



I vaccini contro HPV: evoluzione e prospettive

Gian Vincenzo Zuccotti
Chiara Mameli

Clinica Pediatrica, Università degli
Studi di Milano, Ospedale dei
Bambini V. Buzzi, Milano

Parole chiave:
papilloma virus umano,
vaccinazione anti-HPV,
vaccino 9-valente

Abstract

I vaccini bivalente e quadrivalente sono parte dei programmi vaccinali di 66 paesi includendo il Nord America e l'Europa, mostrandosi efficaci e sicuri e confermando i dati ottenuti dai trials clinici. A dicembre 2014 la Food and Drug Administration, e qualche mese dopo la European Medical Agency, hanno approvato il nuovo vaccino 9-valente contenente oltre ai 4 tipi di HPV presenti nel vaccino quadrivalente (6/11/16/18), altri 5 tipi ovvero 31/33/45/52/58. Questi ultimi sono considerati tipi ad elevato rischio oncogeno, subito dopo in ordine di frequenza il 16 e il 18. Ampliare la copertura vaccinale includendo altri tipi oncogeni di HPV espande le possibilità preventive. Il nuovo vaccino 9-valente si è dimostrato essere immunogeno, efficace e sicuro, con un potenziale di prevenzione delle neoplasie al collo dell'utero pari al 90%.

La vaccinazione contro il Papilloma Virus Umano (HPV) è stata la protagonista della storia della moderna vaccinologia degli ultimi 20 anni. Sebbene la natura "venerea" della neoplasia al collo dell'utero fosse già stata postulata nella metà '800, è solo tra il 1974 e il 1976 che gli studiosi hanno iniziato a ipotizzare e analizzare il possibile ruolo di HPV nella genesi delle neoplasie della cervice uterina ¹ (Fig. 1).

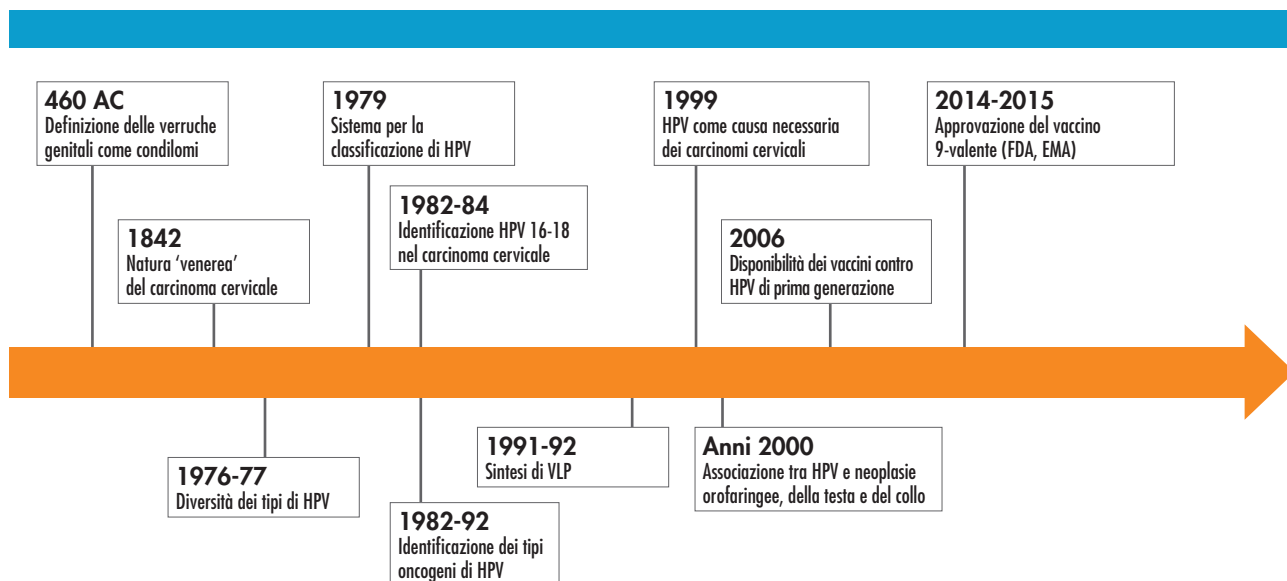
Dopo gli anni '70 il susseguirsi di studi hanno portato a identificare non un solo tipo di HPV, bensì una "famiglia" di tipi virali eterogenei, con potenziale oncogeno diverso e a individuare nelle biopsie di neoplasie cervicali i tipi di HPV 16 e 18 come principali attori nel processo di carcinogenesi a carico del collo dell'utero. Ma non solo. HPV è stato individuato come una delle cause di neoplasie a carico di altri distretti corporei, quali vagina, vulva, ano e orofaringe e responsabile di lesioni condilomatose a carico dell'apparato anogenitale e della papillomatosi laringea ² (Fig. 2).

