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

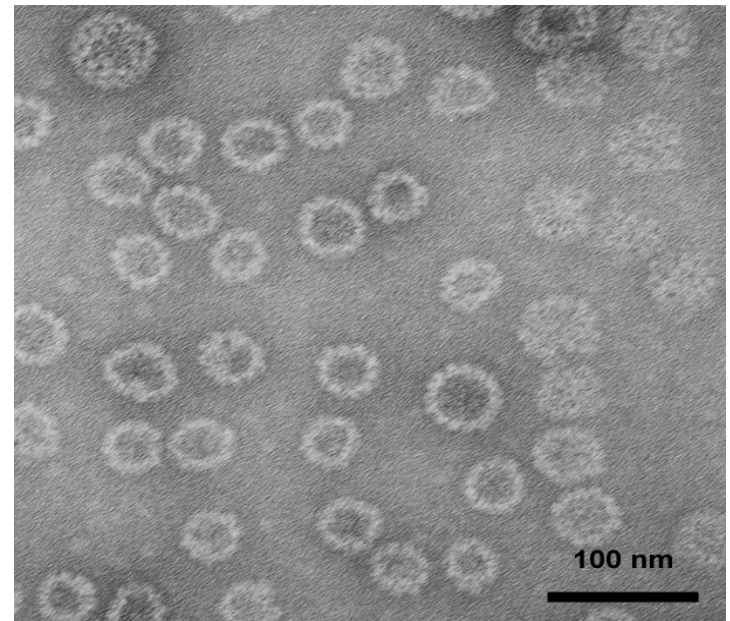
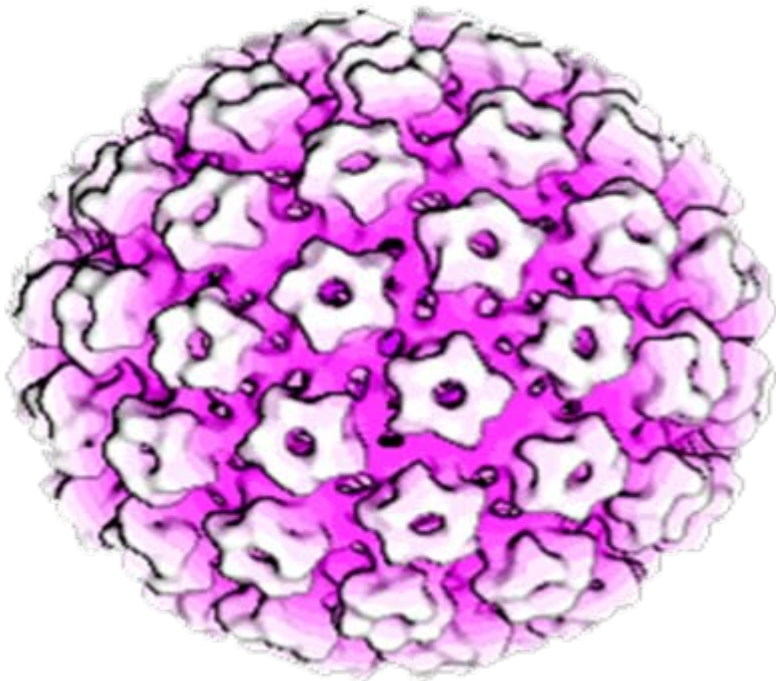


Composizione vaccini HPV

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

+

Adiuvanti



Vaccini preventivi contro l'HPV

- **Gardasil (Merck)**
 - Vaccino quadrivalente (tipi 16/18/6/11)
 - Somministrato in 3 dosi IM (0, 2 e 6 mesi)
 - Adjuvante: alluminio
 - autorizzato per l'uso (FDA, EMEA) registrato in Italia

- **Cervarix (GlaxoSmithKline)**
 - Vaccino bivalente (tipi 16/18)
 - Somministrato in 3 dosi IM (0, 1 e 6 mesi)
 - Adjuvante: AS04 (Al(OH)₃ + + MPL®)
 - autorizzato per l'uso (EMEA) registrato in Italia

GARDASIL: INFORMAZIONI CLINICHE

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.

