

Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata

SIMONA DI MARIO¹, MARCELLO BERGAMINI², DANIELA SPETTOLI¹, VITTORIO BASEVI¹, NICOLA MAGRINI¹

¹Centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva - SaPeRiDoc - Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria, CeVEAS, Azienda USL di Modena

²Pediatra di famiglia, Azienda USL di Ferrara

L'arrivo sul mercato di un nuovo vaccino, come questo contro il papillomavirus tipo 6/11/16/18, anzi di un vaccino doppiamente nuovo, perché presentato come vaccino anti-cancro, produce una reazione (pilotata?) fatta per metà di interesse scientifico e per metà di bisogno di pronto intervento salvifico, da cui l'offerta governativa di renderlo gratuitamente disponibile a tutte le adolescenti. Sebbene le leve del potere non siano nelle nostre mani, resta un dovere del professionista sapere, per saper guidare e saper consigliare.

Inserendo in *PubMed* i termini “*human papillomavirus*” e “*immunisation o immunization o vaccination o vaccine*” si ottengono (dato aggiornato al 30 luglio 2007) 1293 citazioni, la prima delle quali risale al 1983¹. Per i primi cinque anni, fino al 1988, gli articoli si riferiscono alla scoperta dell'associazione fra infezione da papillomavirus umano - HPV - e i tumori/condilomi genitali. Nell'agosto 1988, per la prima volta, si prospetta la possibilità di avere un vaccino contro HPV², ma solo alla fine del 1992 si pubblica il primo lavoro in cui si annuncia che le particelle virali originate dalla proteina L1 sono in grado di auto-assemblarsi e di evocare una risposta immune significativa³. Delle 1293 citazioni identificate, 948 riguardano gli uomini. Di queste, 30 sono studi controllati randomizzati (limiti nella ricerca di *PubMed* “*humans*” e “*randomized controlled trial*”). Oltre la metà di questi RCT sono stati pubblicati fra il 2006 e il 2007. La materia è quindi recente e con un numero di RCT sufficiente per poter trarre conclusioni informate. Dei 30 RCT pubblicati, sette si riferiscono a prime sperimentazioni su vaccini monovalenti⁴⁻¹⁰, uno alle me-

VACCINE AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUSES: CLAIMED EFFICACY VERSUS ACTUAL EFFICACY

(*Medico e Bambino* 2007;26:562-571)

Key words

Human papillomavirus, Vaccine, Adolescent, Randomised controlled trial, Efficacy, Effectiveness

Summary

The recent introduction in the European market of the tetravalent vaccine against Human Papillomavirus raises some concerns on the opportunity to start a national vaccination campaign. In this article an analysis of the currently available evidence, a reflection on what the experts in the field add to the international debate and a comparison between the decision taken in other countries on this issue are presented to guide an informed decision making process on this topic. We searched Pubmed-Medline for RCT on vaccine efficacy. Eight RCT were identified: three studies were related to the bivalent vaccine, and five to the tetravalent vaccine (one describing the Finnish experience of field testing of the tetravalent vaccine efficacy). Flaws related to the presentation of trial results were identified and discussed. The critical analysis of the trials shows that at the moment there is no evidence that implementing a mass vaccination campaign can effectively reduce cervical cancer incidence. Researchers and experts in the field, mirroring the lack of evidence, assume various positions: some of them highlight the theoretical advantage of the vaccine, some of them discuss the limits and information gap still existing and call for more prudence. Moreover, in October 2007, eight out of 27 countries within the European Union took the decision to include the vaccine against Human Papillomavirus in their national immunization campaign. Italian policy makers could consider funding field researches on vaccine efficacy in the Italian context instead of proposing a premature implementation of a mass vaccination campaign.

toche migliori per comunicare con i genitori delle vaccinande¹¹, 15 valutano esclusivamente la risposta immune indotta dai vaccini (studi di fase I)¹²⁻²⁶ e fi-

nalmente otto si riferiscono all'efficacia clinica (è di questi che parleremo più approfonditamente): tre studi sono relativi al vaccino bivalente (*Cervarix* del-

Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata

la Glaxo SmithKline)²⁷⁻²⁹ e cinque al tetravalente (*Gardasil* della Merck, commercializzato in Europa dalla Sanofi Pasteur MSD)³⁰⁻³⁴. Solo uno di questi valuta l'efficacia del vaccino tetravalente a livello di popolazione³⁴. Sono state individuate tre metanalisi (aggiornamento ad agosto 2007) condotte associando differentemente alcuni di questi trial³⁵⁻³⁷.

Molto si è scritto, soprattutto in ambito internazionale, sull'efficacia del vaccino anti-HPV^{38,39}, sugli elevati costi^{40,41}, sull'opportunità o meno di iniziare una campagna di vaccinazione di massa^{41,42}. Alcuni hanno criticato l'attività di marketing e di lobbying attuata dalle compagnie produttrici⁴²⁻⁴⁴, altri hanno sollevato problemi legati alle implicazioni di tipo etico di una vaccinazione rivolta alle adolescenti e relativa a una malattia sessualmente trasmessa⁴⁵, altri infine si sono semplicemente dichiarati entusiasti della novità epocale che questi vaccini possono rappresentare⁴⁶. Anche questa rivista si è interessata all'argomento, riprendendo prima

Box 1 - INFORMAZIONI FLASH SULL'HPV

- Esistono oltre 100 tipi di virus HPV. Alcuni si possono associare a malattie benigne (condilomi) e vengono definiti "tipi a basso rischio", altri si possono associare al cervicocarcinoma e a tumori anogenitali maligni e vengono definiti "tipi ad alto rischio".
 - Il virus HPV si trasmette con i rapporti sessuali (completi e non completi). L'utilizzo del preservativo riduce, ma non azzerà, il rischio di contrarre l'infezione.
 - Il 75% delle donne nel corso della vita si infetta con il virus HPV. Anche fra gli uomini l'infezione è molto frequente.
 - Nei 2/3 dei casi l'infezione si risolve senza provocare sintomi e senza lasciare esiti. Nei casi in cui l'infezione persista, essa può evolvere in lesioni displasiche dette neoplasie intraepiteliali cervicali di grado 1, 2 o 3 (sigla inglese CIN1, CIN2, CIN3):
 - CIN1 indica la presenza di infezione da HPV e non viene considerata una lesione precancerosa, come tale non va trattata;
 - CIN2 regredisce spontaneamente nel 40% dei casi; ciò nonostante viene spesso trattata;
 - CIN3 è la lesione precancerosa con la minore probabilità di regressione spontanea e il maggior rischio di diventare invasiva.
- Mentre la *Food and Drug Administration* considera le CIN2, le CIN3 e l'adenocarcinoma in situ degli esiti surrogati accettabili per il cervicocarcinoma, altri⁴⁹ ritengono che soltanto le CIN3 e l'adenocarcinoma in situ debbano essere considerati dei buoni surrogati.
- La corretta implementazione dei programmi di screening citologici basati sul test di Papicolaou (Pap-test) è in grado di identificare precocemente la quasi totalità delle lesioni displasiche. Questo permette quindi la prevenzione e cura tempestiva della stragrande maggioranza dei cervicocarcinomi associati a tutti i tipi virali.