Nei successivi 14 anni la ricerca si è focalizzata nel definire l'immunopatologia di questa infezione e la sua storia naturale con l'obiettivo di trovare gli strumenti per poter sintetizzare un vaccino che andasse a impedire l'infezione e quindi l'evoluzione verso patologie neoplastiche ¹.

In questo articolo andremo a riassumere la storia dei vaccini contro HPV per arrivare a riportare i primi dati sul nuovo vaccino 9-valente, recentemente approvato dalla *European Medical Agency* (EMA).

Corrispondenza

Gian Vincenzo Zuccotti
Clinica Pediatrica, Università degli
Studi di Milano, Ospedale dei
Bambini V. Buzzi
via Castelvetro, 32
20136 Milano
E-mail: gianvincenzo.zuccotti@unimi.it



AC: Avanti Cristo; FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medical Agency.

Figura 1. Storia delle infezioni da HPV e della sintesi dei vaccini (da Schiller et al., 2004³, mod.).

Neoplasia cervice uterina	HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35
Neoplasia anale	HPV 16, 18, 31, 33
Neoplasia vagina	HPV 16, 18, 31, 33
Condilomi anogenitali	HPV 6, 11
Neoplasia vulvare	HPV 16, 18, 31, 33
Neoplasia del pene	HPV 16, 18
Neoplasia faringe	HPV 16, 18
Neoplasie del cavo orale	HPV 16, 18

Figura 2. Principali tipi di HPV implicati nella patogenesi di neoplasie e condilomi (da Ramet et al., 2011², mod.).

Il vaccino bivalente e quadrivalente

Attualmente i vaccini bivalente e quadrivalente sono parte dei programmi vaccinali di 66 paesi includendo il Nord America e l'Europa^{4,5}. Entrambi i vaccini hanno mostrato nei trials clinici di essere efficaci nella

riduzione delle lesioni precancerose e di evocare una buona risposta immunitaria, anche se il significato clinico di quest'ultima non è ancora noto, così come il livello anticorpale minimo associabile alla protezione (correlato sierologico di protezione)⁶. Per questo motivo l'efficacia dei vaccini anti-HPV viene essenzialmente valutata sulla base della riduzione dello sviluppo delle lesioni causate dal virus.

I vaccini contro HPV non hanno alcun effetto terapeutico. Il target ottimale sono le ragazze/i preadolescenti, prima che entrino in contatto con il virus, la cui principale via di trasmissione è quella sessuale. In questa popolazione si raggiungono i massimi livelli di efficacia vaccinale.

Impatto sulle patologie cervicali

Il vaccino quadrivalente è in grado di conferire protezione contro tipi di HPV responsabili di circa il 70% delle neoplasie cervicali. L'efficacia contro le patologie cervicali (CIN2/3+) da HPV 16 e 18 nella popolazione *per protocol* di età compresa tra 16 e 26 anni è compresa tra il 97% e il 100%. L'efficacia più elevata viene raggiunta nelle donne che al momento

della vaccinazione non risultavano infettate dai sierotipi vaccinali.

Il vaccino bivalente, nella popolazione *per protocol*, ha mostrato un'efficacia nella prevenzione delle lesioni cervicali intraepiteliali di 2° grado (CIN2+) da HPV 16 e 18 compresa tra il 92,9% e il 100% e una riduzione delle lesioni CIN2+ anche da tipi 31 e 33 (non vaccinali), grazie alla cross protezione indotta dal vaccino ⁷⁻⁹. Quest'ultima tuttavia non sembra essere garantita nel tempo, come dimostrato in una recente metanalisi ¹⁰. Per quanto riguarda le lesioni CIN3, indipendentemente dal tipo di HPV, è stata osservata una riduzione del 87% di tali lesioni nelle donne naive ¹¹.

Entrambi i vaccini si sono mostrati efficaci nella prevenzione delle infezioni persistenti anche nelle donne adulte dai 25 ai 45 anni (HPV2 81%, HPV4 88,7% di efficacia combinata per le infezioni persistenti, CIN e lesioni genitali esterne); il vaccino quadrivalente si è mostrato efficace anche nella prevenzione delle lesioni cervicali nelle donne adulte fino all'età di 45 anni ¹²⁻¹³.

Protezione contro le patologie non cervicali

Condilomi anogenitali

I condilomi genitali sono nel 90% dei casi causati dall'infezione da HPV 6 e 11. L'efficacia del vaccino quadrivalente nei confronti dei condilomi causati da HPV 6 e 11 è del 99% nelle donne di età compresa tra 16 e 26 anni appartenenti alla popolazione *per protocol* e del 90% negli uomini sieronegativi ¹⁴.

