

IL VACCINO QUADRIVALENTE ANTI-HPV: EFFICACIA E SICUREZZA

Antonio Perino, Donatella Mangione, Pietro Alimondi, Francesco Forlani,
Chiara Lo Dato, Paola Petronio

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento Materno Infantile, Università di Palermo

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Antonio Perino

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento Materno Infantile, Università di Palermo.

Via Llibertà 112, 90100 Palermo (PA) Italia

tel: +39 091 6552004; fax: +39 091 6552007; e-mail: perino@unipa.it

ABSTRACT

The global prevalence of papillomavirus (HPV) in cervical cancer is greater than 90%. 70% of women expose themselves to HPV infection at least one time in their life: one in five can develop the cancer. Quadrivalent HPV vaccine against 16, 18, 6 and 11 types Sanofi Pasteur MSD (Gardasil) for preventive treatment is targeting the 70% of CIN 2/3 cases and of cervical cancer, the 90% of genital condyloma cases and the 30-35% of CIN 1 cases. The effective of vaccine was valued by randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies of II and III phase, that involved a total of 20.583 women from 16 to 26 years old. The results of this study at 3 years since the vaccine administration, showed as the quadrivalent HPV-vaccine is really effective to prevent the rise of CIN 2/3 or AIS HPV 16/18 correlated, therefore proving a prophylactic effective against cervical cancer HPV 16/18 correlated, which represents the 70% of cervical cancer case.

Key words: *prophylactic effective; Quadrivalent HPV vaccine; cervical cancer*

RIASSUNTO

La prevalenza globale del Papillomavirus (HPV) nelle neoplasie cervicali è superiore al 90%. Il 70% delle donne si espone all'infezione da HPV almeno una volta nella vita: una su cinque può sviluppare il cancro. Il vaccino quadrivalente anti-HPV 16, 18, 6 e 11 Sanofi Pasteur MSD (GARDASIL) ad azione profilattica ha come target il 70% dei casi di CIN 2/3 e di cancro cervicale, il 90% dei casi di condilomi genitali, il 30-35% dei casi di CIN 1. L'efficacia del vaccino è stata valutata in 4 studi clinici di fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, che hanno coinvolto un totale di 20.583 donne dai 16 ai 26 anni d'età. I risultati di questo studio a 3 anni dalla somministrazione del vaccino, hanno mostrato come il vaccino quadrivalente anti-HPV sia realmente efficace nell'impedire la formazione di CIN2/3 o AIS HPV-16/18 correlate, dimostrando quindi un'efficacia profilattica contro il cancro cervicale HPV-16/18 correlato, che rappresenta il 70% dei casi di cancro cervicale.

Parole chiave: *efficacia profilattica; Vaccino quadrivalente anti-HPV; cancro cervicale*

INTRODUZIONE

Il rischio di contrarre un'infezione genitale da HPV nel corso della vita di una donna è stimato essere superiore al 70%. L'infezione è causa di condilomi genitali nel 5% dei casi, di reperti colposcopicologici anomali nel 35% dei casi e di neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) nel 25 % dei casi (1, 2).

Nel 2002 il numero di cancri invasivi è stato stimato pari a 493.000, e l'80% di questi sono stati osservati nei paesi in via di sviluppo (3). Dei 273.000 decessi registrati ogni anno, tre quarti si verificano nei paesi in via di sviluppo (4).

In Europa l'incidenza stimata è di 15,7 su 100.000 donne, e 15.000 muoiono ogni anno di cancro cervicale (5) a dispetto dei programmi di screening per la diagnosi precoce. In Francia, ad esempio, nel 2000 si sono registrati 3400 casi di cancro cervicale invasivo con un'inci-

denza di 8 su 100.000 e 1000 decessi (1,9 su 100.000) (5, 6). Studi di prevalenza delle infezioni da HPV condotti in Italia indicano una percentuale puntuale di donne infette intorno al 9-10% (7% circa con tipi ad alto rischio) (7). Pertanto si può affermare che il cancro cervicale anche in Europa rappresenta la seconda più comune causa di morte per cancro tra le giovani donne e costituisce in totale l'11% circa dei casi di cancro (8).

Il vaccino quadrivalente anti-HPV 16, 18, 6 e 11 Sanofi Pasteur MSD (GARDASIL) ad azione profilattica ha come target il 70% dei casi di CIN 2/3 e di cancro cervicale, il 90% dei casi di condilomi genitali, il 30-35% dei casi di CIN.

Scopo di questo studio è quello di analizzare i dati dopo 3 anni dalla somministrazione della prima dose del vaccino, valutandone la sicurezza e l'efficacia sulle infezioni genitali da HPV e sulle lesioni ad esse correlate.

