EDITORIALE

Il vaccino anti-HPV: decidere in sanità pubblica

Come illustrato da Francesca Carozzi,[1] l'infezione da HPV è condizione necessaria, anche se non sufficiente, per l'insorgenza del carcinoma della cervice uterina, nonché di altri tumori genitali e orofaringei. La relazione tra HPV e tumori ha quindi aperto la strada alla ricerca di vaccini, che, prevenendo la trasmissione di un'infezione, siano uno strumento di prevenzione primaria di una patologia oncologica.

Il primo vaccino contro l'HPV (Gardasil, Merck) è stato autorizzato per l'uso negli Stati Uniti nel giugno 2006 e nell'Unione Europea nel settembre dello stesso in anno; in Italia è stato introdotto in commercio nel febbraio 2007. Si tratta di un vaccino quadrivalente contro gli HPV 16 e 18, cui vengono attribuiti il 70% circa dei carcinomi della cervice, e gli HPV 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi genitali. Un secondo vaccino bivalente anti-HPV 16 e 18 è in corso di autorizzazione in Europa (Cervarix, GSK). E' quindi cruciale comprendere potenzialità, limiti, e possibili strategie di utilizzo di questi vaccini.

Per il Gardasil, i trial clinici condotti prima dell'autorizzazione,[2-5] cui hanno partecipato circa 20.500 donne tra 16 e 26 anni (di cui il 50% vaccinate e il 50% trattate con placebo, costituito dal solo adiuvante), e 2.000 ragazze tra 9 e 17 anni (di cui 1.500 vaccinate) hanno mostrato che:

- se somministrato in donne che non hanno già contratto l'infezione da HPV, il vaccino ha un'efficacia clinica >98% nel prevenire le lesioni CIN 2+ da HPV 16 e/o 18;
- il vaccino non è efficace in donne che hanno già contratto l'infezione da HPV 16 e/o 18;
- la risposta immune indotta dal vaccino è almeno 10 volte più elevata di quanto osservato dopo l'infezione naturale;
- la risposta immune è migliore nelle ragazze più giovani, essendo significativamente più elevata tra 9 e 12 anni;
- immunogenicità ed efficacia persistono a 4 anni dalla vaccinazione;
- dopo la vaccinazione, sono comuni (>10%) febbre e reazioni locali.

I dati di farmacovigilanza post-marketing disponibili non hanno a oggi mostrato segnali di allarme.[6]

In fase di autorizzazione, sono state valutate sicurezza ed efficacia del prodotto. Dobbiamo tuttavia chiederci quali siano gli obiettivi di un eventuale programma esteso d'immunizzazione, quale sia la popolazione target, e se vi siano gli elementi per avviare una strategia vaccinale a riguardo.

L'introduzione su larga scala di un nuovo vaccino costituisce infatti una importante opportunità di prevenzione, ma rappresenta anche una sfida per i sistemi sanitari, che devono essere in grado di raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali, e monitorare attentamente i tre indicatori cardine (oltre alle coperture vaccinali, anche frequenza della malattia prevenibile e degli eventi avversi). Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità,[7] nel processo decisionale per l'avvio di un programma vaccinale, vanno valutati in prima istanza gli aspetti specifici della strategia vaccinale, quale l'impatto della malattia prevenibile, le caratteristiche del vaccino e i costi. In seconda battuta, vanno presi in considerazione aspetti di tipo programmatico, come la possibilità d'approvvigionamento di un numero sufficiente di dosi. Questi elementi vanno valutati in ogni contesto nazionale, e in Europa numerose nazioni effettuano queste valutazioni nell'ambito di Commissioni consultive sulle vaccinazioni. In Olanda, per esempio, l'introduzione dei nuovi vaccini viene esaminata alla luce di 7 criteri,[8] mentre in Danimarca è stata recentemente condotta un Health Technology Assessment sull'introduzione del vaccino anti-HPV.[9]

In Italia, la Commissione nazionale vaccini, istituita nel 1998, elabora il Piano nazionale vaccini, che include il calendario vaccinale nazionale. Dato l'ordinamento dello Stato italiano, in cui la sanità è materia concordata tra Stato e Regioni, questo documento viene approvato in sede di Conferenza Stato Regioni. I vaccini previsti nel calendario nazionale (a oggi, nove) sono inclusi nei Livelli essenziali d'assistenza, e gratuiti non solo per i cittadini italiani ma anche per gli stranieri presenti sul territorio nazionale, garantendo l'equità d'offerta in tutte le regioni.