Maggiori informazioni sono reperibili nel sito SaPeRIDoc all'URL: http://www.saperidoc.it/doc_116.html

DESCRIZIONE DEI VACCINI ANTI-HPV BIVALENTE E TETRAVALENTE

Nome commerciale	Gardasil	Cervarix
Ditta produttrice	Merck & Co., Inc.	Glaxo SmithKline
Tipo di vaccino	Tetravalente	Bivalente
Tipi virali contenuti	HPV 6/11/16/18	HPV 16/18
Cosa hanno in comune	Vaccini ricombinanti non infettivi, preparati a partire da proteine del capsido virale (L1) che si autoassemblano in particelle simili al virus (VLPs) e che non contengono DNA virale	
In cosa differiscono	Le proteine L1 sono prodotte a partire dalla fermentazione separata in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ricombinante Le VLPs purificate vengono adsorbite su un adiuvante preformato contenente alluminio (alluminio amorfo idrossifosfato solfato) Ogni dose di vaccino, pari a 0,5 ml di soluzione da iniettare, contiene 20 mcg di proteine L1 di HPV 6, 40 mcg di proteine L1 di HPV 11, 40 mcg di proteine L1 di HPV 16, e 20 mcg di proteine L1 di HPV 18 oltre a 225 mcg di alluminio più altri additivi; non contiene conservanti o antibiotico	Le proteine L1 sono prodotte con il sistema di espressione del vettore Baculovirus (BEVS) su una linea cellulare Hi-5 derivata dalla <i>Trichoplusia ni</i> e da <i>Spodoptera frugiperda Sf-9</i> Le VLPs purificate vengono adsorbite su un sistema adiuvante AS04, che si differenzerebbe dall'alluminio idrossido per la maggior capacità di indurre una risposta immune (livello anticorpale più elevato e memoria immunitaria più durevole)
Malattie contro cui dovrebbero agire	Carcinoma invasivo, tumori della vagina, condilomi	Carcinoma invasivo, tumori della vagina
Efficacia	Per la sua azione contro i tipi HPV 16 e 18 viene ritenuto* in grado di evitare il 70% dei casi di neoplasia cervicale e il 90% dei condilomi	Per la sua azione contro i tipi HPV 16 e 18 e avendo dimostrato una protezione crociata anche contro i tipi virali 45 e 31 viene ritenuto* in grado di evitare l'80% dei casi di neoplasia cervicale

*Dati riferiti dalle ditte produttrici

Tabella I

Box 2 - DEFINIZIONI (MOLTO SEMPLIFICATE) DEL TIPO DI ANALISI PRESENTATE NEGLI STUDI SUI VACCINI

Analisi according to protocol (ATP)

Analisi volta a valutare l'efficacia teorica del vaccino. Si analizzano esclusivamente i dati relativi alle donne che risultano negative per i tipi di HPV contenuti nel vaccino al momento dell'arruolamento e fino a un mese dopo aver ricevuto la terza dose e che non hanno violato il protocollo di studio (hanno cioè ricevuto le tre dosi di vaccino o placebo come previsto).

Analisi intention to treat (ITT)

Questo tipo di analisi valuta l'efficacia del vaccino quando utilizzato nella realtà. Sono inclusi nell'analisi i dati relativi a tutte le donne arruolate, purché abbiano ricevuto una prima dose di vaccino o placebo, indipendentemente dalla positività per i tipi di HPV contenuti nel vaccino e dalla loro aderenza al protocollo di studio.

Dal momento che il vaccino anti-HPV, pur testato su donne di età fra i 15 e i 25 anni, verrà somministrato preferibilmente alle adolescenti, si può desumere che nella realtà la vaccinazione di massa rivolta alle dodicenni potrà avere una efficacia compresa fra quella della analisi ITT e quella ATP. Partendo dal presupposto che la percentuale di dodicenni già esposte e positive al virus sia bassa, la popolazione vaccinata sarebbe più simile a quella ATP. Considerando però che il vaccino provoca frequenti effetti collaterali locali (*Tabella II e III*), ma soprattutto si basa su tre somministrazioni, è prevedibile che, soprattutto nei gruppi socioeconomicamente più svantaggiati, la probabilità di completare l'intero ciclo sia inferiore, come si è già verificato quando si introdusse il vaccino contro l'epatite B⁵³; per questo l'efficacia potrebbe essere più simile a quella ottenuta dall'analisi ITT. Queste speculazioni si basano sull'assunto che nelle dodicenni l'efficacia sia sovrapponibile a quelle delle donne di età maggiore in cui il vaccino è stato sperimentato. Mentre la capacità del vaccino di evocare una buona risposta immune anche nelle giovani adolescenti è stata provata in studi di fase I (su piccoli numeri), l'efficacia clinica in questa fascia di età non è stata ancora studiata sufficientemente (vedere successivamente commenti alle *Tabella II e III*).

Va inoltre considerato che, a differenza degli studi di efficacia sui farmaci, per i quali gli RCT sono considerati gli studi migliori, nei casi dei vaccini gli RCT rappresentano solo la prima valutazione, a cui deve far seguito uno studio di efficacia sul campo: il vaccino testato in un gruppo di universitarie del Minnesota potrebbe agire su tipi virali con caratteristiche molto differenti da quelle dei tipi virali circolanti in comunità del centro, del nord e del sud Italia (sui quali per il momento abbiamo pochi dati). Questo significa che l'efficacia finale del vaccino va valutata in ogni specifico setting e non si può assumere una volta per tutte (a questo serve la sorveglianza).

un aggiornamento sul vaccino dell'Agenzia Italiana del Farmaco⁴⁷ e pubblicando poi un editoriale che sollevava alcuni degli interrogativi prima elencati⁴⁸. In questo articolo si propone un'analisi critica dei dati pubblicati sull'efficacia clinica dei due vaccini anti-HPV esistenti: l'obiettivo è di fornire ai professionisti, che operano con i genitori e con le adolescenti, le informazioni necessarie a costruire un consenso o un dissenso, il più informato possibile rispetto alla proposta vaccinale.

METODO

Sono stati raccolti e analizzati i trial pubblicati relativi all'efficacia clinica dei vaccini bivalente e tetravalente (per la strategia di ricerca *vedi prima*). I principali risultati degli studi analizzati sono riportati sotto forma di tabelle. In *Tabella I* sono riportate le caratteristiche dei due vaccini. I dati de-

scritti degli studi sul vaccino bivalente e tetravalente (caratteristiche della popolazione arruolata, durata del follow up ecc.) sono presentati rispettivamente nelle *Tabella II e III*. In *Tabella IV* sono infine riportati i dati di efficacia (il vaccino previene o no il cervicocarcinoma?).

