

di Carlo Maria Stigliano Direttore U.O. Ginecologia preventiva dell'Asl 2 - Castrovillari (CS)

Vaccino quadrivalente antipapillomavirus umano Come interpretare i dati di efficacia profilattica

■ La disponibilità di un vaccino specifico per l'HPV ha aperto la strada a una possibile prevenzione primaria del carcinoma della cervice, da affiancare alle attuali politiche di screening. Alla luce del rilevante background scientifico degli studi pubblicati sul nuovo vaccino quadrivalente, con dati di follow-up fino a cinque anni dall'inizio della vaccinazione, è ora di crescente interesse per il ginecologo poter interpretare e tradurre nella pratica clinica i dati raccolti

Il vaccino quadrivalente, come emerso dai dati di letteratura, si è dimostrato un'efficace profilassi nella popolazione analizzata negli studi clinici per le lesioni a rischio o anche più gravi del collo dell'utero e di altre lesioni precancerose genitali o per i condilomi, con risultati fino al 100% di efficacia nella popolazione secondo protocollo (PP) (1,2,3).

Il rilevante background scientifico degli studi pubblicati favorisce questa interpretazione in quanto la popolazione arruolata e poi analizzata negli studi è realmente assimilabile alla popolazione generale di giovani donne.

Tutta la popolazione arruolata è stata analizzata con diversi approcci analitici, per offrire più chiavi di lettura ai dati relativi alla nuova vaccinazione antipapillomavirus.

Sono da considerare il razionale profilattico (e non terapeutico) di questo vaccino, la prevalenza dei tipi di HPV vaccinali nella popolazione generale e la storia naturale delle conseguenze della persistenza infettiva.

In primis quindi deve essere assolutamente dimostrata – come richiesto dagli organismi di controllo – l'efficacia profilattica, nei confronti di *endpoint* di inequivocabile valore per la patologia neoplastica del collo dell'utero. Non meno importante è valutare l'efficacia preventiva in situazioni meno "controllate" di quanto avviene in uno studio clinico; quindi con soggetti che non seguano sempre con regolarità i controlli ginecologici suggeriti o che non rispettino perfettamente le modalità, sia come numero di dosi sia come intervallo consigliato nell'assumere le dosi di vaccino. La popolazione che è stata arruolata negli studi clinici sul Gardasil non è stata esclusa dalla partecipazione ai trial sulla base di uno screening prevaccinale (sierologia e/o DNA-positività). Analizzare tutte le donne arruolate, indi-

pendentemente dalla positività o meno (sierologica e/o a DNA virale) da tipi vaccinali o addirittura da altri tipi virali di HPV, significa valutare quale impatto ci si può attendere, iniziando la pratica della vaccinazione oggi, ossia nell'attuale situazione di circolazione dell'HPV, di infezioni e/o malattie già presenti nelle fasce di età oggetto della vaccinazione, suggerendo un possibile trend di effetto nella popolazione negli anni a venire. La domanda di come trasferire nell'attività pratica del ginecologo i risultati dello studio clinico controllato e randomizzato e di cosa possiamo attenderci da tale applicazione nel futuro, è appunto "questione quotidiana".

I dati nella "real life"

Il vaccino quadrivalente è stato



L'Emea, e quindi l'Agenzia Italiana del Farmaco, hanno recentemente autorizzato un vaccino quadrivalente che previene le lesioni causate da HPV 16, 18, 6 e 11, questi ultimi due responsabili del 90% circa dei condilomi genitali. Inoltre, è in corso di valutazione un vaccino bivalente per la prevenzione delle lesioni causate da HPV 16 e 18.

In questo contesto il ministero della Salute ha recentemente approvato – primo in Europa – un piano per la vaccinazione pubblica contro il virus HPV in una prospettiva di prevenzione diffusa del cervicocarcinoma.

L'Aifa, con Determinazione 28 febbraio 2007 (G.U. n. 52 del 3 marzo 2007), ha deliberato il regime di rimborsabilità e il prezzo di vendita del vaccino anti-HPV Gardasil®. Il vaccino è stato classificato in classe H-RR e ne è stata prevista la dispensazione attraverso il Ssn e la gratuità per le bambine nel corso del dodicesimo anno di vita.

autorizzato per la prevenzione della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18 e tali indicazioni sono state date proprio sulla base dei dati di efficacia in donne di età compresa tra i 16 e 26 anni.