Patologie vulvovaginali

Nelle ultime decadi nel mondo è stato osservato un aumento delle lesioni ad alto grado intraepiteliali e neoplasie vulvari. L'incremento è stato registrato soprattutto nelle donne giovani come risultato dell'infezione da HPV, mentre nelle età più avanzate l'incidenza è rimasta stabile in quanto le neoplasie sono molto meno frequentemente HPV-correlate. Il tipo di HPV principalmente implicato è il 16 ¹⁴.

I trials condotti utilizzando il vaccino HPV4 hanno mostrato un'efficacia nella prevenzione delle lesioni precancerose ad alto grado della vulva e della vagina causate da HPV 16 e 18 del 100% nella popolazione *per protocol* e del 79% nella popolazione *intention to treat* ¹⁵⁻¹⁶.

Patologie anali

L'efficacia contro la neoplasia anale intraepiteliale da tipi vaccinali per il vaccino quadrivalente è stata stu-

diata in una sottopopolazione di uomini omosessuali, in cui l'incidenza di queste lesioni è circa 7 volte maggiore rispetto agli uomini eterosessuali. Questo ha permesso nel breve termine di avere risultati di efficacia statisticamente significativi nei confronti delle lesioni precancerose dell'ano (AIN2/3) del 77,5% nella popolazione *per protocol* e del 95% contro le infezioni anali persistenti da sierotipi vaccinali ¹⁷.

Per quanto riguarda HPV2 è riportata una riduzione delle infezioni anali (*point prevalence*) da tipi 16 e 18 compresa tra il 62% e 84% a 4 anni dalla vaccinazione in giovani donne di età compresa tra 18 e 25 anni ¹⁸, seppur lo studio non era stato disegnato per valutare questo obiettivo.

Patologie orofaringee

Negli ultimi anni si è assistito a un aumento delle neoplasie HPV-correlate del distretto orofaringeo. Circa il 40% sono causate da HPV 16, con un'incidenza superiore nel sesso maschile ¹⁹⁻²⁰. Queste patologie sono gravate da una morbilità a lungo termine elevata, seppur con prognosi migliore rispetto alle neoplasie non HPV-correlate.

Attualmente non ci sono dati sull'efficacia del vaccino nei confronti delle patologie del distretto orofaringeo. Per queste patologie non è possibile condurre studi nel breve termine in quanto non esistono lesioni precancerose identificabili né programmi standardizzati di screening. L'unico dato pubblicato fa riferimento a un trial condotto in Costa Rica utilizzando il vaccino bivalente in uno studio post-hoc. In questo studio è stata osservata una riduzione del 92% (*point prevalence*) delle infezioni orali da HPV16 nei soggetti vaccinati ²¹.

Efficacia di campo: gli studi "real life"

Dall'avvio dei programmi vaccinali sono state pubblicate evidenze di riduzione del carico di alcune patologie da tipi vaccinali in diversi Paesi nel mondo.

L'Australia è stato il primo Paese a istituire un programma vaccinale per le 12enni (con catch-up fino ai 26 anni) nel 2007, utilizzando HPV4, e raggiungendo una copertura vaccinale superiore al 70% per le 3 dosi. A tre anni dall'inizio del programma vaccinale è stata osservata una riduzione significativa della condilomatosi genitale nelle donne e negli uomini, quest'ultima riduzione appare riconducibile all'effetto dell'immunità di gregge. A cinque anni dall'inizio della cam-

pagna vaccinale è stata registrata l'assenza di nuove diagnosi di condilomi genitali nelle ragazze vaccinate di età inferiore a 21 anni. Inoltre i dati australiani mostrano anche una riduzione delle lesioni cervicali ad altro grado, delle atipie citologiche, nonché della frequenza delle nuove infezioni da tipi vaccinali^{22 25}. Simili risultati sono stati raggiunti anche in Danimarca, paese che è riuscito a raggiungere elevate coperture vaccinali con il vaccino quadrivalente^{26 27}.

Negli Stati Uniti è stata osservata una riduzione del 73% delle lesioni CIN2+ da HPV 16 e 18 a 4 anni dall'avvio del programma vaccinale con HPV4²⁸.

In Inghilterra la prevalenza di HPV 16 e 18 nelle donne di età compresa tra 18 e 20 anni si è ridotta dal 11,3% al 5,8%, con una copertura con HPV2 pari al 61,5%²⁹. Questi risultati possono essere considerati indicatori precoci dell'ottimo impatto dei programmi vaccinali. Una recente metanalisi conclude che, sulla base di quanto fino a ora osservato, è ragionevole pensare che l'impatto a livello di popolazione possa mantenersi anche a lungo termine³⁰.

È importante continuare a sottolineare come l'efficacia di campo sia maggiore quanto più è elevata la copertura vaccinale come effetto di diversi fattori, tra cui la riduzione della circolazione di HPV, l'immunità di gregge indotta, nonché la riduzione delle infezioni da HPV nel maschio.