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:** 12.707 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 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

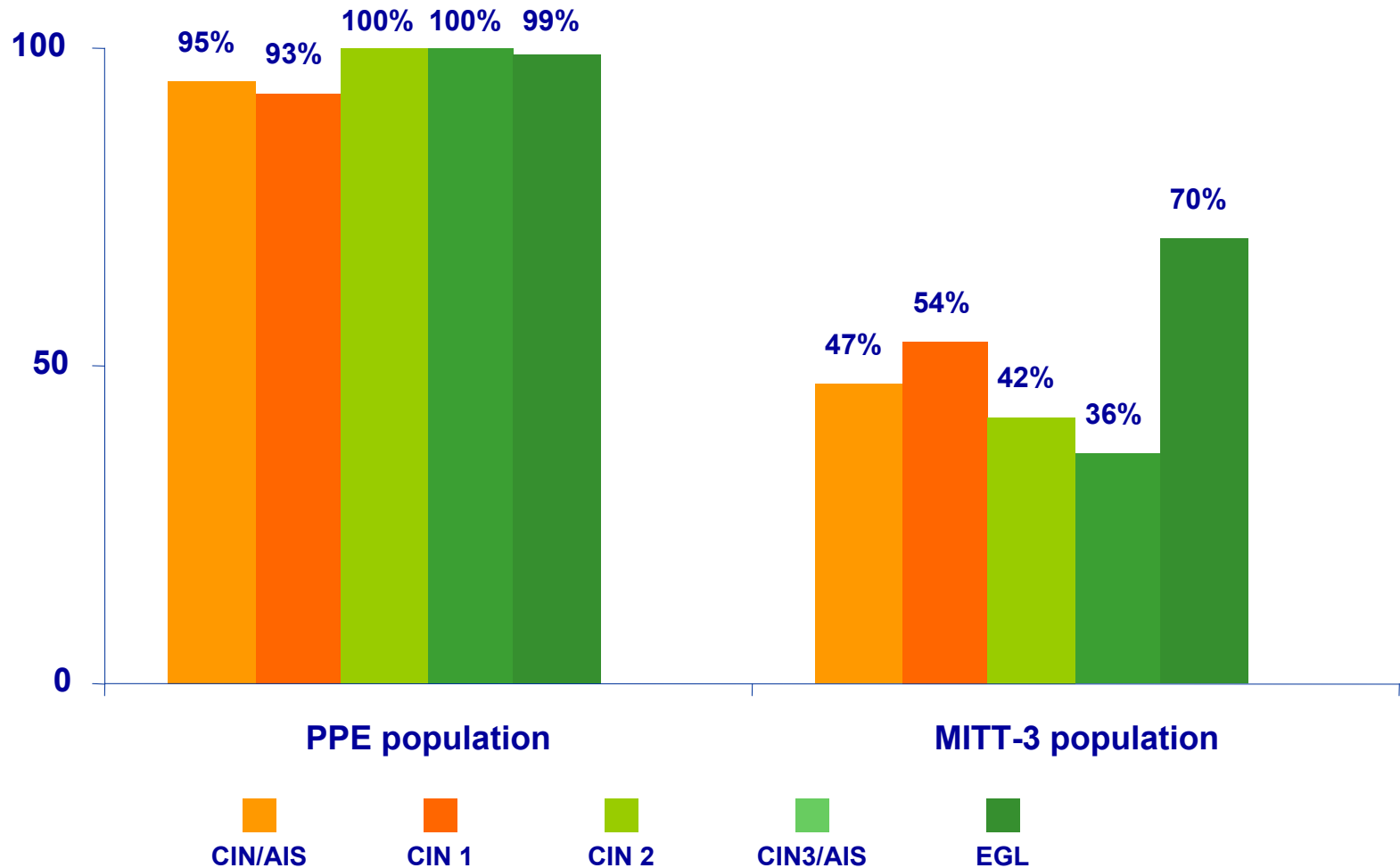
Endpoints	Gruppo vaccino (N=6087)		Gruppo Placebo (N= 6080)		Efficacia vaccino % (95% CI)
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	
Lesioni associate con HPV 16 o 18	6087	83	6080	148	44 (26-58)
Tipo di lesioni					
CIN 2	6087	41	6080	96	57 (38-71)
CIN 3	6087	57	6080	104	45 (23-61)
Adenoca in situ	6087	5	6080	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)