Il ginecologo che tratta quotidianamente donne in questa fascia di età sa che in questa popolazione troverà sia donne non sessualmente attive, sia giovani donne che hanno già iniziato l'attività sessuale.

In Italia l'età media del primo rapporto nella popolazione femminile è di 17,9 anni solo 4 gio-

vani donne (1/5) hanno il primo rapporto in età inferiore ai 16 anni (5). Dai dati di letteratura, a seguito dell'inizio dell'attività sessuale si riscontra positività al Dna dell'HpV nel corso dei successivi 48 mesi (4 anni!) nel 50-60% di giovani donne di 18-20 anni circa (6). Inoltre, nella nostra pratica clinica quotidianamente incontriamo una popolazione di pazienti non sempre "complianti" in maniera rigorosa con le nostre prescrizioni, soprattutto nel caso di terapie di lunga durata o di controlli/pratiche mediche che debbano essere ripetute a distanza di tempo. Nella realtà potremmo incontrare donne che necessitano di una flessibilità sul regime vaccinale o che non rispettano gli intervalli tra le dosi da noi prescritti, oppure non eseguono i controlli regolari consigliati dal ginecologo curante.

Già nel riassunto delle caratteristiche del prodotto troviamo un aiuto per una certa flessibilità di applicazione, in quanto la seconda dose può essere somministrata almeno 1 mese dopo la prima, e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda, e comunque tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno.

Ma disponiamo di dati rigorosi che ci dicano cosa avviene somministrando il vaccino a questa popolazione non così ideale come quella di uno studio clinico che segue scrupolosamente un protocollo?

Nell'analisi dei risultati degli studi clinici relativi al vaccino l'analisi dedicata alla popolazione "sensibile ma non ristretta" è quella che simula maggiormente questa popolazione "reale" di giovani donne sessualmente attive. Sono infatti giovani donne sessualmente attive, non ancora venute a contatto con i tipi di HPV contenuti nel vaccino, ma solo entro 1 mese dalla prima dose, che potevano anche non avere assunto tutte le dosi di vaccino ed effettuato violazioni delle "regole" del protocollo (vedi Tabella 1).

I risultati ottenuti in tale popolazione sono quindi quelli che maggiormente si avvicinano alla pratica quotidiana del ginecologo.

La popolazione generale

Un ulteriore interrogativo riguarda l'impatto conseguente all'applicazione di una metodica di prevenzione primaria quale un vaccino per la prevenzione di lesioni/patologie che si sviluppano in tempi più o meno lunghi a seconda della lesione: (brevi per i condilomi genitali o le lesioni cervicali iniziali quali una CIN1; medi per lesioni re-

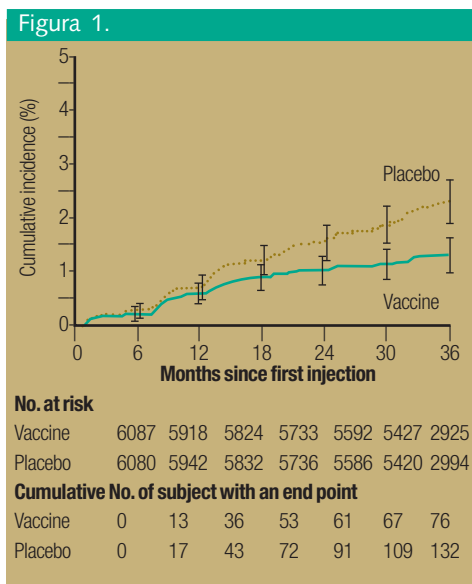
almente a rischio e più lunghi per il cancro del collo dell'utero, o anche vulvare francamente invasivo) su una popolazione in cui il virus circola con una certa prevalenza.

Per rispondere a tale interrogativo, sulla scorta della storia naturale di tali patologie, bisognerà sicuramente attendere una copertura elevata della popolazione nonché un congruo numero di anni. Tuttavia, la letteratura e la ricerca ci possono suggerire delle preliminari risposte. Stime fatte da organismi internazionali quale lo Iarc (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) verosimilmente ipotizzano una riduzione complessiva delle patologie da Hpv da tipi ad alto rischio oncogeno inseriti nel vaccino, quale quella illustrata nella *Figura 4*. Applicando tale percentuale di riduzione ai dati epidemiologici attualmente presenti in Italia, possiamo ipotizzare nel tempo una riduzione dei casi di cancro del collo dell'utero di circa 2.500 casi sui 3.500 stimati dalle statistiche nazionali (Airt), 8.400 casi di CIN 2/3 rispetto ai 14.700 casi stimati dal GISCI (7), 11.330 LSIL rispetto alle 47.000 stimate e così via. Questa stima considera la parte relativa alla sola prevenzione primaria; integrando le due metodiche preventive (primaria, cioè il vaccino, e la secondaria, lo screening mediante Pap test) le stime di riduzione saranno ancora maggiori e soprattutto si evidenzieranno in tempi più brevi (8,9).