Sicurezza

I dati circa la sicurezza dei vaccini bi- e quadrivalente derivano sia dagli studi pre-marketing, sia dagli studi condotti dopo l'approvazione e la commercializzazione dei vaccini. A oggi questi vaccini sono stati usati in circa 72 milioni di persone nel mondo.

Tutti i dati registrati confermano il buon profilo di sicurezza di entrambi i vaccini. I più comuni eventi avversi sono risultati essere di tipo locale (dolore, indurimento, iperemia in sede di iniezione), tutti a risoluzione spontanea e di breve durata. L'incidenza di eventi avversi sistemici e eventi avversi seri è risultata essere simile tra i due vaccini e i loro gruppi di controllo dei trials clinici. È stata riportata una maggior incidenza di sincope post-vaccinale che può essere evitata attuando semplici misure preventive. L'anafilassi è un evento avverso raro³¹. Non è stato rilevato un aumento del rischio di sviluppare patologie autoimmuni nei soggetti vaccinati, tale osservazione è stata confermata anche dagli studi di follow-up³².

A luglio 2015 EMA ha iniziato una revisione sulla sicurezza dei vaccini anti-HPV³³. La revisione richiesta dalla Danimarca, secondo l'articolo 20 (EC) No 726/2004, considererà la valutazione di due rare condizioni: la sindrome da dolore regionale complesso e la sindrome da tachicardia posturale ortostatica. Segnalazioni di queste condizioni in giovani donne che hanno ricevuto un vaccino contro HPV sono state già precedentemente esaminate durante il monitoraggio di routine di sicurezza, ma non è stata stabilita una relazione causale tra esse e i vaccini. Entrambe le condizioni possono verificarsi anche in individui non vaccinati. A novembre 2015, il comitato di valutazione del rischio per la farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha completato la valutazione e fornito un parere positivo dopo una revisione scientifica dettagliata esaminando dati provenienti da studi clinici e sistemi di sorveglianza. La conclusione è che le prove non supportano un nesso di causalità tra i vaccini e lo sviluppo delle due sindromi.

Non sono stati registrati outcomes gravidici sfavorevoli o aborti spontanei nelle donne che sono state inavvertitamente vaccinate nel periodo perigravidico, tuttavia la somministrazione del vaccino rimane tutt'ora controindicata in gravidanza^{34 35}.

Durata della protezione

I dati fino a ora disponibili mostrano come entrambi i vaccini siano in grado di conferire una protezione per oltre 8 anni. La durata fino a oggi conosciuta dipende dal follow-up attualmente raggiunto dalle prime coorti di donne vaccinate, ovvero oltre 8 anni per la coorte FUTURE II vaccinata con HPV4 e 9.4 anni nelle donne vaccinate con HPV2. Alla luce dei risultati fino a ora ottenuti si stima che la protezione possa durare ancora più a lungo³⁶. Nei prossimi anni tali dati verranno aggiornati.

Vaccinazione "Universale"

Fino a pochi anni fa in molti Paesi le campagne vaccinali contro HPV si erano concentrate nel sesso femminile, ponendosi come obiettivo primario la prevenzione delle neoplasie della cervice uterina. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie a una miglior conoscenza dell'infezione da HPV, delle sue manifestazioni cliniche nel maschio e alla successiva approvazione del vaccino quadrivalente anche per il sesso maschile, alcune società scientifiche hanno suggerito un approccio più

lungimirante e a più ampio spettro, raccomandando l'estensione della vaccinazione anche alla popolazione maschile ³⁷.

Attualmente si stima che fino al 65-70% dei soggetti di sesso maschile contrae un'infezione da uno o più ceppi di HPV (oncogeni e non) durante l'arco della vita ³⁸. Nel maschio i condilomi anogenitali sono la più frequente manifestazione dell'infezione mentre la patologia neoplastica, più frequente nella donna, è sicuramente di più raro riscontro ³⁹. Le neoplasie HPV-correlate nell'uomo riguardano principalmente l'apparato genitale e il distretto orofaringeo. L'80-95% delle neoplasie anali, almeno il 50% delle neoplasie del pene e il 45-90% delle neoplasie della testa e del collo sono correlate a HPV ⁴⁰.

La strategia di includere il maschio nelle campagne vaccinali si pone come obiettivo di minimizzare la capacità di trasmissione dell'infezione tra i due sessi, ma soprattutto di contrastare il manifestarsi di numerose e spesso gravi patologie correlate ad HPV che colpiscono anche gli uomini. Tra le categorie più colpite ricordiamo i "men-sex-men", considerate una categoria a rischio, che non hanno la possibilità di essere raggiunti con una campagna vaccinale esclusiva per il sesso femminile.