CERVARIX: Indicazioni terapeutiche /1

prevenzione:

- 1. della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN 2/3) e del cancro della cervice uterina legato causalmente all' HPV 16 e 18.**
-

CERVARIX : Indicazioni terapeutiche /2

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di:

- **efficacia e immunogenicità di Cervarix in donne adulte di età compresa tra 15 e 25 anni**
 - **immunogenicità in bambini ed adolescenti di età compresa tra 10 e 25 anni.**
-

Fonte: EMEA, RCP Cervarix, 2007

Overview of studies to support the efficacy of Cervarix

Study No / Phase / Countries	Study Design / Posology	Study Population / Total No / Age range	Key Study endpoints (Initial Phase)	Duration
<p>HPV-001 Phase IIb, Brazil, Canada, USA 32 centres 2001-2003</p>	<p>Multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study with two groups - HPV-16/18 AS04 (Hi-5/Sf-9) - Al(OH)₃ 3 doses, i.m., 0, 1, 6 months</p>	<p>HPV-16 / HPV-18 seronegative high risk HPV DNA negative healthy women N= 1113 Age range: 15-25 years</p>	<p>Primary endpoints: Incident cervical infection with HPV-16 and HPV-18 analysed using all HPV-16 and/or HPV-18 DNA results determined for all specimens (i.e. self-obtained cervicovaginal specimens and physician-obtained cervical specimens combined). In addition, a separate analysis of only physician-obtained cervical specimens was conducted. Defined as at least one positive HPV-16 or HPV-18 DNA PCR assay</p> <p>Secondary endpoints (selected) Persistent infection with HPV-16 and/or HPV-18 defined as at least two positive HPV DNA PCR assays for the same viral genotype over a minimum interval of 6 months. Cytologically-confirmed or histopathologically-confirmed LSIL, HSIL, squamous cell cancer, or adenocarcinoma concurrently associated with HPV-16 and/or HPV-18 cervical infection</p>	27 months
<p>HPV-007 follow-up to study to HPV-001</p>	<p>Randomized, double-blind, placebo controlled study 3-year long-term extension of Study HPV-001 with interim analysis at Month 12 and 24* * Study vaccines were administered in study HPV-001</p>	<p>HPV-16 / HPV-18 seronegative high risk HPV DNA negative healthy women N= 776 Age range: 15-25 years</p>	<p>Primary endpoint Long-term efficacy against incident cervical infection with HPV-16 and/or HPV-18.</p> <p>Secondary endpoints (Selected) - Long-term Efficacy against persistent cervical infection (6-month definition) with HPV-16 and/or HPV-18. - Histopathologically-confirmed CIN 1+ or CIN 2+ associated with HPV-16 or HPV-18 detected within the lesional component of the cervical tissue specimen (by PCR). Long-term immunogenicity Long-term safety</p>	3 years interim analysis after 24 months completed
<p>HPV-008 14 countries</p>	<p>Randomized, double-blind, placebo controlled study</p>	<p>HPV-16 / HPV-18 seronegative high risk HPV DNA negative healthy women N=18665 Age range: 15-25 years</p>	<p>Primary endpoint Control in the prevention of histopathologically confirmed CIN2+ associated with HPV-16 or HPV-18 cervical infection detected within the lesional component of cervical tissue by PCR.</p> <p>Secondary endpoints (selected) - To evaluate the safety of the candidate vaccine in adolescent and young adult women</p>	Final analysis when 36 cases CIN 2+ are found. Long-term follow-up to 48 months
			<p>- Persistent cervical infection (6 and 12-month definitions) with HPV-16 and/or HPV-18. Histopathologically-confirmed CIN 1+ or CIN 2+ associated with HPV-16 or HPV-18 detected within the lesional component of the cervical tissue specimen (by PCR).</p>	Interim analysis when 23 CIN 2 cases are found

