

Stato dell'arte della vaccinazione HPV e futuri sviluppi

M. CHIZZOLINI

RIASSUNTO: Stato dell'arte della vaccinazione HPV e futuri sviluppi.

M. CHIZZOLINI

La causa necessaria ma non sufficiente per lo sviluppo di cancro del collo dell'utero è stata riconosciuta nel papillomavirus umano. In realtà come agente oncogeno il papillomavirus umano sembra occupare un ruolo in diverse patologie cancerose soprattutto a livello dei genitali femminili.

Ora abbiamo a disposizione anche la possibilità di una prevenzione primaria (vaccini) verso le conseguenze cliniche di alcuni di questi virus, che deve integrarsi ed essere sinergica con la prevenzione secondaria, già disponibile da tempo in Italia.

Gli obiettivi di queste due metodiche preventive sono infatti lievemente diversi, ma complementari in alcuni dei loro aspetti: la prevenzione primaria, dedicata al più vasto concetto della prevenzione delle patologie HPV correlate e la prevenzione secondaria, dedicata più direttamente alla sola prevenzione del cancro del collo dell'utero.

Analizzeremo in dettaglio, gli aspetti più nuovi relativamente ai vaccini preventivi ora in commercio.

SUMMARY: HPV vaccination: state of the art and future developments.

M. CHIZZOLINI

Human Papillomavirus is the necessary (and not sufficient) cause of cervical cancer. However, as oncogenic agents, Human Papillomaviruses are also related to several other cancerous diseases, mainly in the female genital tract.

Nowadays it is possible to primary prevent (with prophylactic vaccines) most of the clinical consequences of some types of HPV. This prophylaxis has to be integrated and synergic with the yet well-established secondary prevention measures.

The objectives of these two preventive methods in fact, also if slightly different, are complementary in some of their aspects: as vaccines mostly dedicated to the prevention of HPV related diseases and secondary measures only for the cervical cancer prevention.

In this paper, some of the new aspects of HPV vaccines, now commercialized, will be addressed.

KEY WORDS: HPV - Vaccino HPV quadrivalente - Vaccino HPV bivalente.
HPV - Quadrivalent HPV vaccine - Bivalent HPV vaccine.

Il cancro del collo dell'utero rappresenta una delle patologie neoplastiche in cui sono stati ottenuti alcuni dei migliori risultati grazie allo screening, con una significativa riduzione dei tassi di incidenza e mortalità.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto nel papillomavirus umano (HPV) l'agente eziologico principale del cancro del collo dell'utero già dalla fine degli anni Novanta (1), ma non va sottovalutato il ruolo di questo virus anche nello sviluppo di altre patologie tumorali dell'apparato genitale come i tumo-

ri della vulva, della vagina, dell'ano e del pene (2).

Il papillomavirus umano è anche responsabile di altre patologie non tumorali come i condilomi genitali, estremamente frequenti e spesso associati a distress psicologico anche a causa dei trattamenti dolorosi a cui il paziente deve sottoporsi (3, 4)

Negli ultimi anni la ricerca ha portato allo sviluppo di due vaccini anti-HPV, che rappresentano la migliore strategia di prevenzione primaria contro le patologie da papillomavirus.

Il primo vaccino ad essere commercializzato è stato il quadrivalente Gardasil® (VLP L1 di HPV 6, 11, 16 e 18) che è indicato per la prevenzione del cancro del collo dell'utero, delle lesioni precancerose del collo dell'utero (CIN 2/3), della vulva (VIN 2/3), della vagina (VaIN 2/3) e dei condilomi genitali.

Il secondo vaccino è il bivalente Cervarix® (VLP L1 di HPV 16 e 18) indicato per la prevenzione del cancro del collo dell'utero e delle lesioni precancerose del collo dell'utero (CIN 2/3).

Sebbene con metodiche differenti, entrambi i vaccini sono sviluppati su VLP, particelle simil virali costituite da proteine del capsido ma prive di DNA virale e per questo non infettanti.

Gardasil® è prodotto da *Saccharomyces cerevisiae* (lievito) e adiuvato con AAHS (alluminio idrossifosfato solfato amorfo), un adiuvante già utilizzato in altri vaccini di comprovata sicurezza, che permette una risposta maggiore rispetto al comune idrossido di alluminio (5).

Cervarix® è invece prodotto in linee cellulari d'insetto e ha come adiuvante l'AS04, contenente idrossido di alluminio e O-desacyl-4'-monofosforil-lipide A che permette una risposta maggiore rispetto al comune idrossido di alluminio (6).