Gli studi hanno confermato come il vaccino quadrivalente somministrato nei maschi abbia una immunogenicità e un profilo di sicurezza comparabile a quello riscontrato nel sesso femminile. Inoltre l'efficacia dimostrata nei confronti delle lesioni genitali esterne (90,4%) ⁴¹ e delle neoplasie anali ⁴² è un dato che merita di essere valorizzato. L'istituzione di una campagna di vaccinazione rivolta a entrambi i sessi risponde a considerazioni sociali di equità di genere e alle pari opportunità nella fruizione dei servizi sanitari.

Sulla base di queste considerazioni alcuni Paesi tra cui Canada, Australia, Stati Uniti, Austria, Svizzera e Sassonia hanno introdotto la vaccinazione anche per il sesso maschile.

Sebbene la vaccinazione per il maschio non rientri nei livelli essenziali di assistenza dichiarati dall'ultimo calendario vaccinale 2012-2014, in Italia 6 regioni (Sicilia, Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Puglia, Calabria) e alcune ASL della Sardegna hanno già avviato la campagna vaccinale "gender-neutral", con chiamata attiva ai 12enni di entrambi i sessi.

Schedula vaccinale a 2 dosi

Entrambi i vaccini hanno recentemente subito una modifica nella scheda tecnica, riguardante la scheda vaccinale. Nel mese di dicembre 2013, EMA ha approvato una nuova posologia del vaccino bivalente limitatamente alla fascia di età 9-14 anni inclusi. Qualche mese più tardi, a marzo 2014, EMA ha approvato la riduzione della scheda vaccinale a 2 dosi anche per HPV4, limitatamente alla fascia di età 9-13 anni inclusi, in entrambi i sessi.






Alla base di questo cambiamento vi sono stati i risultati ottenuti dagli studi di Romanowski ⁴³ e Dobson ⁴⁴ che hanno dimostrato che due dosi di vaccino somministrate a distanza di 6 mesi nelle adolescenti dai 9 ai 13-14 anni inducono una risposta immunitaria comparabile/non inferiore a quella di tre dosi di vaccino nelle giovani donne per almeno 36 mesi per HPV4 e 48 mesi per HPV2. Recentemente, a conferma di tale dato, per HPV2 sono stati pubblicati i dati di 4 anni di follow-up ⁴⁵. Il programma di vaccinazione anti-HPV con 2 dosi ha le potenzialità di essere attuato più facilmente rispetto a quello a 3 dosi. Si auspica che il minore numero di accessi al servizio vaccinale possa migliorare la compliance alla vaccinazione, che purtroppo tutt'ora risulta essere non ottimale.

Il vaccino di nuova generazione: il vaccino 9-valente

A dicembre 2014 FDA, e qualche mese dopo EMA, hanno approvato il nuovo vaccino 9-valente (HPV9) contenente oltre ai 4 tipi di HPV contenuti nel vaccino quadrivalente, altri 5 tipi ovvero 31/33/45/52/58. Questi ultimi sono considerati tipi di HPV ad elevato rischio oncogeno, subito dopo in ordine di frequenza dei tipi 16 e 18.

Rispetto a HPV4 il vaccino 9-valente ha una concentrazione doppia di adiuvante, concentrazione utilizzata da anni anche in altri vaccini polivalenti, e un contenuto di particelle simil-virali (VLP) aumentato per il tipo 16 da 40 a 60 microgrammi e per il tipo 18 da 20 a 40 microgrammi, in modo di garantire una risposta anticorpale sovrapponibile al vaccino quadrivalente ⁴⁶. Nella tabella I vengono riassunti le caratteristiche di tutti i vaccini attualmente disponibili in commercio.

Tabella I. Vaccini commercializzati in Europa.

	Bivalente Cervarix®	Quadrivalente Gardasil®	9-valente Gardasil 9®
Tipi virali inclusi	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18 31,33,45,52,58
Adiuvante	AS04 (50 microgrammi)	Alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al)	Alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,5 milligrammi di Al)
Indicazioni	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 16 e 18: <ul style="list-style-type: none"> • Lesioni precancerose della cervice uterina, della vulva e della vagina • Carcinoma del collo dell'utero 	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 6, 11, 16, 18 <ul style="list-style-type: none"> • Lesioni precancerose della cervice dell'utero, della vulva e della vagina • Neoplasie del collo dell'utero • Lesioni anali precancerose e neoplasie anali • Lesioni genitali esterne (condilomi) 	Dai 9 anni per la prevenzione delle patologie causate da HPV 6, 11, 16, 18, 31,33,45,52,58 <ul style="list-style-type: none"> • Lesioni precancerose della cervice dell'utero, della vulva e della vagina • Neoplasie del collo dell'utero • Lesioni anali precancerose e neoplasie anali • Lesioni genitali esterne (condilomi)
Indicazioni per sesso	 Dai 9 anni	 Dai 9 anni  Dai 9 anni	 Dai 9 anni  Dai 9 anni
Schedula Europa	2 dosi 0-6 mesi (dai 9 ai 14 anni inclusi) 3 dosi 0-1 -6 mesi (dai 15 anni)	2 dosi 0-6 mesi (dai 9 ai 13 anni inclusi) 3 dosi 0-2-6 mesi (dai 14 anni)	3 dosi 0-2-6 mesi (da somministrare entro un anno)

Gli studi pubblicati hanno dimostrato la non inferiorità immunologica di HPV9 per i sierotipi in comune con il vaccino quadrivalente, tale dato è stato considerato un prerequisito fondamentale dalle autorità regolatorie⁴⁷.