In linea con le raccomandazioni degli esperti^{49,50} si è scelto di riportare i dati di efficacia preferendo, laddove possibile, esiti come le lesioni pretumorali di grado elevato o neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 2 o 3 (sigla CIN2, CIN3) e gli adenocarcinomi in situ (sigla AIS). Nel caso dell'infezione da HPV è fondamentale utilizzare indicatori d'esito affidabili perché, nella grandissima parte dei casi, le infezioni e le lesioni di basso grado (CIN1) sono destinate alla guarigione spontanea (*vedi Box 1* per alcune brevi informazioni riguardanti l'infezione e le strategie preventive disponibili)⁵¹. Si tratta in tutti i casi di esiti surrogati (i cosiddetti *proxy* dell'esito da prevenire) che non indicano la presenza di cervicocarcinoma, ma che possono predirne

la comparsa meglio di altri, quali le infezioni persistenti o le CIN1.

Nel caso del vaccino tetravalente si riportano anche i dati di efficacia per la prevenzione dei condilomi.

Si presentano inoltre i dati relativi al numero di donne arruolate nei trial e quelle incluse nelle analisi secondo il protocollo di studio (ATP) e secondo l'intenzione di trattare (ITT) (*Box 2*) per gli esiti considerati (negli studi pubblicati il numero di donne valutate per CIN3, ad esempio, può essere inferiore al numero di donne valutate per infezione persistente; nella tabella viene riportato il numero di donne che presentano l'esito di cui si parla).

Commenti relativi agli studi analizzati vengono strutturati sotto forma di domande e risposte, cercando di delineare un possibile percorso di informazione che il pediatra potrà utilizzare nella sua comunicazione con i genitori.

Insieme ai risultati abbiamo riportato, come ulteriori elementi per la discussione, le posizioni di ricercatori ed esperti, ottenute inserendo in *PubMed* i termini "human papillomavirus o HPV" e "immunisation o immunization o vaccination o vaccine" con i limiti "humans", "editorial", "letter", "comment", "english" e con la restrizione temporale (data di pubblicazione dal 1° gennaio al 30 settembre 2007). Dei 38 fra editoriali, commenti e lettere identificati abbiamo selezionati quelli apparsi su *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *British Medical Journal* e *Canadian Medical Association Journal*, le riviste più autorevoli e maggiormente interessate all'argomento.

Abbiamo infine riportato le diverse decisioni, assunte a livello governativo dai Paesi dell'Unione Europea, sull'inserimento della vaccinazione anti-HPV all'interno del programma di immunizzazione nazionale, sulla base delle indicazioni (dati pubblicati e non pubblicati) raccolte dalla rete VENICE (*Vaccine European New Integrated Collaboration Effort*)⁵², una collaborazione supportata dalla Commissione Europea e stabilita nel 2006 per favorire la comunicazione tra esperti e incoraggiare l'utilizzo di approcci standard nel monitoraggio e nella valutazione dei programmi nazionali di immunizzazione.

RISULTATI E COMMENTI

I risultati delle ricerche sono esposti nelle *Tabella I, II, III e IV*. Sono ac-

Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata

compagnati da commenti in riquadro e seguiti da una breve serie di domande. Ci sembra che, allo stato dell'arte, le conclusioni non possano essere che provvisorie e dubitative, ed esprimibili solo mediante interrogativi.

Domanda 1: *il tumore dipende dall'infezione da HPV?*

Risposta: sì

Sulla base dei dati disponibili si ritiene che, in assenza di infezione da HPV, il cervicocarcinoma non si sviluppi⁵⁴. Questo è alla base della scelta di non sottoporre allo screening citologico le donne che non hanno mai avuto rapporti sessuali (completi e non)⁵⁵.

Pur non essendo ancora chiara la storia naturale dell'infezione da HPV e i motivi che ne determinano differenti curve di prevalenza in popolazioni differenti⁵⁶, così come pur non conoscendo bene i meccanismi dell'eliminazione spontanea del virus, i tipi di risposta immune evocata e come questa si correli con il rischio di ammalare^{57,58}, si sa però che praticamente non esiste cervicocarcinoma in cui non sia isolato uno o più tipi di HPV: il cervicocarcinoma è, quindi, un tumore a genesi virale⁵⁴.

Questo non vuol dire che avere l'infezione da HPV corrisponda ad avere un cervicocarcinoma: l'infezione è una condizione necessaria, ma non sufficiente a sviluppare il tumore. Se è

vero che la maggior parte delle donne contrae nella vita l'infezione (*Box 1*), è altrettanto vero che solo poche svilupperanno il tumore e ancora meno ne moriranno: in Italia, nel corso della vita, rischia di avere il tumore della cervice una donna ogni 163, e di morirne una donna ogni 1250. In particolare, le più esposte al rischio di ammalare e morire per cervicocarcinoma sono le donne che non si sottopongono regolarmente (ogni tre anni a partire dai due anni successivi all'inizio della vita sessuale) allo screening con Pap-test.

In Italia il tumore della cervice uterina è all'ottavo posto per frequenza, rappresentando il 2% di tutti i tumori femminili; è più raro quindi del tumo-

DATI DESCRITTIVI DEI TRE STUDI SUL VACCINO BIVALENTE

Studio	Descrizione della popolazione	Risultati		
		Risposta immune	Numero esiti	Effetti collaterali
Harper 2004 Fase II ²⁷	Donne sane, età 15-25 aa, ≤6 partner (mediana 1), cervice intatta, citologia e sierologia negativa per HPV 16/18, PCR negativi per 14 tipi di HPV da almeno 3 mesi prima dell'inizio studio. 560 donne g. vaccino, 553 g. placebo <i>Canada, USA, Brasile</i>	100% di siero-conversione nel gruppo vaccino (tranne 1 donna che non sviluppa anticorpi contro il 18). La sieropositività si mantiene a 18 mesi. Il GMT* si riduce di 7-8 volte dal 7° al 18° mese	CIN1 e CIN2 associate ai tipi vaccinali g. vaccino: 1/560 (in co-infezione con altri tipi virali) g. placebo: 6/553 (in 2 casi in co-infezione con altri tipi virali) 7% delle donne non assume le tre dosi	Reazioni gravi g. vaccino: 22/531 (4%) g. placebo: 19/538 (3.5%) Reazioni locali g. vaccino: 499/531 (94%) g. placebo: 472/538 (88%)
Harper 2006 Fase II (follow up del precedente) ²⁸	Donne selezionate dal precedente studio, che avevano ricevuto tre dosi (393 donne g. vaccino e 383 g. placebo) e per le quali il gruppo di trattamento non era stato svelato <i>Canada, USA, Brasile</i>		CIN2+** associate a tutti i tipi virali g. vaccino: 3/505 g. placebo: 11/497 (dati combinati studio iniziale + estensione)	Reazioni gravi g. vaccino: 16/373 (4%) g. placebo: 19/371 (5%)
Paavonen Studio PATRICIA 2007 Fase III Analisi intermedia ²⁹	Donne sane, età 15-25 aa, ≤6 partner, in contraccettione efficace, con cervice intatta. 9258 donne g. vaccino anti-HPV e 9267 g. controllo (vaccino contro il virus dell'epatite A) <i>14 Paesi coinvolti (Australia, Belgio, Brasile, Canada, Finlandia, Spagna, Germania, Italia, Messico, Filippine, Taiwan, Thailandia, UK, USA)</i>	Valutata su un campione del 12% delle donne arruolate. Nessun dato quantitativo, solo istogrammi pubblicati su web. La risposta anticorpale, già evidente dopo 6 mesi dalla vaccinazione, raggiunge il picco a 7 mesi e poi comincia a decrescere (ultima valutazione a 12 mesi). L'andamento è simile nelle donne inizialmente sieronegative e in quelle sieropositive	CIN2 associate ai tipi vaccinali g. vaccino: 1/7788 g. controllo: 16/7838 CIN3 associate ai tipi vaccinali g. vaccino: 1/7788 g. controllo: 5/7838 8% delle donne non assume le tre dosi	Reazioni gravi g. vaccino: 330/9319 (3.5%) g. controllo: 323/9325 (3.5%) Reazioni locali g. vaccino: 502/3077 (16%) g. controllo: 136/3080 (4%) Aborto spontaneo g. vaccino: 66/665 (10%) g. controllo: 51/685 (7%) Nell'editoriale di accompagnamento si dice che l'incremento degli aborti, seppur non significativo, è da sorvegliare

