
La vaccinazione come prevenzione primaria delle patologie correlate all'infezione da HPV



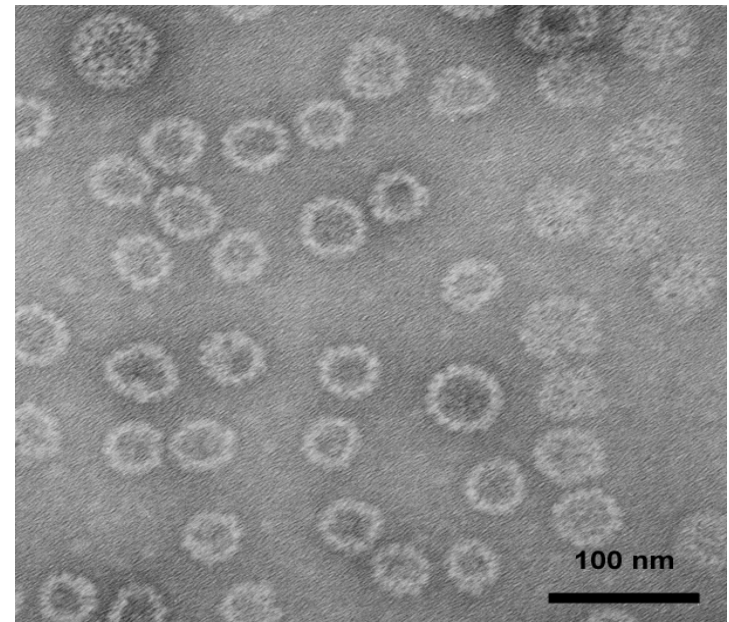
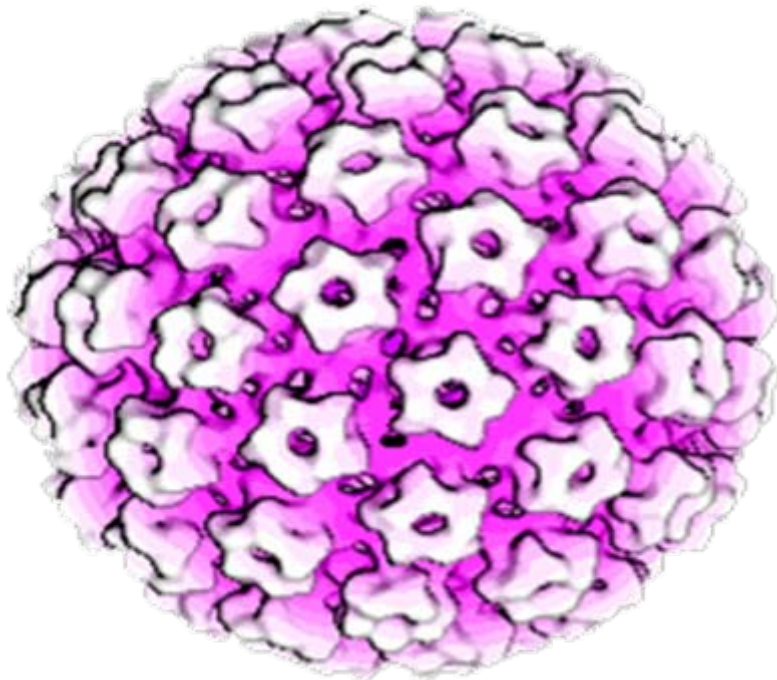
Marta Ciofi degli Atti
Reparto Epidemiologia delle Malattie
Infettive/CNESP
Istituto Superiore di Sanità

Composizione vaccini HPV

particelle simil-virali (“Virus-like Particles”, o VLP)

+

Adiuvanti



Vaccini preventivi contro l'HPV

- **Gardasil (Merck)**
 - Quadrivalente (16/18/6/11)
 - Via i.m. in 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)
 - Adjuvante: alluminio
 - Autorizzato per l'uso (FDA, EMEA)
- **Cervarix (GlaxoSmithKline)**
 - Bivalente (tipi 16/18)
 - Via i.m. in 3 dosi (0, 1 e 6 mesi)
 - Adjuvante AS04 ($\text{Al}(\text{OH})_3$ + + MPL[®])
 - Richiesta di autorizzazione in corso

GARDASIL: INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Prevenzione:

1. della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3) e del carcinoma del collo dell'utero HPV 6, 11, 16 e 18 correlati.
2. delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) HPV 6, 11, 16 e 18 correlati.
3. delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) HPV 6, 11, 16 e 18 correlati.

