



## Combattere l'HPV con il vaccino in Italia e nel mondo

L'identificazione del papillomavirus (HPV), come causa «necessaria» del carcinoma della cervice uterina, e la messa a punto di un vaccino in grado di prevenire l'infezione dei tipi più comuni di HPV è uno dei più grossi successi nel campo della prevenzione dei tumori negli ultimi decenni. Si tratta del secondo vaccino concepito per la prevenzione di un tumore, dopo il vaccino contro il virus dell'epatite B che è stato introdotto circa vent'anni fa e si usa, oggi, in oltre 160 paesi, compresi l'intera Cina e diversi paesi dell'Africa sub-sahariana.<sup>1</sup> Purtroppo, il vaccino contro l'HPV è anche il vaccino più caro mai introdotto sul mercato (attualmente in Italia il costo è di 565 euro per il privato cittadino e di un massimo di 342 euro per le aziende sanitarie).

Le basi biologiche del vaccino e il possibile impatto sui programmi di screening per il carcinoma della cervice in Italia sono passati in rassegna in questo numero di *Epidemiologia & Prevenzione*. In questo editoriale vorrei perciò concentrarmi su alcuni elementi essenziali che non sempre emergono con chiarezza dalla letteratura sull'argomento.

Innanzitutto, l'approvazione del primo vaccino contro l'HPV da parte delle maggiori autorità regolatrici mondiali (la FDA statunitense nel giugno 2006 e l'EMEA nel settembre 2006) e la commercializzazione dello stesso in molti paesi (circa 50 al marzo 2007) sono stati più rapidi che nelle migliori previsioni. Tale rapidità è dovuta all'elevata efficacia (vicina al 100%) subito emersa nella prevenzione delle infezioni e delle lesioni pre-cancerose (cervical intra-epithelial neoplasia, CIN, di tipo 2 e 3) derivanti dai tipi di HPV presenti nel vaccino stesso.<sup>2-4</sup> Però, l'effetto collaterale di questa accelerazione è la necessità di prendere decisioni immediate in mancanza di alcune informazioni chiave:

**1. la durata della protezione:** ovviamente la durata della protezione è nota solo per il tempo d'osservazione disponibile negli studi clinici, cioè cinque anni circa al massimo. Quest'incertezza ha portato a scegliere di organizzare le campagne di immunizzazione di massa a un'età anteriore all'inizio dei rapporti sessuali ma non di troppo precedente a essi (cioè 11-12 anni). Il futuro dirà se sia possibile, come sarebbe molto più efficiente, anticipare la vaccinazione alla prima infanzia e se un richiamo sia necessario dopo alcuni anni;

**2. l'efficacia in donne già infettate da HPV:** il meccanismo d'azione del vaccino (vd. in questo volume, Carozzi p. 92) è legato alla neutralizzazione del virus quando è ancora libero in vagina, prima della sua penetrazione nelle cellule dell'apparato genitale. Come ci si attendeva, non si è perciò trovato alcun effetto favorevole nelle donne che sono state vaccinate, per infrazione involontaria ai criteri d'inclusione negli studi clinici controllati, quando erano già infettate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino. A questo proposito, è interessante notare che i due più grandi studi clinici controllati di fase III (su quasi 18.000 donne tra 15 e

26 anni)<sup>5,6</sup> sul vaccino quadrivalente sono stati pubblicati nell'aprile 2007 quando già era stato introdotto in oltre 70 Paesi. Il vaccino si è confermato capace di prevenire tra il 98% e 100% delle lesioni cervicali o ano-genitali causate da HPV 6, 11, 16 e 18 nelle donne mai infettate da questi tipi. I risultati delle analisi *by intention to treat*, comprendenti anche le donne già infettate, mostravano, però, un'efficacia molto inferiore (circa 50% verso le lesioni causate dai tipi presenti nel vaccino e 20% quando si includevano tutte le lesioni derivanti da qualunque tipo di HPV). La conclusione è dunque che il vaccino è realmente molto efficace, ma che 15-26 anni è già troppo tardi (da cui l'attuale consenso sul vaccinare le ragazze a 12 anni circa).<sup>7</sup> Si evidenzia, inoltre, l'importanza di produrre vaccini contro un numero più elevato di tipi oncogeni di HPV (almeno 8) per prevenire una maggiore quota di lesioni cervicali.