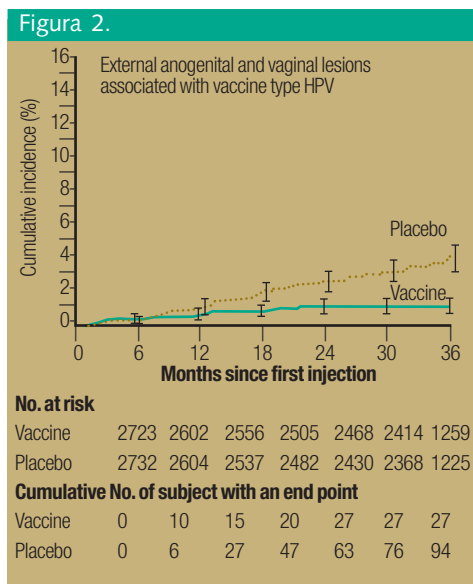
Inoltre, alcune analisi particolari eseguite nei già citati studi clinici con il vaccino quadrivalente, riferendosi alla popolazione chiamata ITT (Intention To Treat) possono suggerirci come evolverà nel tempo un tale impatto.

Tale popolazione è pari al 100% delle donne arruolate, non "screenate" prima di eseguire la vaccinazione. È composta quindi da donne libere da infezione (naive), ma anche da giovani donne già positive, a livello basale, per i tipi di Hpv vaccinali o addirittura con lesioni in atto. Le donne già positive non possono essere considerate tuttavia del tutto "sensibili" all'azione di un vaccino preventivo (e non terapeutico), per le caratteristiche intrinseche del meccanismo d'azione profilattico del vaccino stesso.

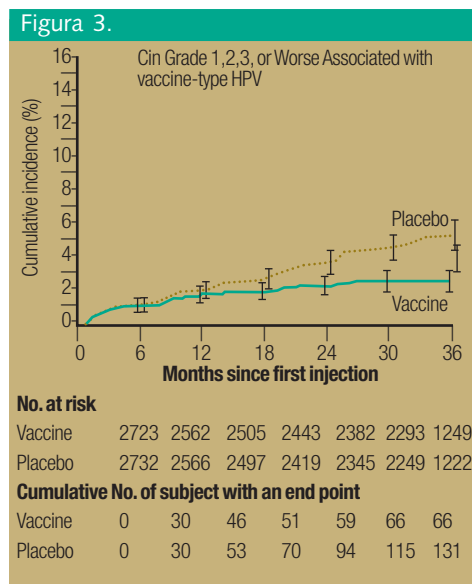
Tale analisi quindi più che dare una valutazione di "efficacia", come generalmente si intende in un studio clinico controllato e randomizzato (acronimo in inglese "RCT"), è funzionale alla valutazione del tipo di impatto che possiamo attenderci, applicando tale metodica preventiva nella popolazione generale, os-



Tempo di sviluppo di lesioni cervicali di alto grado (CIN2/3, AIS) associate a tipi HPV 16,18 popolazione ITT



Tempo di sviluppo di lesioni genitali esterne da tipi HPV 6,11,16,18 popolazione ITT



Tempo di sviluppo di lesioni cervicali (CIN ogni grado) da HPV tipi 6,11,16,18 popolazione ITT

sia nella quale si ha una certa prevalenza di Hpv vaccinali e una certa percentuale di positività e malattia nella popolazione valutata.

Come trasferire nell'attività pratica del ginecologo i risultati dello studio clinico controllato e randomizzato e cosa possiamo attenderci da tale applicazione nel futuro è una "questione quotidiana"

Negli studi citati (20.583 soggetti complessivamente) (3), al basale (ossia nel momento in cui inizio ad applicare la pratica vaccinale) sono state prese in considerazione giovani donne, di cui circa il 10-12% (a seconda dei diversi studi) aveva già lesioni citologiche (SIL) di vario grado e che risultano positive a uno o più tipi vaccinali in analisi nel 20-27% dei casi, con solo lo 0,1-0,2% circa di donne positive a tutti e quattro i tipi vaccinali (1,2,3).