*GMT: titolo geometrico medio; **CIN2+ (CIN2, CIN 3 e adenocarcinoma in situ)

Tabella II

Aggiornamento

DATI DESCRITTIVI DEI QUATTRO STUDI SUL VACCINO TETRAVALENTE				
Studio	Descrizione della popolazione	Risultati		
		Risposta immune	Numero esiti	Effetti collaterali
Villa 2005 Fase II ³⁰	Donne sane, 16-23 aa, ≤ 4 partner (mediana 2), non gravide, escluse precedenti anomalie al Pap test, incluse precedenti infezioni da HPV, in contraccezione efficace. 277 donne g. vaccino a diverse dosi e 275 g. placebo <i>Brasile, USA, Europa</i>	Il GMT* per i 4 tipi si riduce di 5-12 volte (a seconda dei tipi) dal 7° al 36° mese dopo la prima dose	Esito combinato (CIN + lesioni genitali esterne associate ad isolamento virale) g. vaccino: 0/276 g. placebo: 10/275 13% delle donne non assume le tre dosi	Reazioni gravi g. vaccino: 2/272 (1%) g. placebo: 2/274 (1%)
Villa 2006 Fase II (follow up del precedente) ³¹	Donne selezionate dal precedente studio che avevano ricevuto 3 dosi (114 donne g. vaccino e 127 g. placebo) che non avevano sviluppato eventi <i>Brasile, Europa</i>	A 60 mesi c'è un'ulteriore riduzione del GMT*	CIN1, CIN2, CIN3 g. vaccino: 0/266 g. placebo: 7/263 Condilomi g. vaccino: 0/266 g. placebo: 4/263 (dati combinati studio iniziale + estensione)	
Garland studio FUTURE 1 2007 Fase III ³²	Donne sane, 16-24 aa, ≤ 4 partner (mediana 2), non gravide, senza precedenti anomalie al Pap test, in contraccezione efficace. 2723 donne g. vaccino e 2732 g. placebo <i>62 centri in 16 Paesi (Europa, Nord America, Centro e Sud America, Asia-Pacifico)</i>	Il GMT* (pubblicato su web) si riduce da 4 a 8 volte dal 7° al 24° mese dopo la prima dose. A 24 mesi il tasso di sieropositività è: 96% per HPV 6 98% per HPV 11 99% per HPV 16 74% per HPV 18	Condilomi associati a tutti i tipi virali g. vaccino: 55/2723 g. placebo: 111/2732 VIN/VaIN*** 2+ associate a tutti i tipi virali g. vaccino: 17/2723 g. placebo: 23/2732 CIN3 associate a tutti i tipi virali g. vaccino: 79/2723 g. placebo: 72/2732 AIS** associati a tutti i tipi virali g. vaccino: 1/2723 g. placebo: 6/2732 4,5% delle donne non assume le tre dosi	Reazioni gravi g. vaccino: 48/2673 (2%) g. placebo: 45/2672 (2%) Reazioni locali g. vaccino: 2320/2673 (87%) g. placebo: 2068/2672 (77%)
FUTURE 2 2007 Fase III ³³	Donne sane, 15-26 aa (media 20 aa), ≤ 4 partner (mediana 2), non gravide, senza precedenti anomalie al Pap test, in contraccezione efficace. 6087 donne g. vaccino e 6080 g. placebo <i>90 centri in 13 Paesi (Europa, Nord America, Centro e Sud America, Asia-Pacifico)</i>		CIN2 associate a tutti i tipi virali g. vaccino: 149/6087 g. placebo: 192/6080 CIN3 associate a tutti i tipi virali g. vaccino: 127/6087 g. placebo: 161/6080 AIS** associati a tutti i tipi virali g. vaccino: 5/6087 g. placebo: 8/6080 2% delle donne non assume le tre dosi	Reazioni gravi g. vaccino: 45/6019 (0.7%) g. placebo: 54/6031 (0.9%) Reazioni locali g. vaccino: 378/457 (85%) g. placebo: 348/454 (78%)

*GMT titolo geometrico medio; **AIS adenocarcinoma in situ; ***VIN/VaIN neoplasia intraepiteliale vulvare/vaginale.

Tabella III

re al seno (rischia di ammalare una donna ogni 11 e di morire 1 donna ogni 50) o di quello polmonare (rischia di ammalare una donna ogni 71 e di morire 1 ogni 96), oltre che di quello cutaneo diverso dal melanoma, del colon-retto, dello stomaco, del corpo dell'utero, dell'ovaio ed infine del pancreas.

Domanda 2: *se il tumore dipende dall'infezione HPV, quale è l'efficacia della vaccinazione contro l'HPV in termini di riduzione del tumore della cervice uterina?*

Risposta: *non si sa*

I dati pubblicati non forniscono una risposta a questo interrogativo. Attual-

mente è disponibile solo il vaccino tetra- valente, ma in vista di una probabile immissione nel mercato del bivalente, già approvato in Australia, in questo articolo ci si riferisce ai trial condotti su entrambi i vaccini (Tabella I). Sono inoltre riportati i dati descrittivi e di efficacia degli studi considerati (Tabelle II, III e IV). L'analisi dei dati presentati dovrebbe fornire

Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata

al pediatra-lettore le informazioni necessarie per riuscire a consigliare in maniera adeguata le famiglie interessate all'argomento. Nell'insieme sembra agli estensori di questa rassegna che, mentre la protezione contro le lesioni precancerose indotte dai ceppi vaccinali sia probabilmente buona, l'effetto complessivo su tutti i cervicocarcinomi sia però nullo. Dopo aver letto con attenzione la tabella sui dati di efficacia, si potrà partecipare al quiz "aguzza la vista"; per giocare non serve essere degli epidemiologi, basta guardare la tabella e aguzzare la vista / l'ingegno (saranno avvantaggiati i lettori di riviste di enigmistica).