Mentre sembra dunque chiaro che, quando c'è già un'infezione dei tipi di HPV presenti nel vaccino, questo non impedisce lo sviluppo di lesioni pre-cancerose non è ancora chiaro che cosa succede in quelle donne (che sono la grande maggioranza) in cui queste infezioni si risolvono spontaneamente. Saranno protette dal vaccino contro eventuali reinfezioni? Purtroppo, però, per conoscere l'effetto del vaccino sulle reinfezioni è necessario un follow-up più lungo e questo dovrebbe essere possibile almeno negli studi dove il vaccino è stato somministrato a popolazioni ben definite (per esempio Costa Rica e Paesi Scandinavi).<sup>8</sup>

A fronte della relativa limitatezza dei dati reali, si è creata enorme richiesta di modelli statistici che prevedano l'impatto del vaccino, da solo o in combinazione con programmi di screening, sull'infezione da HPV e sul carcinoma della cervice (vd. in questo volume, Zappa p.81 e Ronco p. 86). Diverse pubblicazioni hanno esplorato il rapporto costo-beneficio del vaccino contro l'HPV (si veda la breve rassegna in Saslow et al.<sup>7</sup>), ma i loro risultati devono essere interpretati con cautela. Anche incorporando l'altissimo costo attuale del vaccino, le differenti combinazioni di immunizzazione e screening risultano abbastanza convenienti per i paesi ricchi, ovvero al di sotto del tetto convenzionale di 50.000 dollari di spesa per anno di vita guadagnato (*quality-adjusted life year, QALY*).

A mio avviso, esiste però un rischio sistematico di sopravvalutare il costo finale dei programmi d'immunizzazione e di sottovalutare quello dei programmi di screening. Ciò si verifica principalmente perché il costo del vaccino è destinato a diminuire per diverse ragioni di tipo politico (le industrie farmaceutiche effettuano sostanziali sconti al grande acquirente pubblico), economico (un secondo vaccino contro l'HPV 16 e 18<sup>4</sup> dovrebbe presto essere approvato ed entrare in competizione con quello quadrivalente già disponibile) nonché tecnico (la produzione su vasta scala riduce i costi di produzione). Per quanto riguarda, in-

vece, il costo dei programmi di screening, la conferma e il trattamento/follow-up dei pap test anomali rappresentano una componente notevole, ma difficile da stimare, del loro costo<sup>9</sup> e, come in Zappa in questo volume, spesso non sono tenuti in conto. Proprio il costo della gestione dei pap test anomali dovrebbe essere molto ridotto dalla vaccinazione. Infatti HPV 16 e 18 non causano solo oltre il 70% dei carcinomi della cervice ma anche il 50% circa delle displasie gravi e il 20% di quelle lievi.<sup>10</sup>

Quando il discorso si sposta dai paesi ricchi a quelli poveri, dove si verifica l'80% dei decessi annuali per il carcinoma della cervice,<sup>11</sup> non c'è alcun dubbio che, anche se il costo del vaccino fosse un decimo di quello attuale (30 dollari), sarebbe comunque troppo alto. Trenta dollari corrispondono, infatti, al costo dell'intero pacchetto vaccinale raccomandato oggi ai bambini in quei paesi (www.gavialliance.org). L'accesso dei paesi poveri al vaccino contro l'HPV dipende perciò in maniera cruciale dal supporto da parte dei grandi donatori internazionali, in primo luogo il GAVI (la Global Alliance for Vaccines and Immunizations), una rete di organizzazioni pubbliche e private che include alcuni governi nazionali, Unicef, Who, World Bank, Bill & Melinda Gates Foundation nonché le industrie che producono vaccini. I fondi impegnati da GAVI per il prossimo decennio eccedono i tre miliardi di dollari e sono per lo più destinati all'acquisto di vaccini nuovi (per esempio pneumococco, rotavirus e meningococco) e di vaccini ancora sottoutilizzati (per esempio epatite B, haemophilus influenziae e febbre gialla) in settantadue paesi il cui reddito per abitante è inferiore a 1.000 dollari annui. Tra questi paesi si ritrovano la totalità dell'Africa sub-sahariana e i paesi più poveri di Asia e America Latina.