4.1 Indicazioni terapeutiche

- L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.
- L'efficacia protettiva non è stata valutata nei maschi

Summary of Clinical Data:

Table 1: Clinical studies

Study Number	Vaccine HPV type	Phase	Total sample size (Gardasil™ plus placebo)	Geographic Distribution of Study Populations
001	11	1	140	North America
002	16	1	109	North America
004	16	1	480	North America
005	16	2*	2409	North America
006	18	1	40	North America
007	6/11/16/18	2*	1106 [^]	North America, Latin America, Europe
013 (011 + 012) (FUTURE I)	6/11/16/18	3*	5455 [#]	North America, Latin America, South America, Europe, Asia, Australia
015 (FUTURE II)	6/11/16/18	3*	12167	North America, South America, Europe, Asia
016	6/11/16/18	2	1529 [^]	North America, Latin America, South America, Europe, Asia, Australia
018	6/11/16/18	2*	939	North America, Latin America, Europe, Asia

* Double-blind, randomized, placebo-controlled studies

[^] Includes subjects randomized to different doses of HPV quadrivalent VLP

[#] Does not include 304 subjects who received HPV monovalent VLP vaccine in a bridging substudy.

Studio FUTURE II

- Popolazione:** 12.167 donne in età 15-26 anni, di cui
- 6.087 vaccinate con Gardasil
- 6.080 placebo (solo adiuvante)
- Criteri di inclusione:** non in gravidanza,
non risultati anomali a precedenti Pap-test
non oltre 4 partner sessuali nel passato
- Durata del follow-up:** 3 anni in media a partire dalla prima dose
- End point primario:** CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ,
carcinoma invasivo HPV 16 o 18 correlati
- Definizione di caso:** diagnosi istologica, DNA HPV 16 o 18 in una o
più di 3 sezioni adiacenti della stessa lesione

Follow-up

All'arruolamento:

- Anamnesi ed esame ginecologico
- Test sierologico per HPV 16/18
- Prelievo ano-genitale per tipizzazione HPV
- Pap test
- Colposcopia dopo triage in caso di Pap test anomalo
- Biopsia in caso di lesione sospetta

Visite di follow-up a 7, 12, 24, 36 e 48 mesi

Valutazione di efficacia

1. Popolazione Per Protocollo (PPE; 87% delle donne partecipanti):

- 3 dosi entro 1 anno dall'arruolamento
- negative per PCR e ricerca anticorpale HPV 16/18 all'arruolamento
- PCR negative fino ad 1 mese dopo la terza dose
- assenza di violazioni maggiori dal protocollo (ad es. terapia immunosoppressiva)
- Efficacia misurata a partire da un mese dopo la terza dose

Valutazione di efficacia

2. Unrestricted susceptible population (95% del totale)

- Somministrazione di almeno 1 dose
- negative per PCR e ricerca anticorpale HPV 16/18 all'arruolamento
- Efficacia misurata a partire da 1 giorno dopo la 1° dose

Valutazione di efficacia

3. Intention to treat population (ITT, tutte le partecipanti)

- Somministrazione di almeno 1 dose di vaccino
- Tutte le donne inizialmente randomizzate
- Efficacia misurata a partire da 1 giorno dopo la 1° dose
- Efficacia valutata anche per le lesioni di alto grado causate da tipi di HPV non contenuti nel vaccino.