Più di 14.000 donne di età compresa tra 16 e 26 anni hanno partecipato al trial randomizzato di confronto con HPV4, di queste circa 7100 donne hanno ricevuto HPV9. I risultati hanno mostrato la non inferiorità per HPV 6,11,16,18, un'efficacia del 96,7% sulle lesioni ad alto grado cervicali, vulvari e vaginali dai 5 tipi vaccinali aggiunti e una riduzione delle infezioni persistenti del 96% con la somministrazione di 3 dosi⁴⁸. Non è stata osservata alcuna protezione nei confronti di altri sierotipi non contenuti nel vaccino. Nella tabella II viene riassunto il profilo di efficacia del vaccino 9-valente.

Nell'analisi della popolazione *intention-to-treat* (popolazione che aveva lesioni o poteva essere infetta da HPV) non è stato osservato un beneficio aggiuntivo utilizzando HPV9 rispetto a HPV4, probabilmente legato

al fatto che all'inizio dello studio un'elevata percentuale di donne era già stata infettata con almeno uno dei 5 tipi vaccinali.

Il profilo di sicurezza si è dimostrato sovrapponibile a HPV4 per quanto riguarda gli eventi avversi sistemici, mentre è stato osservato un aumento delle reazioni locali in sede di iniezione¹⁴.

Attualmente non vi sono ancora dati disponibili sull'utilizzo della schedula a 2 dosi, così come dati nelle donne adulte fino a 50 anni. I risultati sono attesi a breve. Il vaccino può essere cosomministrato con il booster di tetano-pertosse acellulare-difterite e il vaccino antimeningococcico quadrivalente coniugato. La cosomministrabilità con questi vaccini potrebbe contribuire a favorire la compliance, riducendo gli appuntamenti vaccinali⁴⁹.

Quali benefici attesi?

Non vi è alcun dubbio che l'ampliamento della copertura sierotipica del vaccino quadrivalente costituisca un passo in avanti, soprattutto per la protezione nei confronti delle neoplasie del collo dell'utero.

Tabella II. Efficacia del vaccino 9-valente verso i tipi HPV 31, 33, 45, 52 e 58.

Endpoint	Fine studio (48 mesi)		
	HPV9	HPV4	Efficacia vaccinale (HPV9 vs HPV4)
	Casi / n	Casi / n	
≥ CIN2, VIN2/3, VaIN2/3	1 / 6016	38 / 6017	97,4% (85,0, 99,9)
CIN, VIN, VaIN (tutte)	3 / 6016	127 / 6017	97,7% (93,3, 99,4)
Infezione persistente a 6 mesi	41 / 5941	946 / 5955	96,0% (94,6, 97,1)
CIN (tutte)	2 / 5949	110 / 5943	98,2% (93,7, 99,7)
≥ CIN2	1 / 5949	35 / 5943	97,1% (83,5, 99,9)
≥ CIN3	0 / 5949	7 / 5943	100% (39,4, 100)
Endpoint – Trattamenti			
ASCUS HR (+)	37 / 5883	506 / 5882	92,9% (90,2, 95,1)
Biopsie	6 / 6013	253 / 6014	97,7% (95,1, 99,0)
Trattamento cervicale chirurgico	4 / 6013	41 / 6014	90,2% (75,0, 96,8)

Nel complesso, i 9 sierotipi vaccinali coprono il 90% della patologia neoplastica della cervice uterina, valore che è molto elevato e che potrebbe portare all'eliminazione virtuale di questa patologia nelle donne vaccinate.

Secondo lo studio di Serrano e collaboratori il vaccino 9-valente potrebbe potenzialmente evitare circa l'88% delle neoplasie anogenitali HPV-correlate⁵⁰. Un recente studio epidemiologico europeo ha provato a stimare i benefici ottenibili con l'introduzione di HPV9⁵¹. In Europa si stimano ogni anno 44.480 neoplasie da HPV in entrambi i sessi, di cui 39.494 attribuibili ai 9 tipi vaccinali e 33.285 attribuibili ai soli tipi 16 e 18. Da questi numeri si ricava come in Europa HPV9 possa coprire il 19% in più delle neoplasie cervicali rispetto a HPV4. Per quanto riguarda le lesioni precancerose del collo dell'utero, vagina, vulva e ano, l'aumento della copertura è stimato del 75%.