MATERIALI E METODI

L'efficacia del vaccino profilattico quadrivalente anti-HPV è stata valutata in 4 studi clinici (protocollo 005; protocollo 007; protocollo 013, studio FUTURE I; protocollo 015, studio FUTURE II) di fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, che hanno coinvolto un totale di 20.583 donne dai 16 ai 26 anni d'età, arruolate negli Stati Uniti, in America Latina e in Europa, in collaborazione con la Merck and CO. In Italia i centri coinvolti nello studio sono stati cinque: Palermo, Napoli, Roma, Milano, Brescia per un totale di 70 pazienti arruolate.

La vaccinazione è stata effettuata in 3 dosi, rispettivamente al giorno 1, al mese 2 e al mese 6, segnalando scrupolosamente l'eventuale comparsa di eventi avversi. I controlli sono stati effettuati seguendo un calendario preciso: al primo giorno, al terzo mese (ossia un mese dopo la somministrazione della seconda dose di vaccino), al settimo mese (ossia un mese dopo la somministrazione della terza dose di vaccino), ed al 12°, 18°, 24°, 30°, 36° e 48° mese mediante valutazioni cliniche e di laboratorio. La durata media del follow-up è stata di 3 anni. L'analisi combinata dell'incidenza di CIN 2/3 o AIS HPV 16/18 correlati è stato utilizzato come endpoint primario di efficacia. Al fine di ottenere una analisi precisa la popolazione di pazienti è stata suddivisa in tre gruppi (tab.1):

- **per-protocol efficacy population:** include pazienti che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino entro 1 anno dall'arruolamento, in assenza di deviazioni maggiori dal protocollo, sieronegative e PCR-negative nei confronti dei 4 tipi virali del vaccino prima della dose 1 e fino ad un mese dopo la dose 3, cioè al settimo mese;
- **unrestricted efficacy population:** include pazienti sieronegative e PCR-negative nei confronti dei 4 tipi virali del vaccino prima della dose 1 anche in presenza di deviazioni maggiori dal protocollo;
- **intention-to-treat efficacy population:** include pazienti sieropositive nei confronti dei 4 tipi virali del vaccino o comunque affette da lesioni precancerose prima della vaccinazione anche in presenza di deviazioni maggiori dal protocollo.

RISULTATI

Su una popolazione di 20583 donne, 17129 sono rientrate nella "per-protocol population"; di queste 8579 hanno ricevuto il vaccino, 8550 il placebo. Le partecipanti sono state seguite per tre anni dalla somministrazione della prima dose di vaccino. Nel gruppo placebo 85 donne hanno sviluppato sieropositività verso HPV 16/18 con CIN2/3 o AIS, mentre soltanto 1 caso di positività per HPV-16 correlato a CIN3 è stato riscontrato tra le donne vaccinate. Quindi con il 99% di efficacia (95% CI) si può affermare la validità del vaccino nell'impedire l'insorgenza di lesioni CIN2/3 o AIS HPV16/18 correlate (Tabella 2) (9).

L'analisi secondaria dell'efficacia del vaccino si è basata sullo studio della popolazione "unrestricted" che comprende le donne con possibile positività per HPV 16/18, CIN 2/3 o AIS nei controlli successivi al primo e le donne che hanno violato il protocollo. In questo gruppo è stata riscontrata un'efficacia del 98% (95% CI) nel prevenire l'insorgenza di CIN 2/3 HPV 16/18 correlati. Sia in questo gruppo sia nella "per-protocol population" l'efficacia preventiva nei confronti del AIS è stata 100%. Inoltre nella unrestricted population rispetto alla "per-protocol population" sono stati riscontrati 36 nuovi casi tra le donne a cui è stato somministrato il placebo e soltanto due nuovi casi tra le donne che hanno avuto il vaccino. Ciò suggerisce come un'adeguata risposta anticorpale possa svilupparsi comunque nelle donne che non hanno completato l'iter di vaccinazione con l'assunzione di tutte e tre le dosi.

Un'ulteriore analisi secondaria di efficacia realizzata sulla intention-to-treat efficacy population (ITT), ha dimostrato come l'efficacia protettiva del vaccino nei confronti delle lesioni CIN 2/3 o AIS (sia HPV 6/11/16/18 correlate sia quelle dovute ad altri tipi di HPV) sia pari al 44% (CI 95%). Nelle pazienti vaccinate ma non in quelle che hanno ricevuto il placebo l'incidenza delle lesioni HPV correlate è stata costantemente più bassa nell'arco dei 36 mesi di follow-up. Inoltre nel gruppo vaccino è stata documentata una riduzione di CIN 2/3 o AIS pari al 18% rispetto al gruppo placebo, confermando il ruolo protettivo del vaccino nei confronti delle lesioni HPV correlate.

