

---

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

---



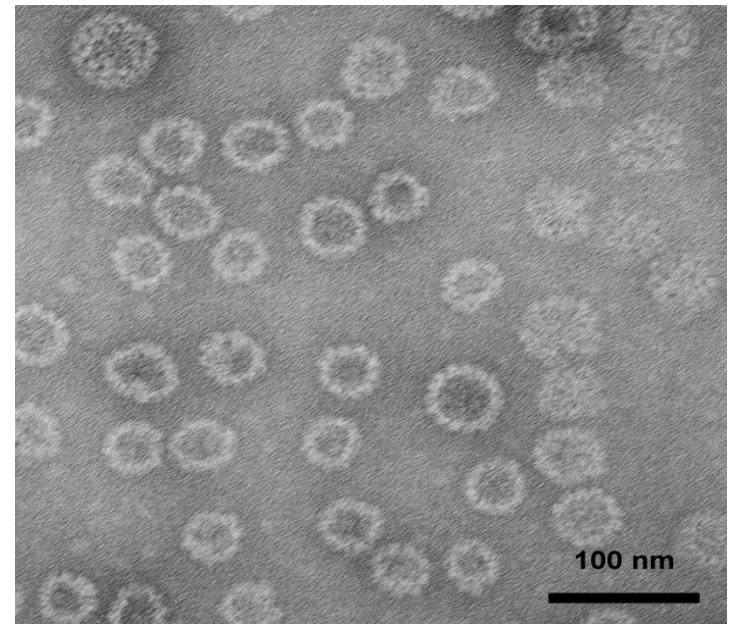
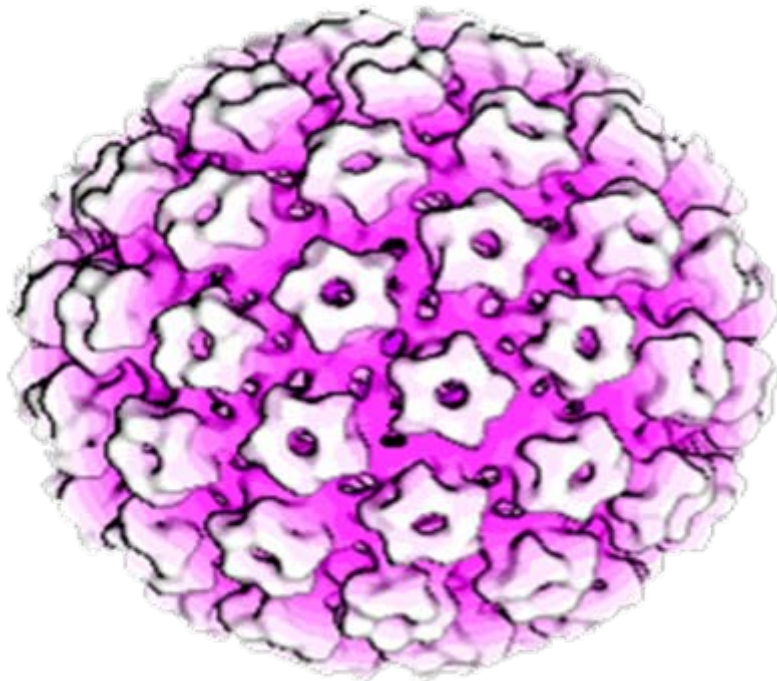
Marta Ciofi degli Atti  
Reparto Epidemiologia delle Malattie  
Infettive/CNESP  
Istituto Superiore di Sanità

# 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<sup>®</sup>)
  - 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**

<b>Study Number</b>	<b>Vaccine HPV type</b>	<b>Phase</b>	<b>Total sample size (Gardasil™ plus placebo)</b>	<b>Geographic Distribution of Study Populations</b>
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 <sup>^</sup>	North America, Latin America, Europe
013 (011 + 012) (FUTURE I)	6/11/16/18	3*	5455 <sup>#</sup>	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 <sup>^</sup>	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

<sup>^</sup> Includes subjects randomized to different doses of HPV quadrivalent VLP

<sup>#</sup> 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)
<b>Lesioni associate con HPV 16 o 18</b>	<b>5305</b>	<b>1</b>	<b>5260</b>	<b>42</b>	<b>98</b>	<b>(86-100)</b>
<b>Tipo di lesioni</b>						
<b>CIN 2</b>	<b>5305</b>	<b>0</b>	<b>5260</b>	<b>28</b>	<b>100</b>	<b>(86-100)</b>
<b>CIN 3</b>	<b>5305</b>	<b>1</b>	<b>5260</b>	<b>29</b>	<b>97</b>	<b>(79-100)</b>
<b>Adeno-ca in situ</b>	<b>5305</b>	<b>0</b>	<b>5260</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>(&lt; 0-100)</b>
<b>Tipo di HPV</b>						
<b>HPV 16</b>	<b>4559</b>	<b>1</b>	<b>4408</b>	<b>35</b>	<b>97</b>	<b>(84-100)</b>
<b>HPV 18</b>	<b>5055</b>	<b>0</b>	<b>4970</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>(61-100)</b>