Se consideriamo i tre trial di fase III^{29,32,33}, che sono quelli con numero maggiore di donne arruolate e che ci permettono di analizzare l'efficacia del vaccino rispetto all'esito CIN2+, possiamo concludere che l'efficacia vaccinale relativa ad esiti forti è al momento ancora da dimostrare. È probabilmente una questione legata al tempo; questi studi hanno periodi di follow up ancora troppo brevi rispetto ai tempi medi di sviluppo del cervicocarcinoma.

Il trial sul bivalente²⁹ mostra un'efficacia elevata contro le lesioni associate a HPV16 (93.3%) con un intervallo di confidenza ampio (da 47% a 99.9%),

mentre nessuna efficacia è evidente per HPV18 (intervallo di confidenza da -78.8% a 99.9%). La non efficacia del vaccino contro il tipo 18 in questo trial non dovrebbe essere dovuta ad un problema di scarso potere dello studio, visto che il campione analizzato è anzi superiore a quello dei trial sul tetravalente^{32,33}, in cui questo risultato non si evidenzia. Richiama però alla mente il dato emerso nel FUTURE I³² presentato in *Tabella III* in cui la percentuale di sieroconversione misurata a 24 mesi è inferiore per HPV18 (74%) rispetto agli altri tre tipi vaccinali (tutte percentuali superiori al 95%). La non efficacia del

DATI DI EFFICACIA RIPORTATI NEI 7 STUDI SUI VACCINI BIVALENTE E TETRAVALENTE

Studio	Vaccino	Popolazione arruolata	Follow up (mesi)	Popolazione analizzata		Esiti	Efficacia vaccinale (%; 95% IC)				
				ATP	ITT		ATP (tipi vacc.)	ITT (tipi vacc.)	ITT HPV16	ITT HPV18	ITT (tutti i tipi)
Harper 2004 ²⁷	Bivalente (GSK)	1113	18	721	1113	≥ASCUS	93.5% (51.3, 99.1)	92.9% (70, 98.3)	95.2% (64, 99.4)	91.2% (31.7, 98.9)	-
						CIN1-2	-	83.5% (-36.3, 98)	-	-	-
Harper 2006 ²⁸	Bivalente (GSK)	776 nel follow up	6-12		1002**	CIN2+*	-	100.0% (-7.7, 100)	100% (-7.7, 100)	NA	73.3% (-1, 95.2)
Paavonen 2007 ²⁹	Bivalente (GSK)	18525	12		15626	CIN2+*	-	90.4% (53.4, 99.3)	93.3% (47, 99.9)	83.3% (-78.8, 99.9)	-
Villa 2005 ³⁰	Tettravalente (Merck)	552	36	468	526	Les. genit. esterne	NA	NA	-	-	-
						CIN	NA	100% (32, 100)	-	-	-
Villa 2006 ³¹	Tettravalente (Merck)	241 nel follow up	24	468	526**	Condilomi	100% (<0, 100)	100% (<0, 100)	-	-	-
			100%	100%	-	-	-	30.8, 100)			
FUTURE I 2007 ³²	Tettravalente (Merck)	5455	30	4550	5455	Condilomi	100% (92, 100)	76% (61, 86)	73%*** (31, 91)	89%*** (20, 100)	51% (32, 65)
						VIN/VaIN ^{ooo}	100% (49, 100)	62% (<0, 89)	-	-	26% (<0, 63)
						grado 2-3	100% (81, 100)	30% (<0, 56)	46% ^o (25, 61)	76% ^o (47, 90)	13% (<0, 34)
						CIN2	100% (76, 100)	12% (<0, 44)	-	-	-9% (<0, 22)
						CIN3	100% (15, 100)	83% (<0, 100)	-	-	83% (<0, 100)
						AIS	100% (15, 100)	83% (<0, 100)	-	-	83% (<0, 100)
FUTURE II 2007 ³³	Tettravalente (Merck)	12167	36	10565	12167	CIN2	100% (86, 100)	57% (38, 71)	42% ^o (22, 56)	79% ^o (49, 93)	22% (3, 38)
		CIN3	97%	45%	-	-	21% (79, 100)	28% (23, 61)	-	-	37% (<0, 38)
						AIS ^{oo}	100% (<0, 100)	28% (<0, 82)	-	-	37% (<0, 84)

*Include CIN2 CIN3 adenocarcinoma in situ e carcinoma invasivo; **dati combinati follow up iniziale + esteso; ***dati di efficacia riportati per tutte le lesioni esterne insieme (condilomi e VIN/VaIN); ^odati di efficacia riportati insieme per i CIN2+ (CIN2, CIN 3 e adenocarcinoma in situ); ^{oo}AIS Adenocarcinoma in situ ^{ooo}VIN/VaIN neoplasia intraepiteliale vulvare/vaginale.

Tabella IV

Aggiornamento

Alcune osservazioni sui dati delle Tabelle II e III

□ I tre studi sul vaccino bivalente (*Tabella II*) utilizzano la popolazione di ragazze di età fra 15 e 25 aa. mentre i quattro studi sul tetravalente (*Tabella III*) coinvolgono ragazze i cui limiti di età variano. Le differenze sono di pochi anni ma, consultando i protocolli di ricerca (*sito www.clinicalgov.org*), si vede che l'età di inclusione prevista dai protocolli non è sempre quella che appare negli studi pubblicati. Peccati minori, ma perché non motivare lo scarto dal protocollo? Inoltre, dal momento che già i primi studi sul monovalente condotti nel 1998¹⁰ dimostravano una maggior efficacia del vaccino nelle ragazze giovani non ancora esposte al virus, perché negli RCT iniziati fra il 2002 e il 2004^{29,32,33} non si è scelto di arruolare proprio le adolescenti? Ci si trova infatti oggi a raccomandare la vaccinazione alle dodicenni senza che queste siano mai state coinvolte in misura consistente nei trial di efficacia (meno di 1200 ragazze fra 9-15 anni nei trial sul tetravalente). Un'occasione persa.

□ Lo studio PATRICIA²⁹ non riporta fra gli esiti le lesioni associate a tutti i tipi virali (*Tabella II*) che è invece il risultato più di interesse e che

viene riportato negli altri trial^{28,32,33}. Il vaccino ha infatti l'obiettivo di ridurre il numero totale di tumori della cervice; se si riducessero solo quelli associati a HPV 16/18, ma aumentassero gli altri (rimpiazzo dei tipi virali-*type replacement*), che vantaggio avrebbero le donne?

□ Sempre nello stesso studio²⁹, il rapporto fra numero di lesioni associate ai tipi vaccinali nelle donne vaccinate e quelle nel gruppo placebo è di 1:1,6 quando si considerino le CIN2 mentre scende a 1:5 per i casi di CIN3. I numeri sono piccoli per trarre conclusioni, però potrebbero indicare una riduzione dell'efficacia del vaccino per esiti rilevanti.