EFFICACIA NELLA POPOLAZIONE PPE

Endpoints	Gruppo vaccino (N=6087)		Gruppo Placebo (N= 6080)		Efficacia vaccino	
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	%	(95% CI)
Lesioni associate con HPV 16 o 18	5305	1	5260	42	98	(86-100)
Tipo di lesioni						
CIN 2	5305	0	5260	28	100	(86-100)
CIN 3	5305	1	5260	29	97	(79-100)
Adeno-ca in situ	5305	0	5260	1	100	(< 0-100)
Tipo di HPV						
HPV 16	4559	1	4408	35	97	(84-100)
HPV 18	5055	0	4970	11	100	(61-100)

EFFICACIA NELLA POPOLAZIONE UNRESTRICTED SUSCEPTIBLE POPULATION

Endpoints	Gruppo vaccino (N=6087)		Gruppo Placebo (N=6080)		Efficacia vaccino	
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	%	(95% CI)
Lesioni associate con HPV 16 o 18	5865	3	5863	62	95	(85-99)
Tipo di lesioni						
CIN 2	5865	1	5863	40	97	(85-100)
CIN 3	5865	2	5863	43	95	(82-99)
Adenoca in situ	5865	0	5863	4	100	(< 0-100)
Tipo di HPV						
HPV 16	5054	3	5043	51	94	(82-99)
HPV 18	5602	0	5602	16	100	(74-100)

EFFICACIA NELLA POPOLAZIONE INTENTION TO TREAT

Endpoints	Gruppo vaccino (N=6087)		Gruppo Placebo (N= 6080)		Efficacia vaccino	
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	%	(95% CI)
Lesioni associate con HPV 16 o 18	6087	83	6080	148	44	(26-58)
Tipo di lesioni						
CIN 2	6087	41	6080	96	57	(38-71)
CIN 3	6087	57	6080	104	45	(23-61)
Adenoca in situ	6087	5	6080	7	28	(< 0-82)
Tipo di HPV						
HPV 16	6087	77	6080	132	42	(22-56)
HPV 18	6087	6	6080	29	79	(49-93)

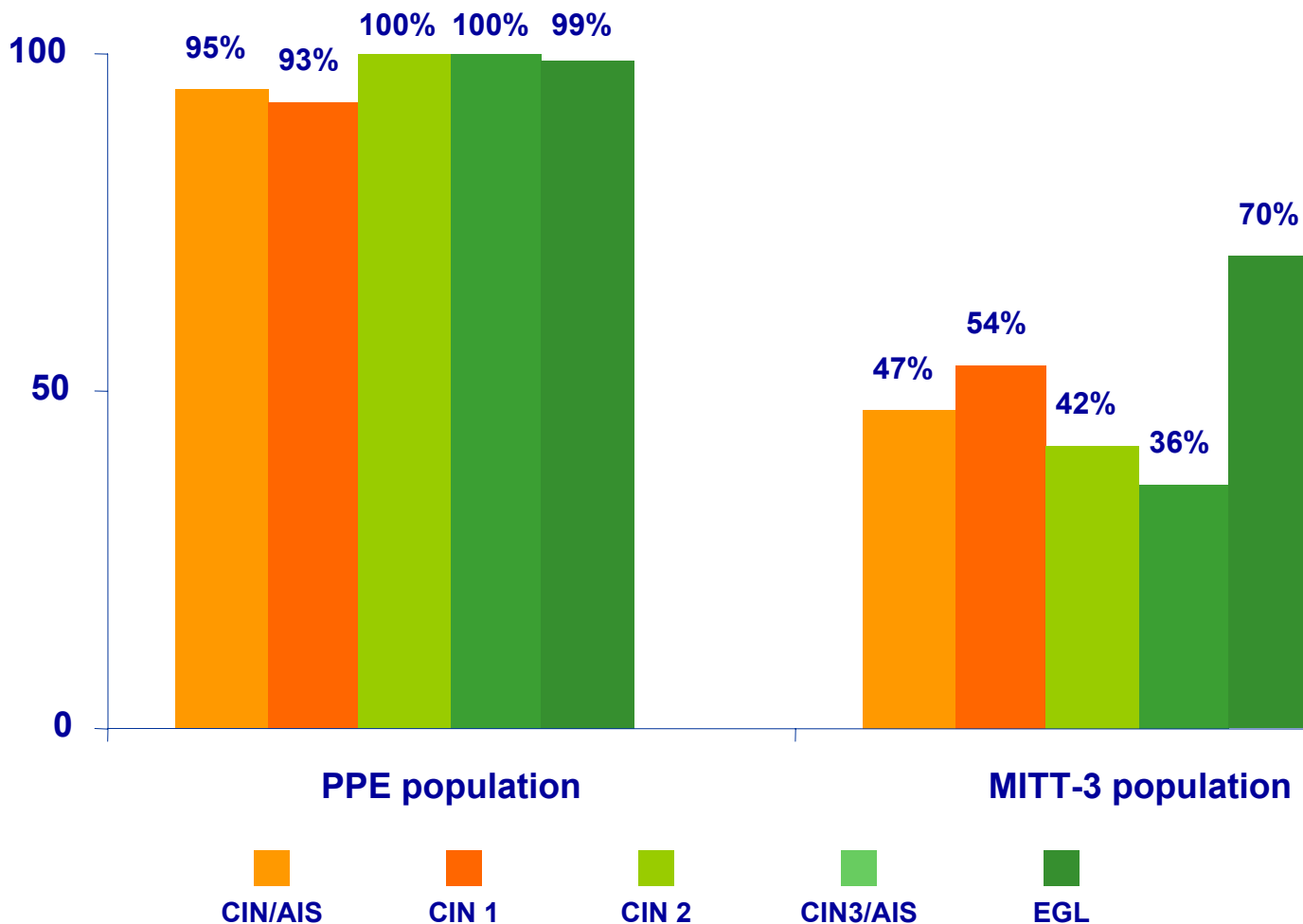
EFFICACIA NELLA POPOLAZIONE INTENTION TO TREAT PER LESIONI ASSOCIATE CON QUALUNQUE TIPO DI HPV