## 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)
<b>Lesioni associate con HPV 16 o 18</b>	<b>5865</b>	<b>3</b>	<b>5863</b>	<b>62</b>	<b>95</b>	<b>(85-99)</b>
<b>Tipo di lesioni</b>						
<b>CIN 2</b>	<b>5865</b>	<b>1</b>	<b>5863</b>	<b>40</b>	<b>97</b>	<b>(85-100)</b>
<b>CIN 3</b>	<b>5865</b>	<b>2</b>	<b>5863</b>	<b>43</b>	<b>95</b>	<b>(82-99)</b>
<b>Adenoca in situ</b>	<b>5865</b>	<b>0</b>	<b>5863</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>(&lt; 0-100)</b>
<b>Tipo di HPV</b>						
<b>HPV 16</b>	<b>5054</b>	<b>3</b>	<b>5043</b>	<b>51</b>	<b>94</b>	<b>(82-99)</b>
<b>HPV 18</b>	<b>5602</b>	<b>0</b>	<b>5602</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>(74-100)</b>

## 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)
<b>Lesioni associate con HPV 16 o 18</b>	<b>6087</b>	<b>83</b>	<b>6080</b>	<b>148</b>	<b>44 (26-58)</b>	
<b>Tipo di lesioni</b>						
<b>CIN 2</b>	<b>6087</b>	<b>41</b>	<b>6080</b>	<b>96</b>	<b>57 (38-71)</b>	
<b>CIN 3</b>	<b>6087</b>	<b>57</b>	<b>6080</b>	<b>104</b>	<b>45 (23-61)</b>	
<b>Adenoca in situ</b>	<b>6087</b>	<b>5</b>	<b>6080</b>	<b>7</b>	<b>28 (&lt; 0-82)</b>	
<b>Tipo di HPV</b>						
<b>HPV 16</b>	<b>6087</b>	<b>77</b>	<b>6080</b>	<b>132</b>	<b>42 (22-56)</b>	
<b>HPV 18</b>	<b>6087</b>	<b>6</b>	<b>6080</b>	<b>29</b>	<b>79 (49-93)</b>	

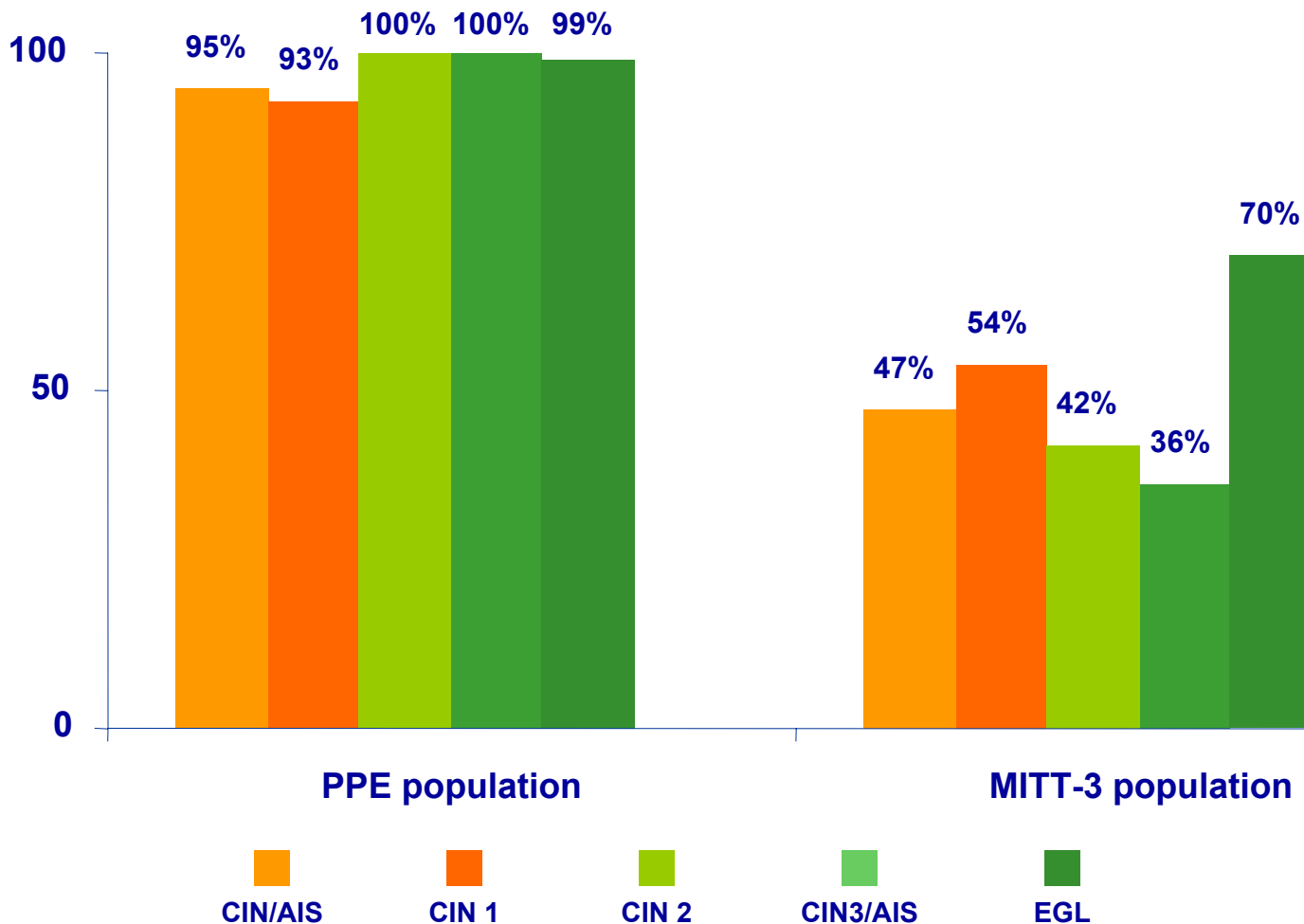
## EFFICACIA NELLA POPOLAZIONE INTENTION TO TREAT PER LESIONI ASSOCIATE CON QUALUNQUE TIPO DI HPV