Nella Figura 3 vengono riassunti i vantaggi del vaccino 9-valente in termine di riduzione delle lesioni rispetto agli altri vaccini.

Per quanto riguarda gli Stati Uniti, HPV9 è stato stimato possa prevenire dal 4,2% al 18,3% in più delle neoplasie HPV-correlate⁵².

Il vaccino HPV9 non sembra conferire benefici aggiuntivi rispetto a quello HPV4 negli uomini in cui i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 risultano i responsabili principali delle patologie HPV-correlate⁵³.

Un aspetto importante da valutare per l'implementazione di questo vaccino nei programmi vaccinali è il rapporto costo-efficacia. Le prime analisi provengono dagli Stati Uniti: secondo gli autori sia lo switch verso il nuovo vaccino sia il ciclo primario per entrambi i sessi sono risultati essere costo-efficaci anche in presenza di un costo superiore del vaccino HPV9 (rispetto a HPV4), mentre la rivaccinazione con 3 dosi di HPV9 in coloro che hanno già completato il ciclo con HPV4 conferisce solo minimi benefici^{54 55}. Siamo in attesa dei dati europei.

A marzo 2015 *Advisory Committee on Immunization Practices* ha aggiornato le raccomandazioni per la vaccinazione anti-HPV negli Stati Uniti, includendo nei programmi vaccinali il vaccino HPV9.

Conclusioni

A oggi i vaccini bi- e quadrivalente sono stati usati in circa 72 milioni di persone nel mondo con 230 milioni di dosi distribuite fino al 2014, mostrandosi efficaci e sicuri. Ampliare la copertura vaccinale includendo altri tipi oncogeni di HPV espande le possibilità preventive. Il nuovo vaccino 9-valente si è dimostrato essere immunogeno, efficace e sicuro, con un potenziale di prevenzione delle neoplasie al collo dell'utero pari al 90% (Tab. III). I primi dati di costo-efficacia sono promettenti, ulteriori studi sono necessari.

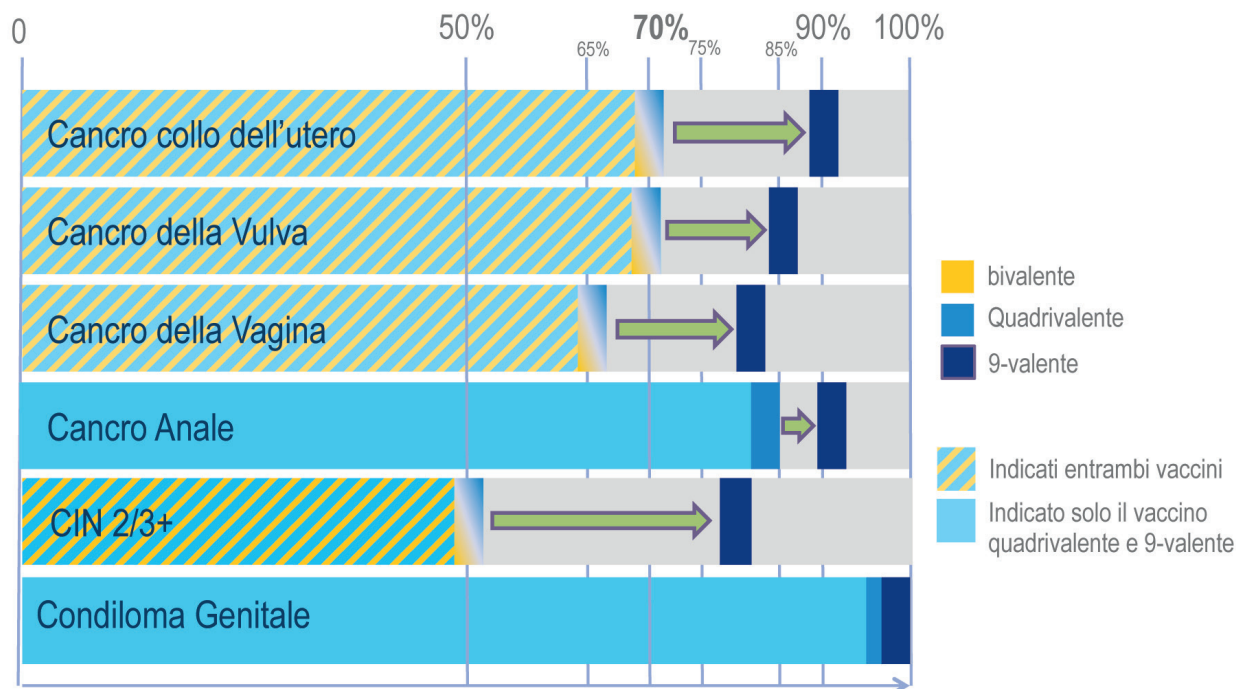


Figura 3. Potenziale percentuale delle patologie prevenute causate da HPV con riferimento ai vaccini in commercio.