E' attualmente in corso un notevole sforzo per introdurre il vaccino contro l'HPV tra i vaccini sostenuti da GAVI (www.path.org/cervicalcancer) e non mancano, a supporto di questo tentativo, dati sull'alta incidenza del carcinoma della cervice<sup>11</sup> e dell'infezione da HPV<sup>12</sup> nella maggioranza dei paesi poveri. E', però, la prima volta che un vaccino destinato a prevenire la morte di donne giovani o di mezza età entra in competizione in paesi poveri con vaccini che diminuiscono sostanzialmente la mortalità infantile. Si può prevedere perciò un acceso dibattito dal momento che il mandato iniziale di GAVI era principalmente quello di prevenire i due milioni di decessi evitabili che si verificano ogni anno nei bambini che non hanno accesso alle vaccinazioni essenziali.

Molti si meravigliano che, essendo l'HPV un'infezione a prevalente trasmissione sessuale, non si parli, almeno per il momento, di vaccinare anche i maschi.<sup>7</sup> La ragione principale è che non si hanno ancora prove dell'efficacia del vaccino negli uomini. Si sa, di certo, che la risposta anticorpale alla vaccinazione è simile nei due sessi,<sup>7</sup> ma si teme che, per le caratteristiche del tratto genitale maschile, la carica anticorpale presente a livello della cute del pene possa essere molto inferiore che a livello delle mucose della vagina e della cervice uterina. Inoltre, assumendo che la maggioranza delle infezioni da HPV si verifichi in rapporti eterosessuali, l'immunizzazione di un solo sesso (meglio se quello

dove esiste una grave patologia come il carcinoma della cervice da prevenire) dovrebbe alla lunga interrompere la circolazione del virus nella popolazione. Vaccinare i maschi sarebbe però utile se la percentuale di donne che accettano la vaccinazione fosse bassa.

Infine, nel dibattito che seguirà in Italia la commercializzazione del vaccino contro l'HPV non mancherà di emergere, come altrove, il timore che la vaccinazione contro un'infezione sessualmente trasmessa modifichi il comportamento sessuale delle adolescenti. Quest'eventualità sembra improbabile, come dimostra una grande indagine condotta negli Stati Uniti sulle motivazioni per cui adolescenti di entrambi i sessi ritardano l'inizio dei rapporti sessuali.<sup>13</sup> La paura di infezioni sessualmente trasmesse è stata menzionata solo dal 7% delle femmine e dal 10% dei maschi, di gran lunga meno frequentemente di altre motivazioni, quali considerazioni morali o religiose, mancanza del compagno/a adatto e paura di una gravidanza.

**Conflitti di interesse:** nessuno

**Silvia Franceschi**

*Infections and Cancer Epidemiology Group, IARC*

*e-mail: franceschi@iarc.fr*

## References

1. Dawson AJ. An ethical argument in favour of routine hepatitis B vaccination in very low-incidence countries. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 120-25.
2. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.
3. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
4. 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.
5. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
6. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
7. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 7-28.
8. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P et al. Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S233-41.
9. Goldie SJ, Kohli M, Grima D et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604-15.
10. Clifford GM, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV distribution in women with and without neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S26-34.
11. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: Incidence, mortality and prevalence worldwide [cd-rom]*. Lyon, IARC Press, 2001.
12. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006; 119: 2677-84.
13. Abma JC, Martinez GM, Mosher WD, Dawson BS. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. *Vital Health Stat* 23 2004: 1-48.