	Gruppo vaccino (N=6087)		Gruppo Placebo (N= 6080)		Efficacia vaccino
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	% (95% CI)
Lesioni associate con con ogni tipo di HPV	6087	219	6080	266	17 (1-31)
Tipo di lesioni					
CIN 2	6087	149	6080	192	22 (3-38)
CIN 3	6087	127	6080	161	21 (< 0-38)
Adenoca in sito	6087	5	6080	8	37 (< 0-84)

Fonte: NEJM; May 2007

EFFICACIA DEL VACCINO HPV QUADRIVALENTE

(analisi combinata su 4 studi N = >20.000)



2 - STUDI DI IMMUNOGENICITÀ

- 12.315 persone di 9-23 anni, di cui
 - **8.915 donne di 18-26 anni** (4.666 vaccinate, 4249 placebo)
 - **2.054 ragazze di 9-17 anni** (1.471 vaccinate, 583 placebo)
 - **1.346 ragazzi di 9-17 anni** (1.071 vaccinati, 275 placebo)

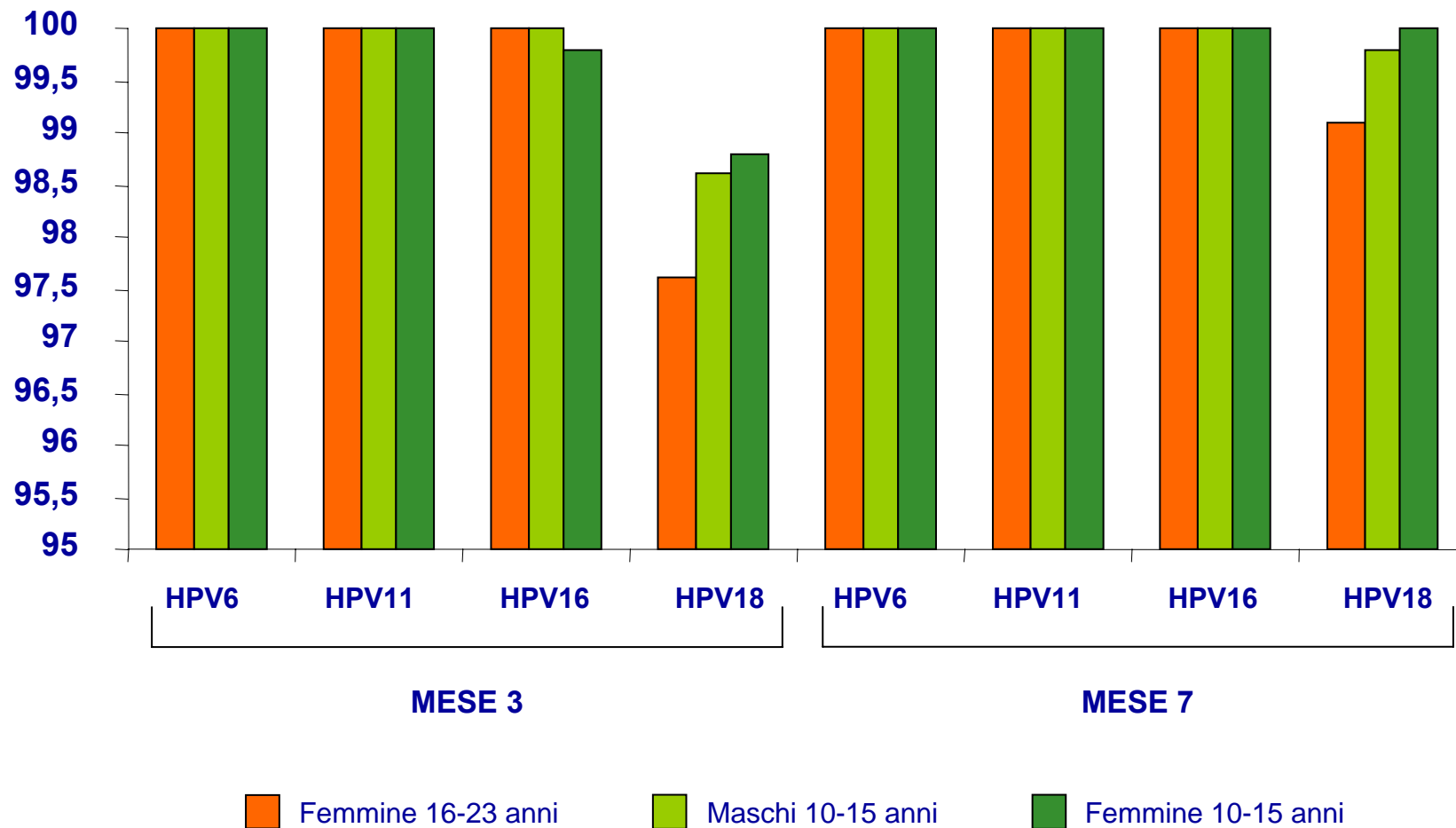
END POINT IMMUNOLOGICI PRIMARI

- Media geometrica di titoli anti HPV 6, 11, 16, 18 un mese dopo la terza dose (7° mese).
- Proporzione di soggetti che hanno sierconvertito a ciascuno dei 4 antigeni un mese dopo la terza dose (7° mese).