Fonte: EMEA, Cervarix, Data on file

Cervarix: Valutazione di efficacia

Analisi pre-specificata (circa l'80% dei soggetti arruolati)

- Donne
 - negative per HPV 16,18 sia alla PCR che alla ricerca degli anticorpi specifici, prima di iniziare il ciclo vaccinale, e fino ad 1 mese dopo la terza dose
 - almeno una dose di vaccino
 - citologia negativa all'arruolamento
 - assenza di violazioni maggiori dal protocollo

Analisi post-hoc

- Se lesione CIN 2+ in presenza di infezione da più tipi di HPV:
 - valutati i tipi di HPV presenti al momento della diagnosi di CIN 2+, e quelli eventualmente presenti in precedenti prelievi.
 - lesione CIN 2+ attribuita al tipo di HPV presente nei prelievi precedenti la diagnosi.

Fonte: Lancet; June 2007

EFFICACIA DEL CERVARIX NELLA PREVENZIONE DEL CIN2+ E DELL'INFEZIONE PERSISTENTE HPV 16/18+ A 15 MESI DI FOLLOW-UP DALL'ULTIMA DOSE DEL VACCINO

Endpoints	Gruppo vaccino (N=10.291)		Gruppo Placebo (N= 10.292)		Efficacia vaccino	
	soggetti	N. casi	soggetti	N. casi	%	(95% CI)
Cin 2+						
HPV 16 e/o 18	7788	2	7838	21	90,4	(53-99)
HPV 16	6701	1	6717	15	93,3	(47-100)
HPV 18	7221	1	7258	6	83,3	(<0 -100)
Infezione persistente a 12 mesi						
HPV 16 e/o 18	3386	11	3437	46	75,9	(48-90)
HPV 16	2945	7	2972	35	79,9	(48-94)
HPV 18	3143	4	3190	12	66,2	(<0 -94)
Altri Hpv oncogeni	3611	100	3632	137	27,1	(0.5-46.8)
Hpv oncogeni	3611	112	3632	180	38,2	(18-53,7)

Gardasil e Cervarix: stime di efficacia

		Numero partecipanti		Follow-up medio	% efficacia (IC 95%)				
Tipo vaccino	Età	vaccinate	Non vaccinate		PPE	ITT	ITT, tutti i tipi di HPV	Pre-specificata	Post hoc
Quadri-valente *	16-26 anni	10.291	10.292	3 anni	99 (93-100)	44 (31-55)	18 (7-29)	-	-
Bi-valente **	15-25 anni	7.788	7.838	15 mesi	-	-	-	90 (53-99)	100 (74-100)

*Adattato da Ault, 2007

** Adattato da Paavonen, 2007

STUDI DI IMMUNOGENICITÀ

- 12.344 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)