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

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)

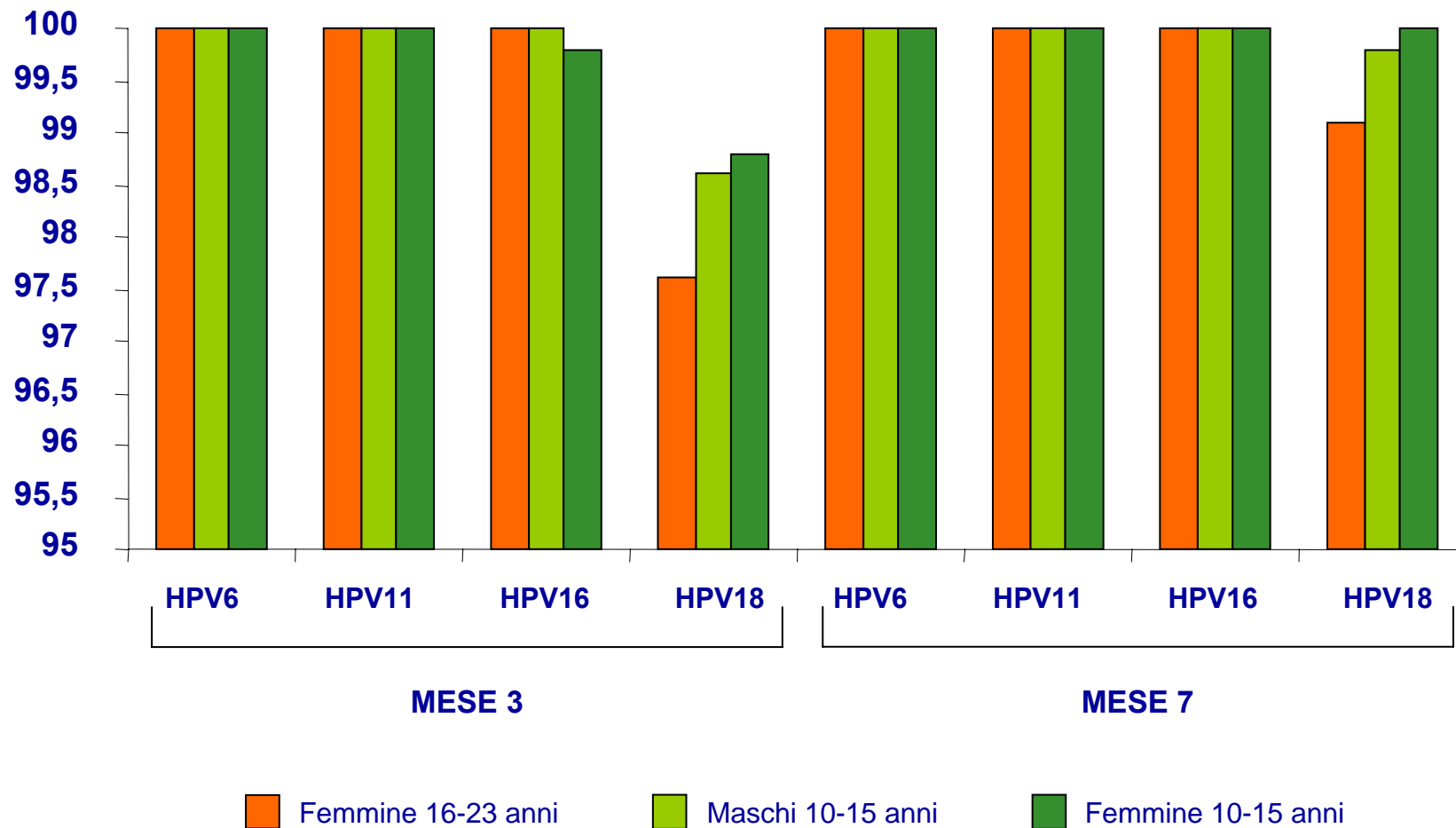
# END POINT IMMUNOLOGICI PRIMARI

- 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).

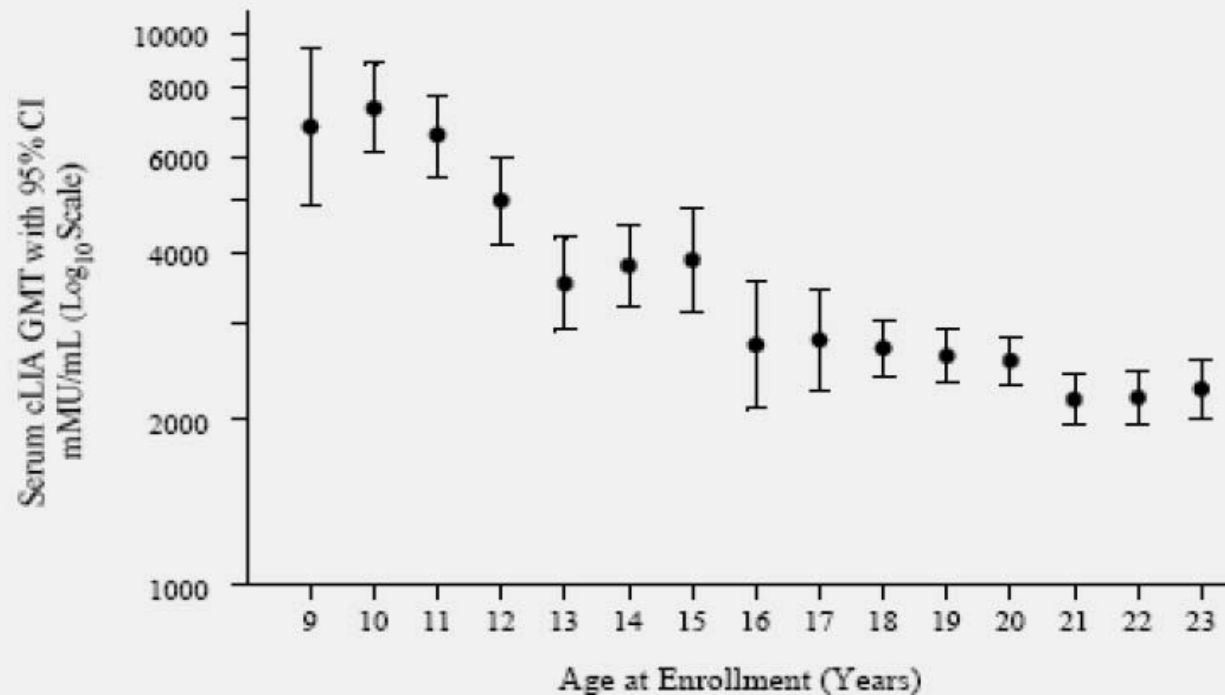
Per i vaccini HPV non è stato ancora identificato un livello minimo anticorpale associato alla protezione.

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 Luminex 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)
<b>Eventi avversi entro 15 giorni</b>			
n. donne vaccinate con $\geq 1$ dose	457	454	
n. donne con follow-up completo	448	447	
<b>Soggetti con <math>\geq 1</math> evento (%)</b>			
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)
<b>Eventi avversi gravi, tutte le partecipanti</b>			
	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.**