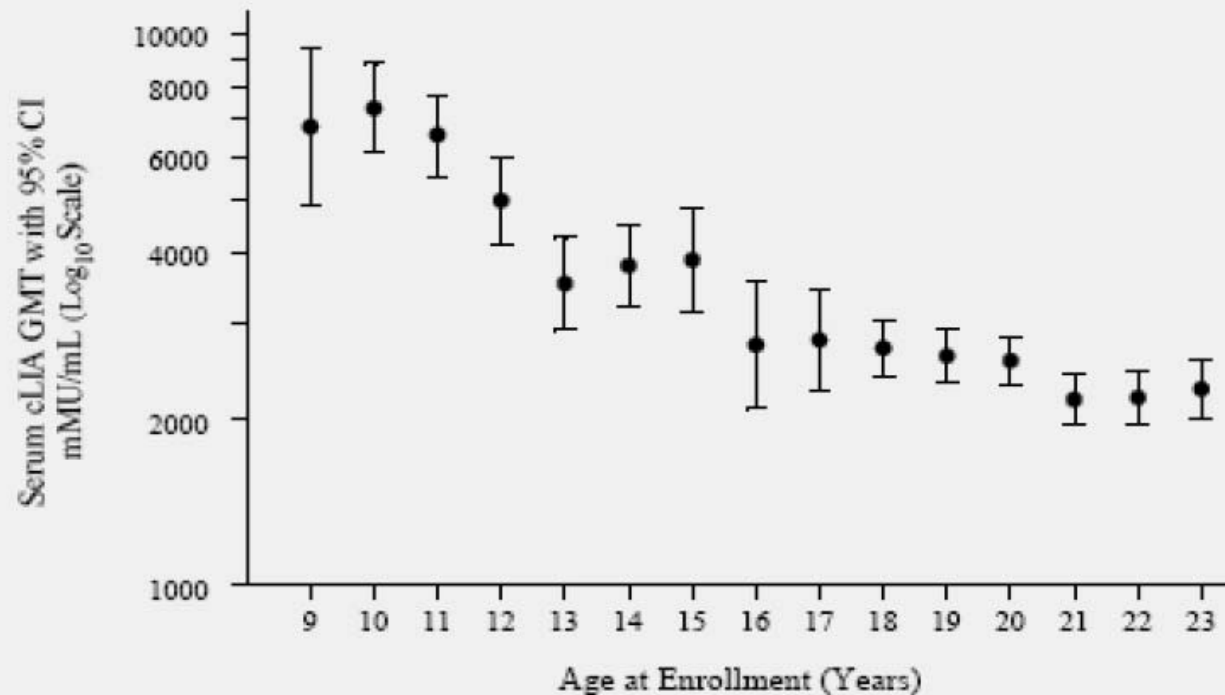
Per i vaccini HPV non è stato ancora identificato un livello minimo anticorpale associato alla protezione.

Cut-off di test validati utilizzato come marker di positività

Percentuale di sieroconversione all'HPV 6, 11, 16, 18 al terzo e al settimo mese dall'arruolamento



Month 7 HPV 16 cLIA Geometric Mean Titers and 95% CI by Age at Enrollment—
 9- to 26-Year-Old Female Recipients of GARDASIL™
 (Per-Protocol Immunogenicity Population)



	Number of Subjects Evaluable (n)														
Age	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
n	67	131	165	142	165	150	109	80	135	423	506	594	550	527	375

HPV = Human papillomavirus; cLIA = Competitive Luminescence immunoassay; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units.

3 – STUDI SUL PROFILO DI SICUREZZA

(11,813 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9,701 placebo)

5 studi clinici, di cui 4 controllati con placebo

6.160 persone vaccinate e 4.064 che avevano ricevuto il placebo

sorveglianza attraverso un diario strutturato nei 14 giorni successivi ad ogni somministrazione

Inoltre: segnalazione di ogni evento clinico rilevante per un periodo di follow-up fino a 4 anni.

FUTURE II. EVENTI AVVERSI

	Vaccino N (%)	Placebo N (%)	Differenza di rischio (95% CI)
Eventi avversi entro 15 giorni			
n. donne vaccinate con ≥ 1 dose	457	454	
n. donne con follow-up completo	448	447	
Soggetti con ≥ 1 evento (%)			
Reazioni locali	378 (84.4)	348 (77.9)	6.5 (1.4-11.7)
Dolore	372 (83.0)	339 (75.8)	7.2 (1.9-12.5)
Eventi avversi sistemici	275 (61.4)	268 (60.0)	1.4 (-5-7.8)
Eventi avversi gravi, tutte le partecipanti			
	6019	6031	
Qualunque evento grave	45 (0.7)	54 (0.9)	-0.1 (-0.5-0.2)
Evento grave al sito di iniezione	3 (<0.1)	2 (<0.1)	0 (-0.1-0.1)
Decesso	7 (0.1)	5 (0.1)	0 (-0.1-0.2)