I dati presenti in letteratura sulla prevalenza dell'infezione da HPV in Italia nella popolazione,

riguardano donne di età compresa tra 17 e 70 anni, con una prevalenza del 7-16% (10-14). Nelle donne con diagnosi di citologia anormale la prevalenza di Hpv sale invece al 35% (15) per arrivare al 96% in caso di diagnosi di displasia severa o oltre (CIN2+) (16).

Considerando che la popolazione studiata nei trial clinici del vaccino quadrivalente ha eseguito non solo i test per la valutazione del DNA virale ma anche indagini sierologiche al livello iniziale per definire una positività ai tipi vaccinali, possiamo considerare che la prevalenza riscontrata sicuramente non è inferiore a quella di una popolazione italiana di pari età e caratteristiche.

Purtroppo non è possibile comparare la percentuale di lesioni citologiche presente nella popolazione degli studi con analogo popolazione italiana, poiché il programma di screening organizzato per il cancro del collo dell'utero in Italia coinvolge le fasce di età di popolazione femminile dai 25 ai 64 anni, e quindi non ci sono dati nazionali cer-

ti di prevalenza/incidenza delle lesioni citologiche in donne sotto i 25 anni. Analizzando quindi l'effetto nel tempo dell'applicazione di una metodica di prevenzione primaria in una popolazione "generale" di 16-26 anni (vedi *Figura 1* estratta da FUTURE II) a 36 mesi, si evidenzia come gli effetti sull'incidenza di lesioni precancerose (CIN 2/3) da tipi di HPV contenuti nel vaccino si iniziano ad evidenziare in un tempo relativamente breve rispetto alla storia naturale della malattia. La linea relativa ai casi nella popolazione che ha assunto placebo e che ha effettuato regolari controlli citologici ogni 12 mesi continua a sali-

re, mentre la popolazione vaccinata mostra un chiaro appiattimento di tale curva.

Ancora più interessante la curva relativa allo studio FUTURE I sull'efficacia profilattica sulle lesioni genitali esterne (*Figura 2*) o su CIN di ogni grado (*Figura 3*).

Il risultato dell'analisi ITT riporta un'efficacia preventiva nella popolazione generale verso le lesioni genitali esterne (la maggioranza condilomi genitali) del 73% e verso le CIN di ogni grado del 55%.

Come atteso, considerando che i tempi di estrinsecazione delle lesioni condilomatose (e delle CIN 1) sono molto più brevi ri-

Figura 4. Fraction of cervical lesions prevented by HPV 16/18 vaccine in Europe and approximate number prevented per year in Italy (assuming no protection against other types)

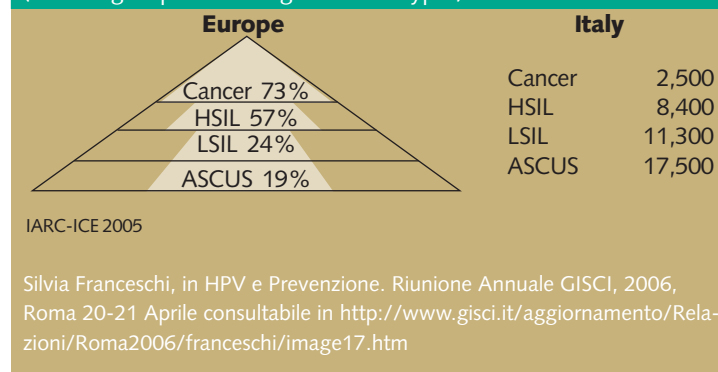


Tabella 1. Risultati degli studi clinici con GARDASIL (1,2,3)