Per quanto concerne la sicurezza del vaccino i dati preliminari su 5345 donne sieronegative per HPV-6/11/16/18 hanno mostrato che l'87% circa tra i destinatari del vaccino ha manifestato eventi avversi non seri

Tabella 1 Popolazioni studiate

Analisi dell'efficacia profilattica sotto condizioni ottimali Analisi primaria	Popolazione Per protocollo • Soggetti che hanno assunto tutte e tre le dosi entro 12 mesi • Sieronegativi e HPV-DNA negativi (PCR) al giorno 1 ai tipi HPV 16 o18 • Rimasti PCR negativi agli stessi tipi vaccinali fino ad 1 mese dopo 3 dosi • No violazioni maggiori del protocollo
Analisi dell'efficacia profilattica in condizioni di variabilità intervallo di dosi Analisi supplementare	Popolazione sensibile non ristretta • Sieronegativi e HPV-DNA negativi (PCR) al giorno 1 ai tipi HPV 16 o18 • Includere anche se presenti violazioni del protocollo
Analisi dell'effetto sulla popolazione per tutti i soggetti vaccinati (soggetti potevano essere POSITIVI per HPV-DNA tipi vaccinali o avere anticorpi HPV per i tipi vaccinali) Analisi supplementare	Popolazione generale Intention To Treat • Soggetti inclusi anche se presenti infezione o malattia associata ad HPV 16 o 18 (esempio CIN, VIN o VaIN) • Includere anche se presenti violazioni del protocollo

nel sito di iniezione contro il 77% del gruppo placebo, ed il sintomo maggiormente rappresentato è stato il dolore; anche l'eritema, il gonfiore ed il prurito si sono presentati più frequentemente nel gruppo che ha effettuato il vaccino rispetto al gruppo placebo.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio hanno dimostrato come il vaccino quadrivalente anti-HPV sia realmente efficace nell'impedire l'insorgenza di CIN2/3 o AIS HPV-16/18 correlate, dimostrando quindi un'efficacia profilattica contro il cancro cervicale HPV-16/18 correlato. In particolare il vaccino si è mostrato protettivo nei confronti delle singole lesioni cervicali CIN 2, CIN 3 con un'efficacia del 99% (CI 95%); l'efficacia protettiva sale al 100 % nei confronti di AIS.

Sebbene i test di screening e i trattamenti chirurgici preventivi abbiano ridotto l'incidenza del cancro della cervice, l'incidenza dell' adenocarcinoma in situ e delle lesione cervicali è in aumento. Va chiarito, dunque, come vaccinazione e screening non siano in alcun modo interventi alternativi, ma debbano trovare un'adeguata integrazione a vantaggio della salute della popolazione femminile. Vaccinazione e screening sono pertanto da considerarsi complementari (10) .

Vi sarebbe la possibilità, inoltre, che gli anticorpi diretti verso le proteine di superficie dei tipi contenuti nel vaccino conferiscano protezione anche contro tipi di HPV correlati ai primi, cioè filogeneticamente simili.

E' infatti importante ricordare che circa il 21% delle infezioni incidenti é causato da infezioni multiple, che i soggetti infettati con HPV 18 hanno un rischio 11-18 volte maggiore di essere infettati con HPV 31, 39,45, e che i soggetti infettati con HPV 16 o 18 hanno un rischio 5-7 volte maggiore di essere infettati con HPV 58 (11).

Per quanto riguarda l'età più idonea alla vaccinazione, uno studio clinico identificato come Protocollo 016, ha confrontato l'immunogenicità del vaccino quadrivalente nelle ragazze dai 10 ai 15 anni d'età con quella delle donne dai 16 ai 23 anni. Nel gruppo vaccino, dal 99,1 al 100% dei soggetti sono divenuti sieropositivi contro tutti i sierotipi contenuti nel vaccino un mese dopo la dose 3. I livelli di anticorpi anti-HPV erano significativamente maggiori nei soggetti di 12 anni o meno rispetto ai soggetti di età superiore a 12 anni.

Inoltre, l'età media dei primi rapporti sessuali è in diminuzione (12) ed in Europa essa è rappresentata dai 17 anni d'età. Bisogna pertanto considerare i 12 anni come l'età migliore per approntare un piano di vaccinazione.

D'altra parte occorre sottolineare che le donne al di sopra dei 26 anni di età continuano ad essere a rischio di infezione da HPV: il 35% di tutti i nuovi casi di condilomi genitali si verificano proprio nelle donne dopo i 24 anni, pertanto anche questa fascia d'età è meritevole di attenzione. A tal proposito Luna J. et Al. nel corso della International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop hanno presentato i risultati parziali del protocollo di studio 019, riportando nelle don-

Tabella 2 Analisi primaria di efficacia nei confronti di CIN 2/3 ed AIS HPV 16/18 correlati, Lancet 2007.