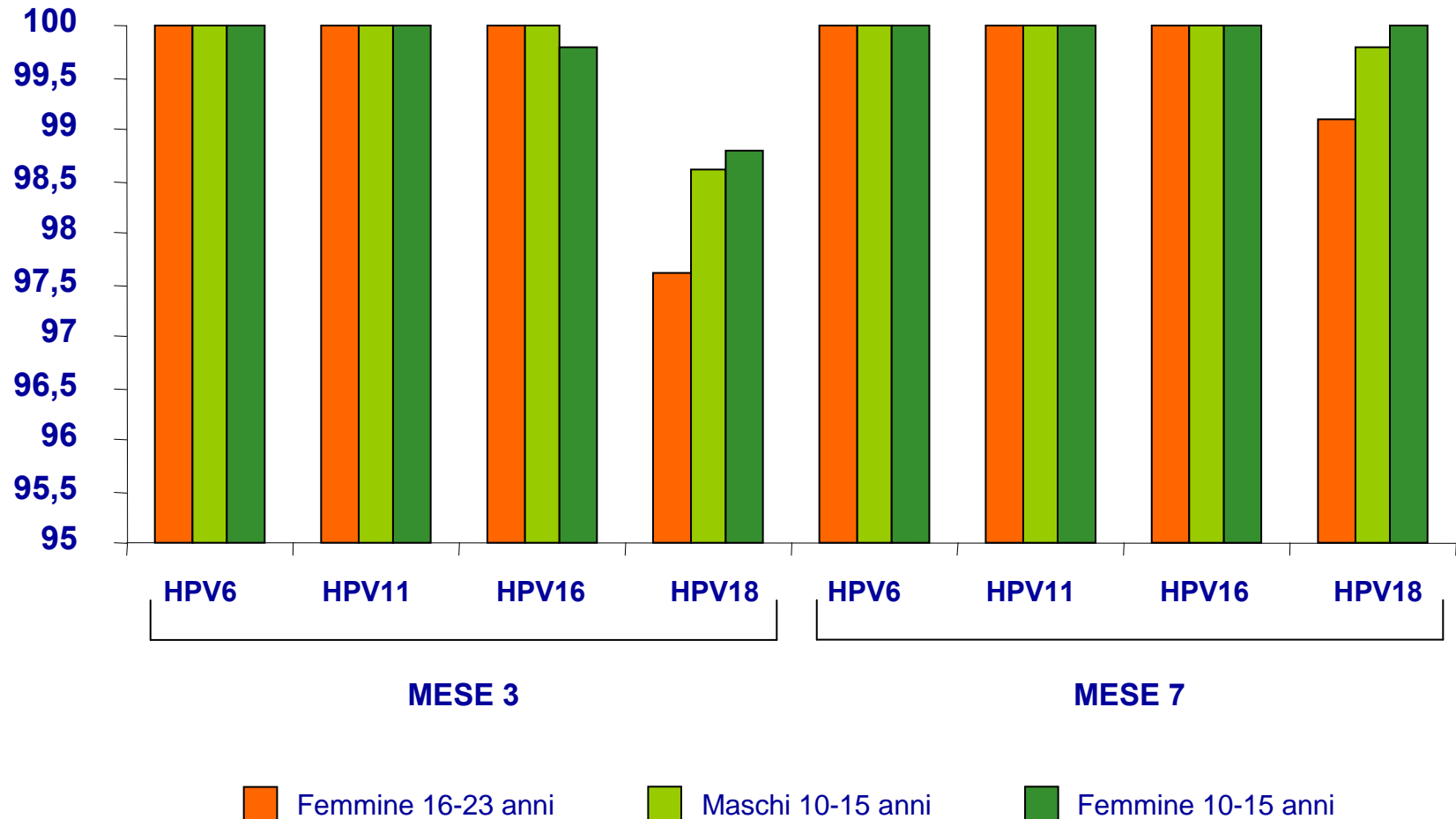
END POINT IMMUNOLOGICI PRIMARI

- 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.

