il flusso delle informazioni sia fra diversi servizi della ASL che fra ASL
- È uno strumento fondamentale per garantire una corretta gestione della prevenzione secondaria del cervico-carcinoma nell'era del vaccino