	Vaccino (N=10291)			Placebo (N=10292)			Efficacia (95%CI)
	n	Cases	Rate*	n	Cases	Rate*	
Per-protocol population							
HPV16/18-related CIN2/3 or AIS	8579	1	<0.1	8550	85	0.4	99% (93 to 100)
By lesion type							
CIN2	8579	0	0	8550	56	0.3	100% (93 to100)
CIN3	8579	1	<0.1	8550	51	0.2	98% (89 to 100)
AIS	8579	0	0	8550	7	<0.1	100% (31 to100)
By HPV type							
HPV16-related	7455	1	<0.1	7265	73	0.4	99% (92 to 100)
HPV18-related	7450	0	0	7381	18	0.1	100% (78 to100)
Unrestricted susceptible population							
HPV16/18-related CIN2/3 or AIS	9729	3	<0.1	9737	121	0.4	98% (93 to 100)
By lesion type							
CIN2	9729	1	<0.01	9737	77	0.3	99% (93 to 100)
CIN3	9729	2	<0.01	9737	75	0.3	97% (90 to 100)
AIS	9729	0	0	9737	10	<0.1	100% (55 to100)
By HPV type							
HPV16-related	8502	3	<0.1	8497	103	0.4	97% (91 to 99)
HPV18-related	8383	0	0	8410	25	0.1	100% (84 to100)
ITT population							
HPV16/18-related CIN2/3 or AIS	10291	142	0.5	10292	255	0.9	44% (31 to 55)
By lesion type							
CIN2	10291	82	0.3	10292	163	0.5	50% (34 to 62)
CIN3	10291	99	0.3	10292	162	0.5	39% (21 to 53)
AIS	10291	6	<0.1	10292	13	<0.1	54% (30 to 86)
By HPV type							
HPV16-related	10291	134	0.5	10292	232	0.8	42% (28 to 54)
HPV18-related	10291	8	<0.1	10292	42	0.2	81% (59 to 92)

ne di età compresa tra 24 e 45 anni una efficacia protettiva del vaccino del 91% nei confronti di nuove infezioni da Hpv 6-11-16-18 e lesioni ad esse correlate (13).

CONCLUSIONI

I vaccini profilattici anti-HPV sono ben tollerati, immunogeni ed efficaci sulle infezioni genitali da HPV e sulle lesioni ad esse correlate. La strategia più efficace di prevenzione primaria del cancro cervicale è quella di assicurare un elevato livello di partecipazione ai programmi di vaccinazione.

I risultati di questo studio a 3 anni dalla somministrazione del vaccino, hanno mostrato come il vaccino quadrivalente anti-HPV sia realmente efficace nell'impedire la formazione di CIN2/3 o AIS HPV-16/18

correlate, quindi dimostrando un'efficacia profilattica contro il cancro cervicale HPV-16/18 correlato che rappresenta il 70% dei casi di cancro cervicale.

I dati ottenuti indicano una efficacia del 99% verso l' insorgenza di CIN2 e CIN 3, anticamera del carcinoma della cervice uterina, tale valore raggiunge il 100% per l'AIS.

Si pone a questo punto il problema di come utilizzare il vaccino nelle donne già sessualmente attive in aggiunta alle strategie nelle pre-adolescenti. La questione diventa in questo campo di carattere organizzativo e riguarda le modalità di contatto e di accesso della popolazione adulta per un programma di immunizzazione che raggiunga la grande maggioranza della fascia di età prescelta. Dal momento che i programmi di screening iniziano all'età di 25 anni, si potrebbe utilizzare tale accesso per proporre in modo sistematico anche la vaccinazione contro l'HPV.

BIBLIOGRAFIA

1. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Proof of Principle Study Investigators: a controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645
2. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 101
3. Ferlay L, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CanceBase. N.5, Version 2.0. Lyon: IARC Press 2004
4. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* (24) Sep 1999; 83(6): 870-3
5. Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *Off J Eur Union* 2003; L327: 34-8
6. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES). Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique. Actualisation. Paris: Andem 2002
7. Ronco G et al. Prevalence of Human Papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 297-305
8. Einstein MH, Goldberg GL. Human papillomavirus and cervical neoplasia. *Cancer Invest* 2002; 20: 1080-85
9. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *The Lancet* 2007 Jun 2; 369(9576): 1861-8
10. Monsonego J. Prévention du cancer du col utérin: enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Ginécob Obstét Fertil* 2006; 34: 189-201
11. Mendez F et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis* 2005; 192: 1158-65
12. Bozon M. At what age do women and men have their first sexual intercourse? World comparisons and recent trends. *Popul Soc (Paris)* 2003; 391: 1-4
13. Luna J et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (GARDASIL®) in women aged 24-45. International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. 3-9 November 2007. Beijing, China