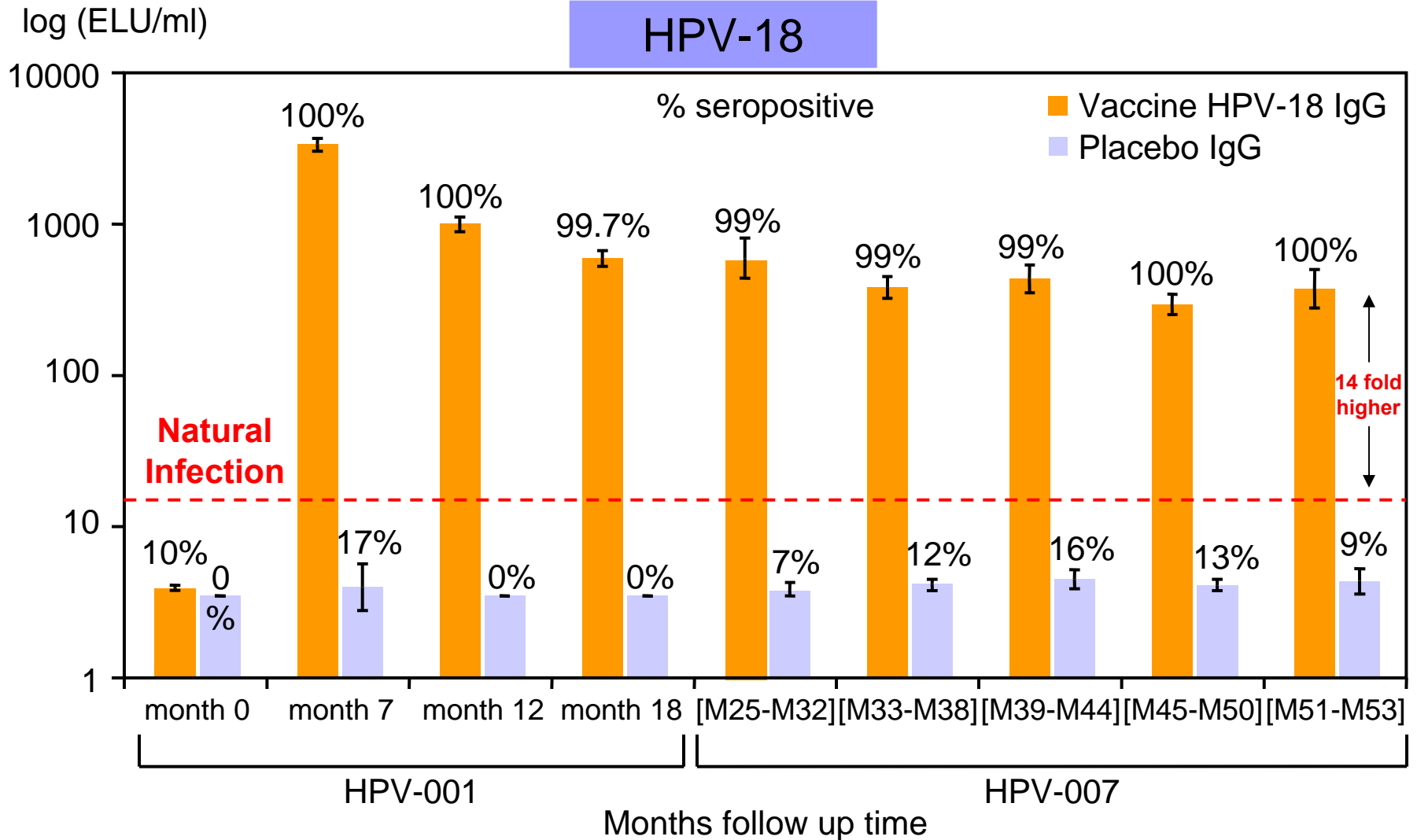
Cut-off di test validati utilizzato come marker di positività