STUDI	Endpoint	Popolazione per Protocollo			Popolazione Sensibile non ristretta		
		Gardasil Casi* (n)	Placebo Casi*(n)	Efficacia (95%IC)	Gardasil Casi* (n)	Placebo Casi*(n)	Efficacia (95%IC)
FUTURE 1	Lesioni genitali esterne (condilomi genitali, VIN e VaIN) e sul carcinoma vulvare e vaginale da tipi 6,11,16,18 di HPV	0 (n=2261)	60 (n=2279)	100% (94-100)	4 (n=2667)	81 (n=2684)	95% (87-99)
FUTURE 1	CIN, AIS e carcinoma cervicale da tipi 6,11,16,18 di HPV	0 (n=2241)	65 (n=2258)	100% (94-100)	2 (n=2667)	89 (n=2684)	98% (92-100)
FUTURE 2	CIN 2/3 o AIS (adenocarcinoma in situ) o carcinoma cervicale invasivo correlato a HPV 16, 18	1** (n=5305)	42 (n=5260)	98% (86-100)	3 (n=5865)	62 (n=5863)	95% (85-99)
Combinata	CIN 2/3, o adenocarcinoma in situ o cancro cervicale, correlate a HPV 16-18	1** (n=8579)	85 (n=8550)	99% (93-100)	3 (n=9729)	121 (n=9737)	98% (93-100)

Follow up medio a tre anni dalla prima dose.

* Definizione di caso: diagnosi consensuale dal panel di patologi della presenza di un evento descritto come end point con HPV - DNA da tipo vaccinale riscontrato in sezione istologica adiacente nella stessa biopsia.

** Il caso presente nel gruppo vaccino (lo stesso dello studio FUTURE II) era relativo ad un soggetto positivo al tipo 52 al basale e successivamente in cinque campioni prelevati sia alla diagnosi che al successivo trattamento (LEEP) e risultato positivo al tipo 16 solo nel campione prelevato al momento della diagnosi ma non in quelli del successivo trattamento

spetto ai tempi di sviluppo di CIN 2/3, assistiamo ad un plaufonamento ancora più evidente e a una "distanza" maggiore tra i punti finali delle curve tra i due gruppi (vaccinate verso non vaccinate). L'analisi ITT di fatto dimostra come i benefici preventivi del vaccino quadrivalente saranno sempre più evidenti con il passare del tempo nella popolazione generale, e non solo nella popolazione degli studi clinici, come anche affermato in alcune "proiezioni" fatte dallo IARC adattate alla situazione italiana (Figura 4).

Conclusioni

La vaccinazione anti-HPV rappresenta, oltre che un'importante occasione di prevenzione individuale, soprattutto una rilevante opportunità per l'intera comunità. La possibilità che nel nostro Paese, seppure in un periodo non breve, vi sia una drastica riduzione dei casi di cervico-carcinoma derivante dalla campagna di vaccinazione e dal prosieguo dello screening mediante Pap-test costituisce sicuramente un obiettivo rilevante per la nostra

ginecologia. È tuttavia importante sottolineare che l'uso di un vaccino specifico consente di ridimensionare anche l'incidenza di patologie conseguenti a lesioni sia di basso che di alto grado a carico della cervice uterina. Ciò porterà grandi benefici innanzitutto alle donne sia in termini di morbilità che di disagio personale e sociale, ma anche un grande risparmio di risorse finanziarie per il Servizio sanitario, considerati i costi dei numerosi trattamenti per queste patologie. L'efficacia del vaccino, anche nei confronti della condilomatosi genitale, è un altro elemento rilevante di farmaco-economia che consentirà in futuro di destinare le notevoli risorse economiche oggi indirizzate al trattamento di questa pur benigna patologia ad altri importanti aspetti organizzativi e clinici nell'ambito della ostetricia e ginecologia. L'eventuale estensione della vaccinazione anche a fasce di età superiori a quella delle dodicenni di oggi costituisce elemento di discussione: gli studi effettuati e quelli in corso sembrano avvalorare la tesi se-

condo cui anche quote di popolazione già sessualmente attive potrebbero giovare della vaccinazione, considerando l'elevata probabilità che l'eventuale pregressa infezione non riguardi tutti i tipi di HPV verso i quali il vaccino è attivo: ciò comporterebbe comunque una riduzione importante del rischio di malattia senza peraltro produrre alterazioni delle capacità di risposta immunitaria. È dunque questa la sfida che il ginecologo "pratico" deve affrontare già oggi: accrescere la sensibilità della popolazione femminile nei confronti della prevenzione del cervico-carcinoma con il duplice obiettivo, da un lato, evitare che un'incontrollata diffusione di informazioni sulle opportunità offerte dal vaccino contro l'HPV porti ad una riduzione dell'adesione allo screening con il Pap test (elemento irrinunciabile ancora per decenni della prevenzione), dall'altro, favorire l'informazione corretta e completa sul vaccino che rappresenta il più efficace strumento di prevenzione primaria nei confronti di una severa malattia come il cervico-carcinoma. In tale contesto, l'approccio al vaccino può rappresentare anche un'eccellente opportunità per promuovere tra gli adolescenti una cultura della prevenzione contro le malattie sessualmente trasmesse.