Data la disponibilità del vaccino anti-HPV, dall'autunno 2006 sono stati considerati gli aspetti tecnici e logistici circa la sua possibile introduzione nel calendario nazionale.

Come riportato da Guglielmo Ronco,[10] in Italia la prevalenza delle infezioni da HPV in donne tra 25 e 64 anni aderenti a programmi di screening è del 9% circa, con un picco del 16% nelle donne più giovani (25-29 anni); l'HPV 16 è presente nel 18-57% delle donne infette.

Il carcinoma della cervice, seppur in diminuzione grazie ai programmi di screening, ha colpito negli anni 1998-2002, circa 3.400 donne e causato circa 1.000 decessi ogni anno.[11]

La diffusione dei programmi di screening organizzato sta progressivamente aumentando,[12] ma tuttora la percentuale di donne che ha effettuato un pap-test negli ultimi tre anni è del 70%, e il 44% di queste lo ha effettuato di propria iniziativa.[13] Il 30% delle donne italiane, presumibilmente socialmente e culturalmente più svantaggiate, non accede quindi alla prevenzione secondaria.

Dai dati d'efficacia del Gardasil, emerge chiaramente l'importanza di vaccinare prima di un'eventuale infezione da HPV 16/18, quindi prima dell'inizio dei rapporti sessuali. Vanno inoltre considerati aspetti logistici: in Italia, la scuola dell'obbligo include la terza media, cioè nel quattordicesimo anno di vita. Visto che la vaccinazione prevede un ciclo di tre dosi nel-

l'arco di sei mesi, le ragazze nel dodicesimo anno di età soddisfano due importanti requisiti:

- è improbabile che abbiano già avuto rapporti sessuali;
- frequentano il primo o secondo anno di scuola media, periodo in cui l'evasione scolastica è modesta. La frequenza della scuola consente una migliore «tracciabilità», quindi una maggiore probabilità di successo dell'invito attivo.

In base a queste considerazioni, l'AIFA ha inserito il Gardasil in prontuario in fascia H-RR. La fascia H, cioè la gratuità attraverso le strutture dell'SSN, è limitata alle dodicenni. Al di fuori di questa fascia di età, può essere acquistato in farmacia. Il costo del vaccino è molto elevato (114 euro a dose per l'SSN; 188,15 euro per il pubblico in farmacia).

La vaccinazione, inoltre, non previene le infezioni da tutti i tipi oncogeni di HPV: nelle donne senza pregressa infezione da HPV 16/18, l'efficacia, nel prevenire le lesioni CIN 2+ associate a qualunque tipo di HPV è stata stimata pari al 27% su tre anni di osservazione.[2]

Quindi, la vaccinazione non è una misura alternativa al pap-test, e, come evidenziato da Marco Zappa,[14] i costi del programma vaccinale, si aggiungono a quelli del programma di screening. Questo potrebbe però essere modificato in futuro. L'HPV 16 è infatti il tipo associato a una progressione più rapida delle lesioni precancerose; la prevenzione di queste infezioni potrebbe perciò consentire di aumentare gli intervalli tra i test, riducendo i costi dello screening. La vaccinazione delle dodicenni, che entreranno negli screening tra 13 anni, consentirà di raccogliere le informazioni necessarie per valutare questa opportunità.