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

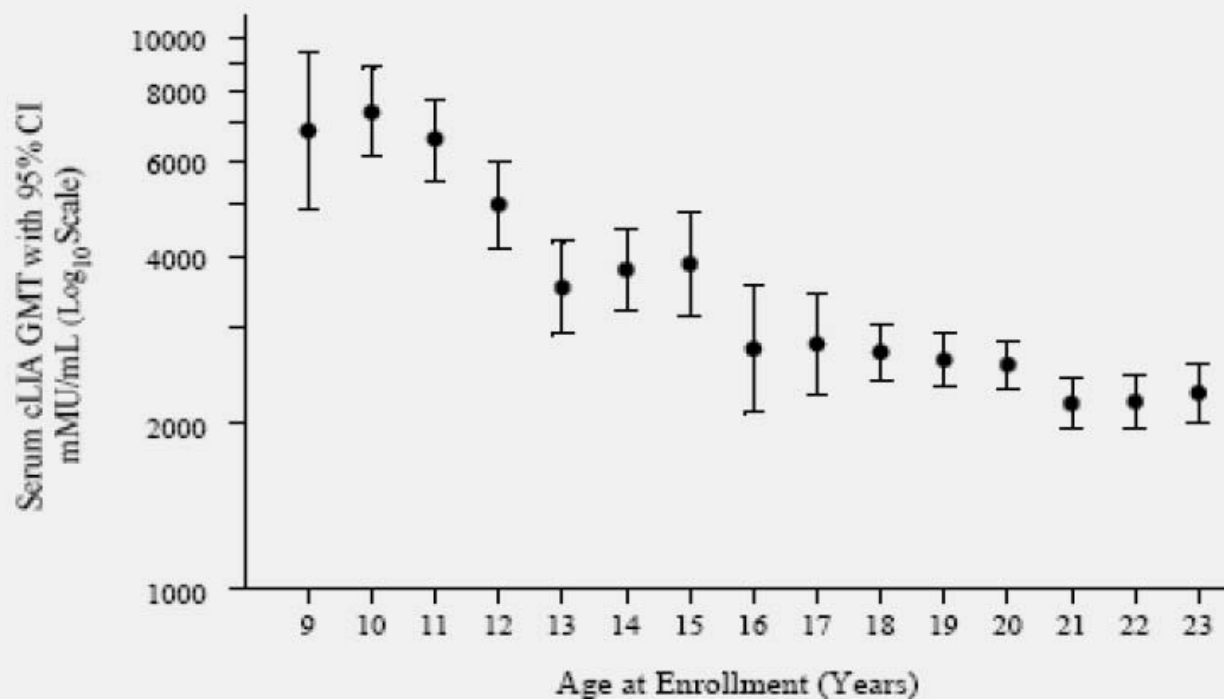


Cervarix: : sieropositività e titoli anticorpali fino a 4.5 anni

dalla terza dose



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.

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)