Dal momento che per i vaccini HPV non è stato identificato nessun livello minimo anticorpale associato alla protezione, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha raccomandato di effettuare lo sviluppo clinico seguendo *endpoint* clinico-istologici, che prevedono la definizione di "precursori" come surrogato del carcinoma, sulla base di precise osservazioni del comportamento biologico delle lesioni intraepiteliali (CIN 1, 2 e 3) (7, 8)

Tenuto conto dei principali risultati degli studi di fase III FUTURE I e FUTURE II (*Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*) per Gardasil® e PATRICIA (*Papilloma TRial against Cancer In young Adults*) per Cervarix®, l'efficacia clinica dei vaccini può essere riassunta nella Tabella 1.

Recentemente, nel riassunto delle caratteristiche di prodotto del Gardasil® sono stati inseriti anche i dati di protezione crociata verso *endpoint* clinici quali CIN 2/3 o adenocarcinoma *in situ* causati da HPV non contenuti nel vaccino, ma filogeneticamente correlati a HPV 16 o HPV 18.

Dopo un follow-up di 3,6 anni, dai risultati sul-

l'incidenza combinata di CIN 2/3 o AIS emerge un'efficacia statisticamente significativa verso patologie da tipi di HPV strutturalmente correlati a HPV 16. In particolare il vaccino quadrivalente ha dimostrato una riduzione di CIN 2/3 e AIS dovuti al HPV 31 pari al 56 % (l'HPV 31 è il secondo ceppo responsabile delle lesioni di alto grado del collo dell'utero in Europa (12).

Per Cervarix®, non sono ancora presenti negli stampati dati di *cross protection*: tuttavia la letteratura scientifica riporta, in base a dati pubblicati da Paavonen su *Lancet*: efficacia per altri HPV oncogeni rispetto ai tipi vaccinali per la variabile efficacia persistente a 12 mesi una efficacia complessiva del 27,1% (IC 97,9%: 0,5-46,8) con tuttavia dati non significativi per l'analisi rispetto ai singoli tipi HPV 45, 31, 33, 52 e 58 (11). Si è in attesa di eventuali dati su *endpoint* quali le lesioni precancerose.

Al momento non è possibile stabilire quale sarà la durata dell'efficacia dei due vaccini, ma possiamo avvalerci di alcuni indicatori che possono supportarci nella probabile durata d'azione.

Tra questi la memoria immunitaria rappresenta la base indispensabile per una protezione a lungo termine.

Come indagare la memoria immunitaria per i vaccini HPV è stato suggerito dagli organismi internazionali, che richiedono espressamente di studiarla *attraverso la valutazione della risposta immunitaria in risposta ad una dose addizionale (challenge) somministrata ad intervallo di tempo pianificato dopo il completamento della scheda primaria* (7).

Per il vaccino quadrivalente, è stata osservata una risposta anamnestica sia in soggetti vaccinati che erano sieropositivi ai relativi tipi di HPV prima della vaccinazione, sia in un sottogruppo di soggetti vaccinati che hanno ricevuto una dose *challenge* (13). Questi risultati suggeriscono un'efficacia vaccinale di tipo *long lasting*.

Per quanto riguarda il vaccino bivalente, non sono presenti dati simili di memoria immunitaria rilevati

TABELLA 1 -

	Gardasil® Follow-up medio 3 anni	Cervarix® Follow-up medio 15 mesi
CIN 2/3 o AIS	98.8% [IC 95%:86-100]*	95%(IC 95%:85-99)§ 90.4% (IC 97,9%: 53,4-99,3)+
VIN 2/3 o VaIN 2/3	100%(IC 95%: 49-100)*	91%(IC 95%: 37-100)§
Condilomi genitali	100% (IC 95%: 92-100)*	96% (IC95%: 86-99)§

*popolazione per protocollo: soggetti sieronegativi ai tipi vaccinali al giorno 1 e dna negativi dal giorno 1 fino al mese 7, che hanno ricevuto tre dosi di vaccino entro 1 anno, senza violazioni di protocollo;

§popolazione SUR o mITT: soggetti sieronegativi e DNA negativi ai tipi vaccinali ma solo al giorno 1, incluse anche con violazioni del protocollo;

+ analisi ad interim su popolazione ITT modificata: soggetti siero negativi e DNA negativi ai tipi vaccinali al mese 0 (9-11).

cl clinicamente in letteratura, ma sono tuttavia presenti dati dal test ELISPOT(6) con frequenza riscontrata di cellule B di memoria, specifiche per i tipi di HPV vaccinali risultava più elevata. La durata a lungo termine della protezione e la necessità di una dose di richiamo non sono attualmente note.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i dati sono stati raccolti in tre trial clinici nei quali i vaccini si sono dimostrati ben tollerati.

