



La ricerca applicata per il vaccino anti HPV in Italia

Serena Donati

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Convegno Nazionale GISCI

Catania 3 - 4 maggio 2007

Gap conoscitivi bisognosi di ricerca post-marketing sul vaccino

- **profilo di sicurezza a lungo termine**
- **durata dell'efficacia**
- **comprensione dei meccanismi immunologici d'azione**
- **pressione selettiva**
- **cross-protezione**
- **co-somministrazione**
- **vaccini di 2° generazione**

Risk Management Plan presentato dalla Merck

Attività di farmacovigilanza proposte

Vaccinazione in gravidanza

Registro delle gravidanze su base volontaria in USA e Francia
Studio post-marketing di sorveglianza della sicurezza:
Studio osservazionale USA
Studio del Registro Nazionale Norvegese

Potenziale pressione selettiva

Parte dello studio del Registro Nazionale Norvegese

Durata dell'efficacia e necessità di un richiamo

Studio del Registro Nazionale Norvegese per valutazione efficacia e immunogenicità a lungo termine.
Studio di coorte sugli adolescenti per valutare immunogenicità ed efficacia dal 16° anno di vita

Sicurezza

Studio di sorveglianza post marketing sulla sicurezza a breve termine (60 giorni dalla vaccinazione) in USA
Studio del Registro Nazionale Norvegese sulla sicurezza a lungo termine
Estensione dello studio sugli adolescenti sulla sicurezza a lungo termine

Gap conoscitivi bisognosi di ricerca post-marketing sulle strategie vaccinali in Italia

- **definizione della popolazione target**
- **accettabilità del vaccino**
- **capacità di raggiungere le donne
socialmente deprivate**
- **impatto sulle politiche di screening**
- **valutazioni costi-efficacia**

Attività di ricerca finanziate dal Ministero della Salute

1. Baseline di incidenza e mortalità per carcinoma della cervice in Italia (**Istituto Superiore d Sanità**)
2. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 25-64 anni (**Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio**)
3. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-26 anni (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
4. Fattibilità dell'offerta vaccinale (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
5. Indagine conoscenza, attitudine e pratica sulla prevenzione del carcinoma della cervice rivolta alle donne 18-26 anni (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
6. Valutazioni costi-efficacia delle strategie di prevenzione primaria e secondaria attraverso modelli matematici (**CSPO Firenze**)

1. Baseline di incidenza e mortalità per carcinoma della cervice in Italia

Obiettivi specifici:

- descrivere l'incidenza del carcinoma della cervice in Italia, per area geografica ed età
- descrivere la mortalità per carcinoma della cervice in Italia per area geografica ed età, aggiustata per misclassificazione.

Epidemiologia del carcinoma della cervice uterina in Italia

Fonti di dati:

- Registri tumori che coprono il 25% della popolazione italiana (37% al Nord, 25% al Centro, 11% al Sud)**
- Cause di morte ISTAT**

Mortalità del tumore della cervice uterina

Molti paesi europei presentano problemi di classificazione nelle stime ufficiali.

I dati di mortalità dell'OMS (ISTAT per l'Italia) risultano pertanto incompleti e il loro utilizzo problematico al fine di distinguere le morti attribuibili alla cervice, al corpo e a sede non specificata.

F.Levi et al. Cervical Cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. EJC 36 (2000) 2266-2271

Stima della mortalità per tumore della cervice uterina

Il reparto di epidemiologia dei tumori del CNESPS sta validando un metodo semplice nell'utilizzo e affidabile nei risultati che permetta di attribuire al cancro della cervice molti decessi altrimenti classificati come utero non altrimenti specificati.

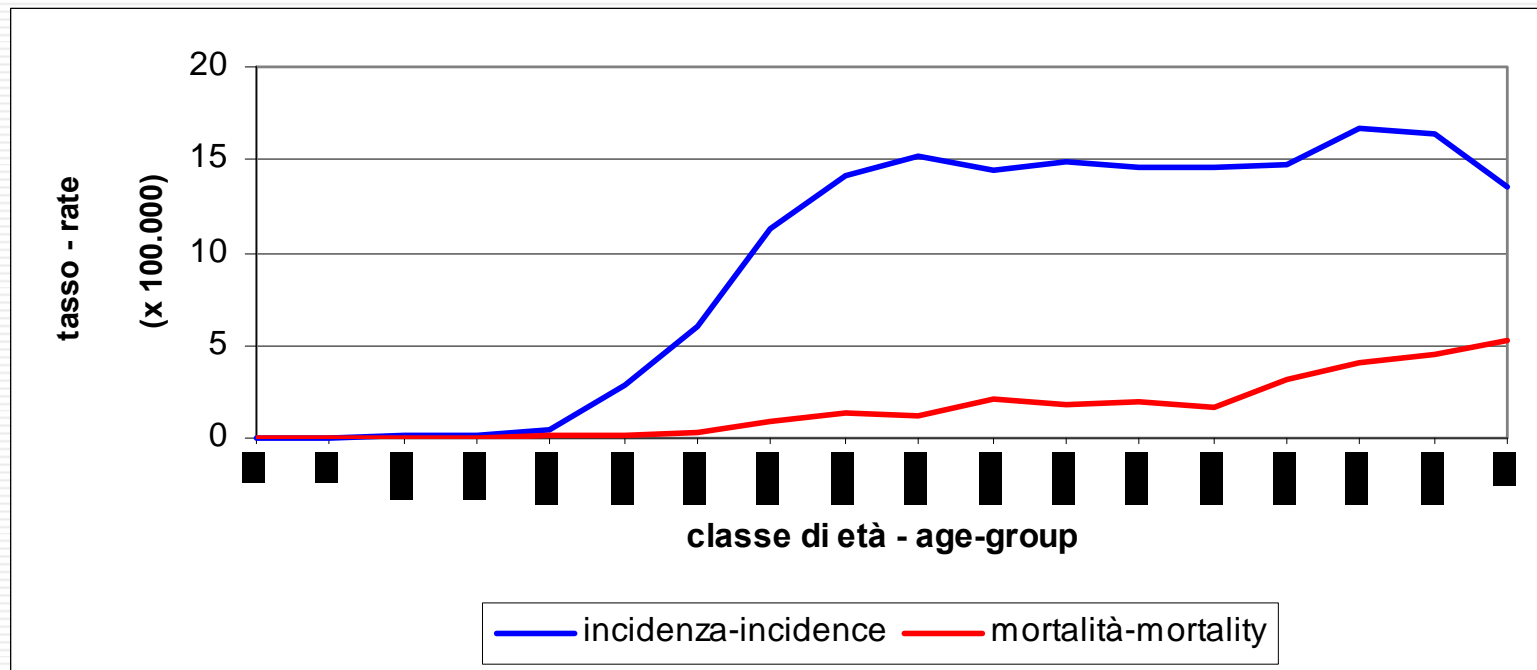
In Italia il rapporto stime/dati ufficiali nel periodo 1990-94 è pari a circa 2.7