Tabella III. Vaccino anti HPV 9-valente: punti chiave.

- Approvato negli USA nel 2014 e in Europa a giugno 2015 per entrambi i sessi, dai 9 anni di età, per la prevenzione di lesioni precancerose e neoplasie che colpiscono il collo dell'utero, la vulva, la vagina e l'ano causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino e dei condilomi genitali.
- Scheda a 3 dosi intramuscolo (0-2-6 mesi).
- Immunogenicità non inferiore a HPV4, per i 4 tipi di HPV in comune.
- Ha il potenziale di ridurre il 90% delle neoplasie della cervice uterina con protezione superiore rispetto a HPV4 (70% vs 90%).
- Ha il potenziale di ridurre di circa l'85% le lesioni precancerose (85% vs 50%).
- Il vaccino 9-valente risulta sicuro. Rispetto a HPV4 solo lieve aumento delle reazioni avverse locali, non nuovi eventi avversi sistemici riportati.
- Il vantaggio è primariamente a favore del sesso femminile.
- In corso studi sulla riduzione della schedula a 2 dosi.
- Importante valutarne l'utilizzo anche nelle donne adulte fino ai 50 anni di età.

Bibliografia

- 1 Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.
- 2 Ramet J, van Esso D, Meszner Z. European Academy of Paediatrics Scientific Working Group on Vaccination. Position paper-HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr* 2011;170:309-2.
- 3 Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microb* 2004;2:343-7.
- 4 Kash N, Lee MA, Kollipara R, et al. Safety and efficacy data on vaccines and immunization to human papillomavirus. *J Clin Med* 2015;4:614-33.
- 5 Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:697-71.

- 6 Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of study analysis of a phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:3435-45.
- 7 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
- 8 Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10.
- 9 Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
- 10 Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781-9.
- 11 Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22:361-73.
- 12 Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384: 2213-27.
- 13 Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105:28-37.
- 14 Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2015 May 14. pii: S1198-743X(15)00438-3. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.001
- 15 Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30:F123-F138.
- 16 Brotherton JM, Ogilvie GS. Current status of human papillomavirus vaccination. *Curr Opin Oncol* 2015;27:399-404.
- 17 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
- 18 Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011;12:862-70.
- 19 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
- 20 Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294-301.
- 21 Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. CVT Vaccine Group. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013;8:e68329.
- 22 Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
- 23 Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;377:2085-92.
- 24 Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:958-66.
- 25 Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *Infect Dis* 2012;206:1645-51.
- 26 Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, et al. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 2013;57:929-34.
- 27 Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, et al. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control* 2014;25:915-22.
- 28 Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18 – associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008-2012. *Vaccine* 2015;33:1608-13.
- 29 Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S, et al. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet* 2013;382:1795-806.

- 30 Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565-80.
- 31 Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, et al. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf* 2013;36:393-412.
- 32 De Vincenzo R, Conte C, Ricci C, et al. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *Int J Womens Health* 2014;6:999-1010.
- 33 http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/HPV-vaccines_EMA_IT_13.07.2015.pdf
- 34 Baril L, Rosillon D, Willame C, et al. Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Vaccine* 2015 Jul 20. pii: S0264-410X(15)00968-8
- 35 Narducci A, Einarson A, Bozzo P. Human papillomavirus vaccine and pregnancy. *Can Fam Physician*. 2012;58:268-9.
- 36 Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2147-62.
- 37 Zuccotti GV, Mameli C. L'infezione da HPV nel maschio. *RIAP* 2013;4:39-44.
- 38 Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health* 2011;48:540-52.
- 39 Garnock-Jones KP, Giuliano AR. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine for the prevention of genital warts in males. *Drugs* 2012;12:235-8.
- 40 Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.
- 41 Giuliano A, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
- 42 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
- 43 Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04- adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vacc* 2011;7:1374-86.
- 44 Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1793-802.
- 45 Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Costa Rica Vaccine Trial and the PATRICIA study groups. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol* 2015;16:775-86.
- 46 https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_9/gardasil_9_pi.pdf
- 47 Luxembourg A, Darron B, Bouchard C, et al. Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2015. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1012010>.
- 48 Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-23.
- 49 Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccine. *Pediatrics* 2015 Aug 3. pii: peds.2014-4199.
- 50 Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015;51:1732-41.
- 51 Hartwig S, Baldauf J, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* 2015, in press. doi:10.1016/j.pvr.2015.06.003
- 52 Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv086.
- 53 Brotherton JM, Ogilvie GS. Current status of human papillomavirus vaccination. *Curr Opin Oncol* 2015;27:399-404.
- 54 <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2014-10/hpv-03-brisson.pdf>
- 55 <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2015-02/hpv-03-Chesson.pdf>