□ Studio FUTURE I³² (*Tabella III*): i casi di CIN3 associati a tutti i tipi virali sono più numerosi, anche se in maniera non significativa, nelle donne vaccinate (2,9%) rispetto ai controlli (2,6%). Questo è un dato importante che gli Autori però non commentano. Concludono che il trial dimostra l'efficacia del vaccino nel ridurre le lesioni associate all'HPV 6/11/16/18, mentre ulteriori studi sono necessari per quantificare l'effetto su tutti i tumori da HPV.

bivalente contro HPV18, seppure evidente, non viene ripresa e spiegata dagli Autori²⁹. Sempre nel RCT sul bivalente non abbiamo informazioni sull'efficacia della vaccinazione nel prevenire le lesioni associate a tutti i tipi virali²⁹.

Per quanto riguarda invece i due trial sul tetravalente^{32,33}, essi mostrano risultati favorevoli rispetto alla prevenzione delle lesioni CIN2 e CIN3 associate ai tipi vaccinali nell'analisi *per protocol*. L'efficacia relativa alle lesioni associate a tutti i tipi virali secondo l'analisi *intention to treat* è invece margina-

le nella prevenzione delle CIN2 (22%; IC 95%: 3, 38) e nulla nel caso delle CIN3 e degli AIS (l'intervallo di confidenza va da un valore negativo a uno positivo)^{32,33}.

Domanda 3: cosa si dovrebbe fare a questo punto?

Risposta: questa la lasciamo a voi pediatri. Noi possiamo dire che cosa hanno fatto gli altri.

Alcuni ricercatori hanno combinato i dati esistenti, producendo metanalisi³⁵⁻³⁷. Dando maggiore prominenza ai

dati relativi all'efficacia del vaccino nel prevenire le infezioni e le lesioni associate esclusivamente ai tipi vaccinali, anziché a tutti i tipi virali come sarebbe più utile, concludono: il vaccino commercializzato è efficace. Delle tre metanalisi reperite, due sono state disegnate, sponsorizzate e condotte dalla ditta produttrice del vaccino tetravalente^{35,36}; solo la più recente è stata condotta da un ente di ricerca canadese indipendente³⁷. La prima metanalisi valuta l'efficacia vaccinale nella prevenzione delle lesioni vulvari e vaginali (VIN e VaIN)³⁵. Quando si considerino le le-

Quiz "aguzza la vista"

Vi proponiamo a questo punto un breve gioco per analizzare bene la tabella con i dati di efficacia relativi ai sette studi individuati (dell'ottavo trial eseguito a livello di comunità parleremo in seguito).

Osservate bene la *Tabella IV*. Cosa notate di strano? (vince chi identifica almeno due particolari curiosi).

Risposte

□ Tutti gli studi fino ad ora pubblicati sull'efficacia dei vaccini sono sponsorizzati dalle stesse case produttrici i cui esperti sono responsabili anche per il disegno, l'analisi dei risultati e la stesura delle pubblicazioni. Se è certamente giusto che la ditta produttrice testi il farmaco prima di immetterlo nel mercato, non è però ovvio che, sulla base solo di questi risultati, si prendano delle decisioni di salute pubblica che coinvolgono migliaia di adolescenti. Diversi commentatori stranieri hanno richiesto che vengano condotte delle sperimentazioni indipendenti sull'efficacia di questi vaccini, prima di decidere in merito a campagne di vaccinazione di massa^{41,59}.

□ La popolazione ITT coincide, come dovrebbe essere per definizione, con il numero di donne arruolate in tutti gli studi, ma non in Paavonen (perdita del 16%). Questo dato è difficilmente spiegabile. Ma il dato ancora più interessante è la perdita al follow up che

si ha in tutti gli studi ormai conclusi^{27,28,30-33}, secondo l'ultima delle metanalisi pubblicate³⁷, concludono il follow up una percentuale compresa fra il 41%³¹ e il 66%²⁷ delle donne arruolate. L'elevata perdita al follow up è in parte dovuta al fatto che una quota di donne, variabile dal 2% al 13%, non esegue il ciclo completo di vaccinazione (vedi *Tabella II* e *Tabella III*). Questo aspetto potrebbe rappresentare un problema in un programma di vaccinazione di massa.

□ Il limite inferiore degli intervalli di confidenza, quando sia un numero negativo, è riportato esplicitamente negli studi sul bivalente (ad es. efficacia vaccinale 83,3; IC 95%: da -78.8 a 99.9), mai nel tetravalente (ad es. efficacia vaccinale 30%; IC 95%: da <0 a 56). La mancata esplicitazione del limite inferiore dell'intervallo di confidenza, quando negativo, non è un fatto usuale negli studi di efficacia dei vaccini; è infatti ben diverso sapere che un vaccino con un'efficacia del 75% nel prevenire le CIN3 ha un intervallo di confidenza il cui limite inferiore è -1% (quasi significativo) oppure è -300% (sicuramente non significativo in presenza di un campione adeguatamente ampio e di un numero di eventi osservati sufficiente). Perché gli Autori hanno preferito presentare i dati in questa maniera poco informativa? Si deve considerare che la conduzione di un trial con un campione elevato (come nel FUTURE II, in cui si tratta di oltre dodicimila donne) è costoso, faticoso e giustificabile solo se finalizzato a fornire tutte le informazioni e le più accurate possibili.

Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata

sioni associate a tutti i tipi virali, l'efficacia nel prevenire VIN/VaIN di grado 2/3 è pari a 49% (IC 95%: 18, 69)³⁵. Nella seconda metanalisi l'efficacia nella prevenzione delle CIN3 associate a qualunque tipo virale è pari a 17% (IC 95%: -0.1, 31)³⁶. In questa metanalisi, inoltre, l'efficacia del vaccino anche contro le lesioni associate esclusivamente ai tipi vaccinali, risulta diversa nelle diverse aree geografiche incluse nei trial: Asia e Pacifico, Europa, America del Nord, e Centro e Sud America (Tabella V)³⁶. Mentre la non evidenza di efficacia nel caso di Asia e Pacifico è facilmente spiegabile dal numero limitato di donne arruolate in queste aree, l'evidenza di non efficacia nel Centro e Sud America non è immediatamente comprensibile né viene discussa dagli

Autori; è peraltro un dato interessante, visto che il vaccino viene spesso indicato come un intervento utile soprattutto nei Paesi con maggiore incidenza di tumori della cervice uterina, come appunto quelli dell'America Centrale e del Sud³⁴.

La metanalisi canadese, cumulando i risultati dei vaccini monovalente, bivalente e tetravalente, conclude che l'intervento è da un lato efficace nella prevenzione delle infezioni e delle lesioni precancerose associate ai tipi vaccinali, dall'altro non sembra in grado di ridurre le lesioni associate a tutti i tipi virali³⁷. Questo dato, unitamente ad alcuni problemi rilevati nella conduzione degli studi quali gli stretti criteri di selezione delle donne arruolate e ad alcune lacune conoscitive come l'even-

tuale necessità di richiami rendono, secondo gli Autori, ancora incerte le valutazioni conclusive sull'efficacia dei vaccini anti-HPV³⁷.