Per saperne di più

1. Garland S, Sattler C, Barr E, Koutsky LA et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Disease. NEJM 2007;356:1928-43
2. Future II study group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesion. New England Journal of Medicine 2007;356:1915-27
3. Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particles 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;369:1861-8
4. Censis. I comportamenti sessuali degli italiani: falsi miti e nuove normalità. Fondazione Censis 2000; pag 1-15
5. Indagine SIP. Rapporto annuale sulle abitudini sessuali degli adolescenti, 2006
6. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP et al. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003; 157:218-226
7. Silvia Franceschi in HPV e Prevenzione per Riunione Annuale GISCI, Roma 20-21 aprile 2006, consultabile in <http://www.gisci.it/aggiornamento/Relazioni/Roma2006/franceschi/image16.htm>.
8. Elbasha EH et al. Emergine Infect Dis 2007 ; Volume 13, Number 1,1-14
9. Barnabas RV et al. PLoS Med 2006; 3(e138): 624-632
10. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Sniijders JFP, Gillio-Tos A, Meijer CJLM, Merletti F, Franceschi S. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. European Journal of Cancer ANNO ? 41:297-305
11. De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Manca N. Detection and genotyping of Human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. J Med Virol 2005;75:588-592
12. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF, Pasciocco G, Cusimano ER, Sirito R, Gustavino CA. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population. BMC Infectious diseases 2005;5:77
13. Salfa MC, Bocci C, Lillo F, Brunini de Sousa SM, Barbero M, Stayton C, Suligoi B. Epidemiologia dell'infezione cervico-vaginale da Human Papillomavirus (HPV) in donne afferenti ad un programma organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma. Abstract accettato alla IX Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica - Parma 13-15 ottobre 2005
14. Verteramo R, Pierangeli A, Calzolari E et al. Direct Sequencing of HPV DNA detected in gynecologic outpatients in Rome, Italy. Microbes and Infection 2006 (in corso di stampa)
15. Rassa M, Bertoloni G, Mengoli C, Peron A, Benedetti P, Palù G. HPV genotype prevalence in cervical specimens with abnormal cytology: a report from north-east Italy. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2005; 37(6-7): 476-81
16. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S et al. Triage with Human Papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. Cancer 2005; 105:2-7

Falle ascoltare il suo bambino.

Con **AngelSounds** la mamma ascolta il battito cardiaco del suo bambino e ritrova la serenità.



AngelSounds, già dalla dodicesima settimana, permette di ascoltare e tenere sotto controllo il battito cardiaco e i movimenti del feto.

Prodotto da un'azienda specializzata in doppler professionali, **AngelSounds** è in grado di sfruttare l'effetto **Doppler** anche a intensità estremamente bassa. Questa sofisticata tecnologia

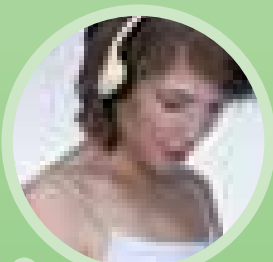
permette di ascoltare in maniera inconfondibile il battito del cuore del bambino, che i genitori potranno registrare e riascoltare anche dopo la sua nascita.

AngelSounds è uno strumento facile da usare e sicuro: è certificato in conformità con tutte le norme europee vigenti.

www.angelsounds.it

prezzo al pubblico 82 euro

CONVENZIONI SPECIALI PER MEDICI ED OSTETRICHE



1. **INDOSSARE LE CUFFIETTE**



2. **APPLICARE IL GEL E MUOVERE LENTAMENTE ANGELSOUNDS FINO A SENTIRE IL BATTITO CARDIACO DEL BAMBINO**



DISPONIBILE ANCHE VERDE

Per informazioni e ordini

800020055

BATTERIA E GEL INCLUSI NELLA CONFEZIONE 2 ANNI DI GARANZIA

TEL. 0549 941496 - FAX 0549 976456

DISTRIBUITO DA HSD S.R.L. VIA C. CANTÙ, 149 - 47891 DOGANA (RSM)