4.8. EFFETTI INDESIDERATI

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione:

Molto comuni ($\geq 1/10$): piressia; eritema, dolore e gonfiore al sito di iniezione

Comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$): sanguinamento, prurito al sito di iniezione

Alterazioni dell'app. respiratorio, del torace e del mediastino:

Molto raro ($< 1/10.000$): broncospasmo

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$): orticaria

USO IN GRAVIDANZA

- Gravidanze insorte durante gli studi clinici:
 - 1.396 in vaccinate
 - 1.436 nel gruppo placebo

di cui:

- 112 nel gruppo vaccino
- 115 nel gruppo placebo

con concepimento entro 30 giorni da una vaccinazione

incidenza di aborti spontanei, morti intra-uterine e anomalie congenite sovrapponibile nei due gruppi, e coerenti con quanto osservato in giovani donne

ACIP, 2007: se vaccinazione in gravidanza, nessun intervento necessario. Rimandare il completamento del ciclo vaccinale a fine gravidanza

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

- Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico.
- La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero.
- Non vi sono dati circa l'impiego di Gardasil in soggetti con una risposta immunitaria ridotta.
- La durata della protezione conferita non è attualmente nota, è stata osservata un'efficacia protettiva prolungata per 4,5 anni dopo il completamento del ciclo delle 3 dosi.

4.5 INTERAZIONE CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME DI INTERAZIONE

- La somministrazione concomitante con il vaccino dell'epatite B non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. La risposta al vaccino dell'epatite B è stata ridotta con analoghi tassi di sieroprotezione ma ridotte medie geometriche dei titoli anticorpali.
- L'uso di contraccettivi ormonali (il 57% delle donne vaccinate ne faceva uso) non sembra influenzare la risposta immunitaria a Gardasil

Conclusioni sulle evidenze disponibili ad oggi

Sicurezza:

buon profilo di sicurezza a 4 anni su oltre 10.000
soggetti vaccinati

Immunogenicità:

elevata immunogenicità con tassi di siero-conversione
>98% per tutti i tipi di HPV target

Efficacia:

elevata efficacia nel prevenire le infezioni dei genitali
esterni, le VIN2-3 e le CIN 2-3 HPV 16 e 18 correlate,
nelle persone senza evidenza di pregressa infezione

Gap conoscitivi bisognosi di ricerca post-marketing

- **profilo di sicurezza a lungo termine**
- **durata dell'efficacia**
- **pressione selettiva**
- **cross-protezione**
- **co-somministrazione**

RISK MANAGEMENT PLAN

Aspetti sulla sicurezza

Attività di farmacovigilanza proposte

Vaccinazione in gravidanza

Registro delle gravidanze su base volontaria in USA e Francia
Studio post-marketing di sorveglianza della sicurezza:
Studio osservazionale USA
Studio del Registro Nazionale Norvegese

Potenziale pressione selettiva

Parte dello studio del Registro Nazionale Norvegese

Durata dell'efficacia e necessità di un richiamo

Studio del Registro Nazionale Norvegese per valutazione efficacia e immunogenicità a lungo termine.
Studio di coorte sugli adolescenti per valutare immunogenicità ed efficacia dal 16° anno di vita

Sicurezza

Studio di sorveglianza post marketing sulla sicurezza a breve termine (60 giorni dalla vaccinazione) in USA
Studio del Registro Nazionale Norvegese sulla sicurezza a lungo termine
Estensione dello studio sugli adolescenti sulla sicurezza a lungo termine

Strategie di vaccinazione per HPV in USA e EU

- **USA, Agosto 2006: raccomandato per bambine tra 9 e 12 anni, recupero fino a 26 anni**
- **EU, al 15 Aprile 2006: raccomandato per bambine e ragazze in Austria, Francia, Germania.**