I limiti delle conoscenze a disposizione hanno indotto la Finlandia a pianificare uno studio di popolazione nel quale, dopo aver arruolato 22mila adolescenti, l'efficacia del vaccino sarà valutata con un follow up a lungo termine³⁴. Alla coorte di 18-19enni che avevano partecipato allo studio PATRICIA (randomizzate alla vaccinazione tetravalente anti-HPV o alla vaccinazione contro l'epatite A)²⁹ gli Autori hanno affiancato una coorte di ragazze della stessa età, volontarie, non vaccinate, di controllo. Sulla base del campione di adolescenti arruolate nello studio, la prevalenza dell'infezione da HPV e la stima dell'efficacia del vaccino, è stato previsto che dati sull'efficacia del vaccino nella popolazione finlandese saranno disponibili nel 2020. Fino ad allora, come dicono nel titolo, è "meglio evitare di tirare a indovinare"³⁴.

Le opinioni di commentatori e di ricercatori apparse sulle riviste selezionate (paragrafo *Metodo*), non tutte allineate con la decisione finlandese, possono essere arbitrariamente schematizzate in due posizioni ricorrenti (*Box 3*).

Editoriali e lettere sulla obbligatorietà della vaccinazione si dividono fra chi la sostiene ritenendo che il cervicocarcinoma sia una priorità per la salute pubblica^{71,72}; chi la ritiene opportuna in linea di principio, ma sottolinea gli aspetti etici e di accettabilità correlati a un intervento obbligatorio⁴⁵; chi pensa che prima di rendere la vaccinazione obbligatoria bisognerebbe scegliere la strategia di implementazione migliore, includendo nel programma vaccinale anche i maschi⁷³.

Le diverse opinioni dei ricercatori rispecchiano anche le decisioni assunte nei Paesi europei rispetto all'offerta di questo vaccino. A ottobre 2007 otto dei 27 Paesi dell'Unione Europea (Austria, Germania, Francia, Italia, Grecia, Lussemburgo, Norvegia e Spagna) risultano aver introdotto, con modalità diverse, la vaccinazione nel programma di immunizzazione nazionale (Lopalco P, network VENICE, comunicazione personale).

EFFICACIA VACCINALE (ANALISI INTENTION TO TREAT) NELLE DIVERSE AREE GEOGRAFICHE RISPETTO ALLA PREVENZIONE DI CIN2, CIN3 E ADENOCARCINOMA IN SITU ASSOCIATO A HPV 16 E HPV 18

Area geografica	Vaccino		Placebo		Efficacia vaccinale % (95% IC)
	Campione	Eventi	Campione	Eventi	
Nord America	2313	19	2356	57	67 (43, 81)
Europa	4470	73	4485	123	41 (20, 56)
Asia e Pacifico	340	5	338	9	45 (-84, 85)
Centro e Sud America	2718	45	2725	66	32 (-0.4, 55)

Tabella V

Box 3 - POSIZIONI DEI COMMENTATORI RELATIVE AL VACCINO ANTI-HPV

Favorevoli

Per la prima volta abbiamo a disposizione un vaccino contro un tumore. La novità è importante. Anche se le prove non sono ancora definitive, i dati di sierconversione ci possono far pensare a una sua efficacia⁶⁰⁻⁶⁵

Il vaccino andrebbe introdotto?

Sì, soprattutto nei Paesi a risorse limitate, dove il cervicocarcinoma ha il maggior peso di malattia⁶⁰⁻⁶⁵

Critici

Il vaccino è poco o nulla efficace nel ridurre l'incidenza di cervicocarcinoma da tutti i tipi virali: questa posizione è ribadita anche dalla *Food and Drug Administration*⁶⁹

Possibili spiegazioni:

- fenomeno del rimpiazzo dei tipi⁶⁸
- il vaccino include solo due tipi virali oncogeni, mentre ne esistono almeno altri 15⁴⁹

Il vaccino andrebbe introdotto?

Non ora; prima sarebbe opportuno avere ulteriori dati^{41,70}. In particolare, non è opportuno consigliarne l'implementazione in Paesi con scarse risorse, dove potrebbe sottrarre fondi destinati a interventi di provata efficacia^{66,67}

MESSAGGI CHIAVE

□ Il cancro della cervice uterina è un tumore non frequente e infrequentemente mortale: in Italia una donna ogni 1250 rischia di morire per questa causa.

□ Il cancro della cervice ha come causa necessaria ma non sufficiente l'infezione da papillomavirus (HPV), che colpisce il 75% delle donne italiane.

□ Esistono più di 100 genotipi di HPV ma i più implicati nella genesi delle lesioni precancerose e cancerose della cervice sono i tipi 16 e 18. Manca tuttavia, quanto meno per il nostro Paese, una adeguata conoscenza epidemiologica in merito.

□ È disponibile in Italia un vaccino tetravalente mirato anche contro questi due tipi di HPV. Ci si attende a breve l'entrata in commercio di un vaccino bivalente.

□ L'efficacia del vaccino può essere valutata non tanto sulla prevenzione del cancro, che richiederebbe tempi lunghissimi, quanto sulla prevenzione delle lesioni displasiche precancerose. Su queste l'effetto protettivo sembra buono per quelle associate al tipo 16, più incerto per quelle associate al tipo 18. L'effetto sul numero totale dei cervicocarcinomi, per il momento, risulta però nullo.

□ Gli effetti indesiderati locali sono molto frequenti, e quelli gravi (sia del vaccino che, in verità, anche del "placebo") non sembrano del tutto trascurabili.

□ In sostanza, allo stato attuale delle conoscenze, la vaccinazione di massa delle dodicenni non può sostituire il Pap test, che è invece sicuramente in grado di proteggere l'intera popolazione che si sottoponga all'esame.

Fuori dall'Europa, il Canada ha assunto un atteggiamento di attesa prima di prendere in considerazione la vaccinazione di massa⁴¹.

CONCLUSIONI

Gli studi presentati documentano l'efficacia della vaccinazione in termini di sieroconversione nel breve termine e di riduzione delle infezioni dai tipi

vaccinali, ma non dimostrano un'efficacia in termini di riduzione delle lesioni neoplastiche correlate a tutti i tipi di HPV.

Sarebbe quindi utile sviluppare un programma di ricerca che, colmando le lacune conoscitive esistenti, valuti l'efficacia dell'intervento nella popolazione italiana.

Le varieguate posizioni assunte all'interno dell'Unione Europea, così come i commenti apparsi sulle riviste internazionali, divisi fra favorevoli e critici, rispecchiano lo stato di incertezza: riteniamo che questa incertezza debba essere trasmessa in maniera trasparente ai professionisti e ai fruitori dell'intervento (genitori e adolescenti).