Ci si può chiedere quale sia il valore aggiunto della vaccinazione, in presenza del programma di screening. Ci sono a riguardo due principali considerazioni:

- il vantaggio della prevenzione primaria rispetto a quella secondaria, in termini sia di benefici individuali di salute sia di costi per il sistema sanitario. A tal fine sarà importante condurre studi che considerino i costi dei trattamenti delle lesioni precancerose, oltre a quelli delle procedure diagnostiche;
- la possibilità di raggiungere una maggiore copertura con particolare riguardo alle fasce a maggiore deprivazione sociale. Raggiungere migliori coperture potrebbe essere più facile con la vaccinazione, che è più concentrata nel tempo e rivolta all'età scolare, piuttosto che con lo screening, diluito negli anni e rivolto a donne adulte. Per questo la vaccinazione è stata considerata come uno strumento di maggiore equità.[9]

E' comunque necessario un forte impegno di formazione degli operatori e informazione della popolazione a tutti i livelli, utilizzando la sinergia di sforzi tra diverse professionalità per chiarire che la vaccinazione è un investimento a lungo termine per chi oggi è molto giovane, ma lo screening resta il cardine per la prevenzione del carcinoma della cervice nelle donne tra 25 e 64 anni.

L'introduzione del vaccino in prontuario è stata accompagnata dalla preparazione di un documento tecnico. Dato l'inserimento del vaccino in fascia H per le dodicenni, l'approvazione di questo documento da parte della Conferenza Stato Regioni è cruciale per coordinare le attività ed evitare disomogeneità di offerta sul territorio, simili a quanto già osservato per altri vaccini, quali quello contro il meningococco C e varicella.[15]

Compito della comunità scientifica è rispondere, attraverso appropriati studi, alle domande ancora aperte, quali l'efficacia, l'immunogenicità e il profilo di sicurezza a lungo termine del vaccino, l'interazione tra vaccinazione e politiche di screening e la potenziale pressione selettiva della vaccinazione su altri tipi di HPV. Le nuove conoscenze dovranno essere alla base di revisioni periodiche volte a migliorare le strategie vaccinali e a favorire le migliori misure di prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice uterina.

Marta Luisa Ciofi degli Atti, Serena Donati, Stefania Salmaso
Centro nazionale epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di sanità, Roma

Bibliografia

1. Carozzi FM. Le basi biologiche dei vaccini per il papillomavirus umano (HPV). *Epidemiol Prev* 2007; 31(2-3): 92-99.
2. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *NEJM* 2007; 356 (19): 1915-27.
3. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-68.
4. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-39.
5. Emea. EPARs for authorised medicinal products for human use. Gardasil Scientific discussion (disponibile all'indirizzo: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf).
6. WHO Global Advisory Committe on Vaccine Safety. Safety human papillomavirus vaccine. *WER* 2007; 28/29: 255-57.
7. World Health Organization. *Vaccine Introduction Guidelines: adding a vaccine to a national immunization programme. Decision and implementation*. 2005; WHO/IVB/05.18
8. Health Council of the Netherlands. The future of the National Immunisation Programme: towards a programme for all age groups. *The Hague: Health Council of the Netherlands* 2007; 2007/02E (disponibile all'indirizzo: http://www.healthcouncil.nl/pdf.php?ID=1511&p=1).
9. National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus. *Health technology assessment* 2007; 9(1) (disponibile all'indirizzo: http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_smfatn_en.pdf).
10. Ronco G. Epidemiologia dell'infezione genitale da HPV e delle sue complicazioni e utilizzo della ricerca molecolare per lo screening del cancro del collo dell'utero. *Epidemiol Prev* 2007; 31(2-3): 86-91.
11. AIRT working group. I tumori in Italia-Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006; 30(1) Suppl 1: 64-65.
12. Gallo T, Binkin N, Baldissera S et al. La diffusione dell'attività di diagnosi precoce in Italia per lo screening cervicale, mammografico e colorettale (Studio Passi, 2005). In: Osservatorio Nazionale Screening. *Quinto rapporto*. 2006.
13. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi M et al. Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. In: Osservatorio Nazionale Screening. *Quinto rapporto*. 2006
14. Zappa M. Valutazione dell'impatto della vaccinazione contro il papilloma virus. *Epidemiol Prev* 2007; 31(2-3): 81-85
15. D'Ancona F, Alfonsi V, Caporali M, Ranghiasci A et al. Pneumococcal conjugate, meningococcal C and varicella vaccination in Italy. *Euro Surveill* 2007; 12(2) [Epub ahead of print]. Disponibile on line: http://www.eurosurveillance.org/em/v12n02/1202-225.asp.