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

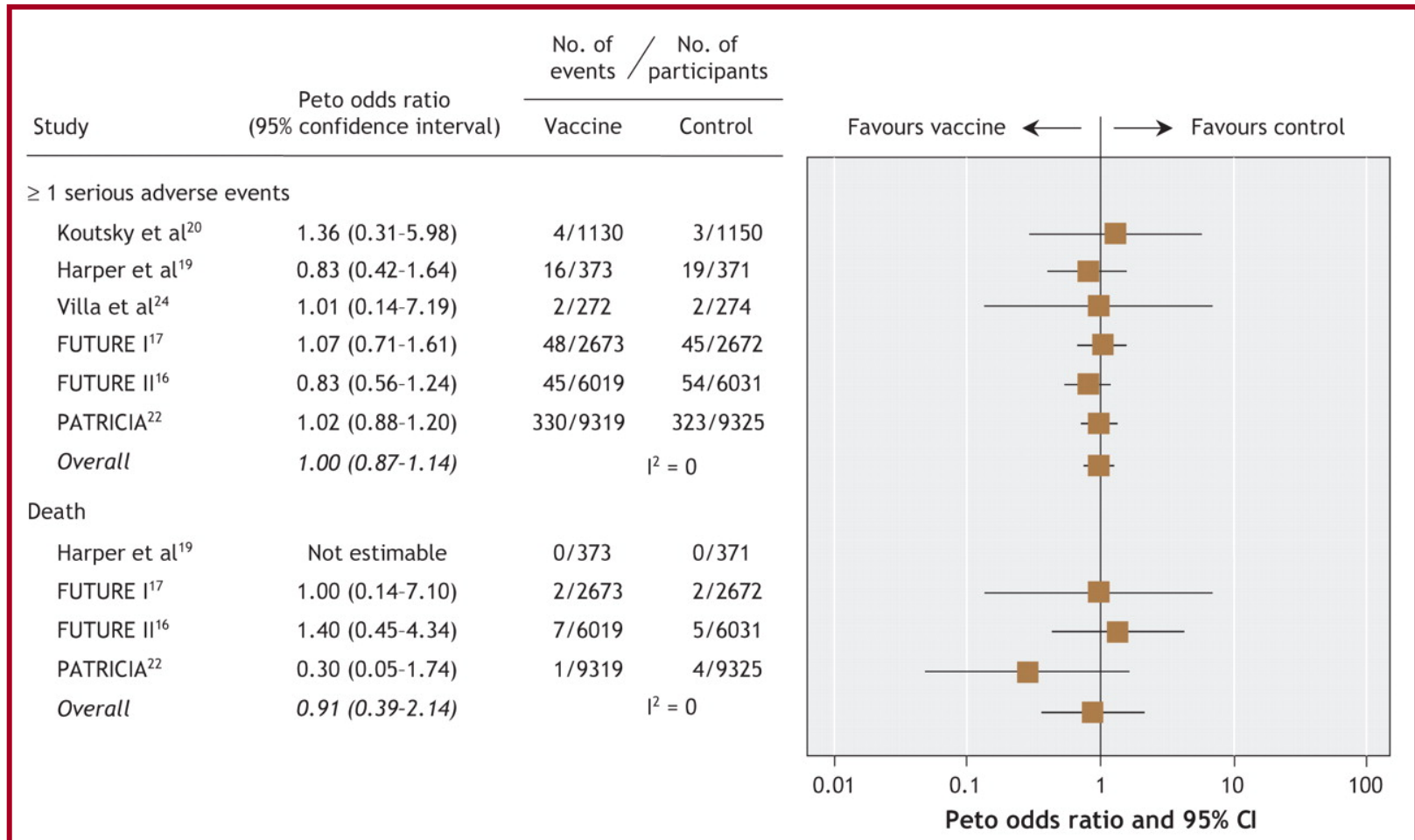
Cervarix: dati di sicurezza

	Vaccine N (%)	Placebo N (%)
Adverse events		
Women with at least 1 adverse event reported	54 (15.4%)	81 (23.5%)
Adverse events reported	65	98
New Onset Chronic Disease (NOCD)*		
Women with at least 1 NOCD event reported	10 (2.9%)	18 (5.2%)
NOCD events reported	10	19
Serious adverse events		
Women with at least 1 SAE	16 (4.6%)	19 (5.5%)
SAEs reported	21	19

Harper *et al.* Lancet 2006;
367: 1247-55
ATP Safety analysis

* Includes (not necessarily occurring):
endocrine, musculoskeletal, connective tissue, immune system disorders, metabolism and nutrition, respiratory and thoracic disorder

Meta-analisi degli eventi avversi gravi e dei decessi in studi sulla vaccinazione profilattica contro le infezioni e le lesioni HPV correlate



USO IN GRAVIDANZA

Non essendo stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza il suo uso non è raccomandato.

Gravidanze insorte accidentalmente 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

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.

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

I rischi da evitare

- ✓ False attese sugli effetti del vaccino
- ✓ Falsa sicurezza verso altre infezioni sessualmente trasmesse
- ✓ Minore adesione allo screening mediante Pap-test

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

Attività di ricerca finanziate dal Ministero della Salute

- Linee di base di incidenza e mortalità per carcinoma della cervice in Italia (*Istituto Superiore di Sanità*)
- Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 25-64 anni (*Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio*)
- Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-24 anni (*Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino*)
- Fattibilità dell'offerta vaccinale (*Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino*)
- Indagine conoscenza, attitudine e pratica sulla prevenzione del carcinoma della cervice rivolta alle donne 18-26 anni (*Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino*)
- Valutazioni costi-efficacia delle strategie di prevenzione primaria e secondaria attraverso modelli matematici (*CSPO Firenze*)