Indirizzo per corrispondenza:

Simona Di Mario
e-mail: s.dimario@ausl.mo.it

Bibliografia

1. Bender ME, Ostrow RS, Watts S, et al. Immunology of human papillomavirus: warts. *Pediatr Dermatol* 1983;1:121-6.
2. Schreier AA, Allen WP, Laughlin C, et al. Prospects for human papillomavirus vaccines and immunotherapies. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:896-9.
3. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:12180-4.
4. Evans TG, Bonnez W, Rose RC, et al. A phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis* 2001;183:1485-93.
5. Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2004;22:2936-42.
6. Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, et al. Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer. *J Infect Dis* 2001;184:1183-6.
7. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
8. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 2004;22:3004-7.
9. Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:2099-107.
10. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
11. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, et al. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics* 2006;117:1486-93.
12. Harro CD, Pang YY, Roden RB, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:284-92.
13. de Jong A, O'Neill T, Khan AY, et al. Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine. *Vaccine* 2002;20:3456-64.
14. Pinto LA, Edwards J, Castle PE, et al. Cellular immune responses to human papillomavirus (HPV)-16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. *J Infect Dis* 2003;188:327-38.
15. Pinto LA, Castle PE, Roden RB, et al. HPV-16 L1 VLP vaccine elicits a broad-spectrum of cytokine responses in whole blood. *Vaccine* 2005;23:3555-64.
16. Pinto LA, Viscidi R, Harro CD, et al. Cellular immune responses to HPV-18, -31, and -53 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. *Virology* 2006;353:451-62.
17. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 2004;22:2943-52.
18. Frazer IH, Quinn M, Nicklin JL, et al. Phase 1 study of HPV16-specific immunotherapy with E6E7 fusion protein and ISCOMATRIX adjuvant in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Vaccine* 2004;23:172-81.
19. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:601-10.
20. Nardelli-Haeffliger D, Lurati F, Wirthner D, et al. Immune responses induced by lower airway mucosal immunisation with a human papillomavirus type 16 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2005;23:3634-41.
21. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, et al. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:709-15.
22. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-83.
23. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following admini-

Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata

stration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25:4931-9.

24. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 201-9.

25. Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M, et al. for the 012 Study Investigators. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:792-5

26. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. for the HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40:564-71.

27. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. 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.

28. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. HPV Vaccine Study group. 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 controlled trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

29. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70

30. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.

31. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.

32. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.

33. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.

34. Lehtinen M, Apter D, Dubin G, et al. Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing. *Int J STD AIDS* 2006;17:517-21

35. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18)

L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.

36. Ault KA, 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 randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1861-8.

37. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007;177:469-79.

38. Temte JL. HPV vaccine: a cornerstone of female health. *Am Fam Physician* 2007;75:28-30.

39. CDC HPV vaccine questions and answers. CDC August 2006. Disponibile all'URL: <http://www.cdc.gov/std/HPV/hpv-vaccine.pdf>.

40. Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis* 2007;7:289-96.

41. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, et al. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ* 2007;177:484-7.

42. Sheldon T. Drug company campaign adds to pressure on Dutch doctors to vaccinate against HPV. *BMJ*. 2007 Apr 21;334:819.

43. Tanne JH. Texas governor is criticised for decision to vaccinate all girls against HPV. *BMJ* 2007;334:332-3

44. Coombes R. Life saving treatment or giant experiment? *BMJ* 2007;334:721-3

45. Charo RA. Politics, parents, and prophylaxis-mandating HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1905-8.

46. Pecorelli S. Presentazione dei dati sperimentali sull'uso dei vaccini per HPV. Comunicazione orale al convegno: HPV e tumori dell'apparato genitale femminile: l'era dei vaccini per la salute, Regione Emilia-Romagna e Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Istituto di Clinica Ginecologica Ostetrica, scuola di specializzazione in Ginecologia e Ostetricia.

47. Agenzia Italiana del Farmaco. Il vaccino per il cancro della cervice. Medico e Bambino pagine elettroniche 2007; 10. Disponibile all'URL: http://www.medicoebambino.com/index.php?id=IPS0704_10.html.

48. Di Mario S, Basevi V, Magrini N. Vaccinazione anti-HPV: alcuni interrogativi per il pediatra. *Medico e Bambino* 2007;5:279-80. Disponibile all'URL: http://www.medicoebambino.com/?id=ri_0705.

49. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination-more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007;356:1991-3.

50. Lehtinen M, French K. Integration of the vaccine against human papillomaviruses into national vaccination programmes. *Entre Nous* 2007;64:12-3.

51. Centro per la Documentazione sulla Salute Perinatale, SaPeRiDoc. La prevenzione della neoplasia cervicale. Disponibile all'URL: http://www.saperidoc.it/doc_116.html.

52. Kudjawi Y, Lévy-Bruhl D, Pastore Celenzano L, et al. on behalf of the VENICE working group. The current status of HPV and rotavi-

rus vaccines in national immunisation schedules in the EU - preliminary results of a VENICE survey. *Eurosurveillance Weekly Release*. 26 Aprile 2007. Disponibile all'URL: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070426.asp#1>.

53. Stroffolini T, Cialdea L, Tosti ME, Grandolfo M, Mele A. Vaccination campaign against hepatitis B for 12-year-old subjects in Italy. *Vaccine* 1997;15:583-5.

54. World Health Organization. Preparing for the introduction of HPV vaccines. Policy and programme guidance for countries. UNFPA & World Health Organization, Geneva. 2006. Disponibile all'URL: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/hpvvaccines/text.pdf>.

55. BMJ learning. Screening for cervical cancer: in association with the NHS Cancer Screening Programmes. Disponibile all'URL: <http://learning.bmj.com/learning/search-result.html?moduleId=5004436>.

56. 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.

57. Carozzi FM. Le basi biologiche dei vaccini per il papillomavirus umano. *Epid-Prev* 2007; 31:92-9.

58. Lazdane G. Questions and answers. Common questions related to prevention of cervical cancer and the HPV vaccine. *Entre Nous* 2007;64:29.

59. AAVV. Human papillomavirus vaccine for genotypes 6, 11, 16 and 18: new drug. Cervical cancer prevention: high hopes. *Prescrire Int* 2007;16:91-4.

60. MacDonald N, Hebert PC. Human papillomavirus vaccine: waiting for a miracle. *CMAJ* 2007;177:433-5.

61. Lo B. Human papillomavirus vaccination programmes. *BMJ* 2007;335:357-8.

62. Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human papillomavirus vaccine-opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007; 356:1990-1.

63. Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet* 2007;369:2135-7.

64. Markman M. Human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer. *Lancet* 2007; 369:1837-9.

65. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries-key challenges and issues. *N Engl J Med* 2007;356:1908-10.

66. Suba EJ, Raab SS; Viet/American Cervical Cancer Prevention Project. Human papillomavirus vaccine. *N Engl J Med* 2007;357:1155.

67. Mauri D, Polyzos NP. Effects of quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Lancet* 2007;370:1031.

68. Arbyn M. Effects of quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Lancet* 2007;370: 1031-2.

69. Miller NB, Raychaudhuri G, Toerner JG. Human papillomavirus vaccine. *N Engl J Med* 2007;357:1154-5.

70. Raffle AE. Human papillomavirus vaccine policy. *Lancet* 2007;369:367-8.

71. Stewart AM. Mandating HPV vaccination-private rights, public good. *N Engl J Med* 2007;356:1998-9.

72. Segraves BT. Compulsory HPV vaccination. *N Engl J Med* 2007;356:1074.

73. Basu S. Compulsory HPV vaccination. *N Engl J Med* 2007;356:1074.