Reazioni locali come dolore ed eritema nella sede di somministrazione (10, 11, 14, 15) sono state significativamente più frequenti rispetto al gruppo di controllo: dolore locale è stato riportato nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino e nei controlli, rispettivamente nel 90.5% e nel 78.0% dei casi nel PATRICIA trial e nell'85.3% vs 75.4% nel FUTURE I (10). Si sono verificati eventi avversi sistemici potenzialmente correlati al vaccino, come la febbre nei 7 giorni successivi alla vaccinazione riportata nel 12.4% dei vaccinati e nel 10.9% dei controlli nel PATRICIA trial, o la febbre nei primi 5 giorni segnalata dal 14.8% dei vaccinati e dall'11.5% dei controlli, nel FUTURE I.

I dati del monitoraggio post-marketing attualmente riguardano prevalentemente Gardasil® e i dati di sorveglianza più ampi provengono dal sistema di farmacovigilanza statunitense dove, in seguito all'autorizzazione dell'FDA, sono state utilizzate oltre 20 milioni di dosi. I record sono stati raccolti nel *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), nel *Vaccine Sa-*

fety Datalink Project e nel *Clinical Immunization Safety Assessment Network*. In base alle segnalazioni registrate dal 2006 al 31/08/2008, il 94% dei casi erano eventi avversi non gravi, come debolezza, dolore nella sede di somministrazione, cefalea, nausea e febbre. Tutti gli eventi avversi gravi riportati (neuropatia, paralisi periferiche, sindrome di Guillain-Barrè, eventi tromboemboliti, ecc.) sono stati attentamente analizzati e non sono stati correlati alla somministrazione del vaccino (16).

Sulla base di queste informazioni, CDC ed FDA hanno definito Gardasil® sicuro ed efficace nel prevenire le infezioni dei quattro tipi di HPV contenuti.

Si è molto discusso su quale fosse la popolazione a cui è rivolta la vaccinazione HPV; mentre l'offerta gratuita del SSN si è concentrata sulle ragazze di 11 anni, è indubbio che qualsiasi donna può beneficiare della vaccinazione anche se sessualmente attiva. In donne precedentemente esposte ad uno o più tipi vaccinali, il vaccino quadrivalente ha mostrato un'efficacia del 100% verso CIN 2/3 ed AIS verso i restanti tipi vaccinali con cui le donne non erano entrate in contatto (17).

Ad oggi la vaccinazione è indicata per le adolescenti e le giovani donne fino a 26 anni, ma sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia anche nelle donne adulte, i primi risultati relativamente al Gardasil® sono molto incoraggianti, con un'efficacia clinica pari al 91% nelle donne fino a 45 anni (18).

Bibliografia

1. WALBOOMERS JM, JACOBS MY et al. *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J Pathol 1999;189:12-9.
2. IARC, Carcinogens in Humans: HPV Monograph 90, 2007.
3. KOUTSKY LA. *American Journal of Medicine*. 1997;102(5 suppl 1):3-8.
4. MAW RD, REITANO M. *Int J STD AIDS*,1998;9:571-8.
5. CAUFIELD MJ, SHI L, et al. *Human vaccines*, 2007; 139-146.
6. GIANNINI SL, HANON I, et al. *Vaccine* 2006; 5937-49.
7. WHO/BS/06.2050. Guidelines to assure the quality, safety and Efficacy of recombinant human Papillomavirus Virus-like particle vaccines. Geneva, 23 to 27 October 2006.
8. PAGLIUSI SR, AGUADO MT. *Vaccine*, 2004; 23: 569-78.
9. Future II Study Group. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1915-27.
10. GARLAND SM. *N Engl J Med* 2007 May 10;356(19):1928-43.
11. PAAVONEN J, *Lancet*, 2007 ;369:2161-70.
12. SMITH J, *Int J of Cancer* 2007;621-632.
13. OLSSON SE. *Vaccine* 2007 Jun 21;25(26):4931-9.
14. HARPER DM, *Lancet* 2006 ;367:1247-55.
15. VILLA LL, et al. *Vaccine* 2006 ;5571-83.
16. CDC-Reports of health concerns following HPV vaccination 21 october 2008,Department of health and Human services, anche su <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>.
17. FERRIS per FUTURE II study group; *Journal of Infectious Diseases* 2007;1438-46.
18. LUNA J, et al. 24° IPC 3-9 Novembre 2007, Beijing China, abs #Pai-04.