Incidenza e Mortalità – Italia anni 1999-2002:

- ✓ **3000 nuovi casi annui (incidenza 10/100.000 donne tutte le età)**
- ✓ **Circa 1000 morti annue**
- ✓ **370 decessi ca cervice**
- ✓ **1800 morti per ca utero in sede non specificata.**
- ✓ **Tasso di mortalità corretto per misclassificazione: 3/100.000 donne.**

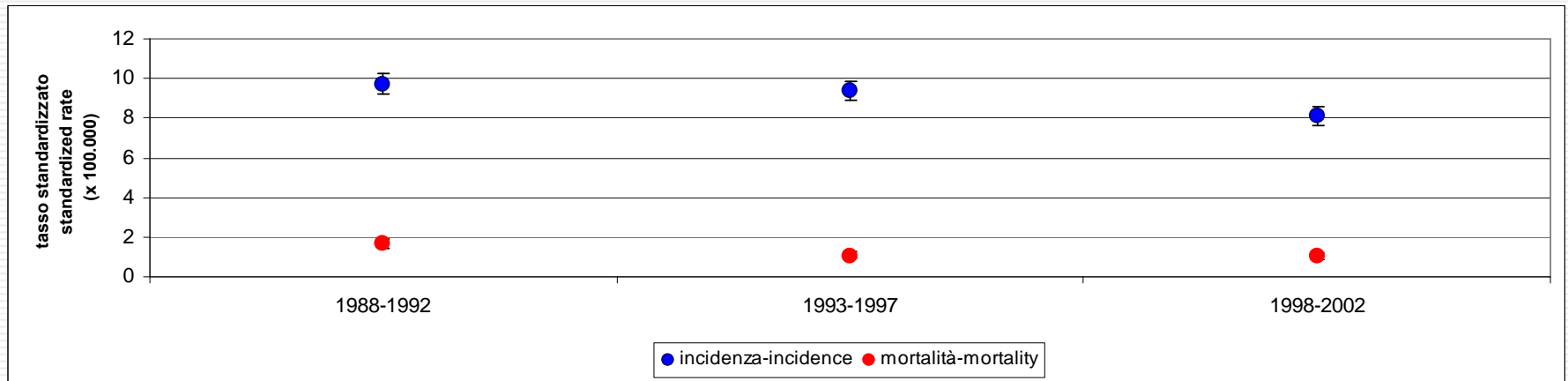
Fonte: AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. Epidemiologia & Prevenzione. January-February 2006 (2).

Tassi di incidenza e mortalità da carcinoma della cervice uterina per classi di età



Fonte: AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. Epidemiologia & Prevenzione. January-February 2006 (2).

Andamento dei tassi di incidenza e mortalità anni 1988-2002



Fonte: AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006. Incidence, mortality and estimates. Epidemiologia & Prevenzione. January-February 2006 (2).

Attività di ricerca finanziate dal Ministero della Salute

1. Baseline di incidenza e mortalità per carcinoma della cervice in Italia (**Istituto Superiore d Sanità**)
2. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 25-64 anni (**Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio**)
3. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-26 anni (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
4. Fattibilità dell'offerta vaccinale (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
5. Indagine conoscenza, attitudine e pratica sulla prevenzione del carcinoma della cervice rivolta alle donne 18-26 anni (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
6. Valutazioni costi-efficacia delle strategie di prevenzione primaria e secondaria attraverso modelli matematici (**CSPO Firenze**)

Contesto italiano:

- Lo studio NTCC ha prodotto una banca biologica in grado di descrivere la prevalenza dei tipi HPV in donne sane di età 25-60 e in donne con diagnosi di CIN2/3 nel centro-nord Italia
- Non abbiamo dati di prevalenza relativi al centro-sud Italia.
- Non abbiamo dati di prevalenza nelle donne giovani (18-25).

Prevalenza HPV in Italia

▶ popolazione generale (1990-2004):

- ✓ Torino 1025 donne 25-70 anni screening prevalenza 8,8%
- ✓ Brescia 1500 donne 18-63 anni controlli ginecologici prevalenza 6,6%
- ✓ Genova 503 donne screening prevalenza 15,9%
- ✓ Roma 753 donne 17-57 anni controlli ginecologici prevalenza 18,3%

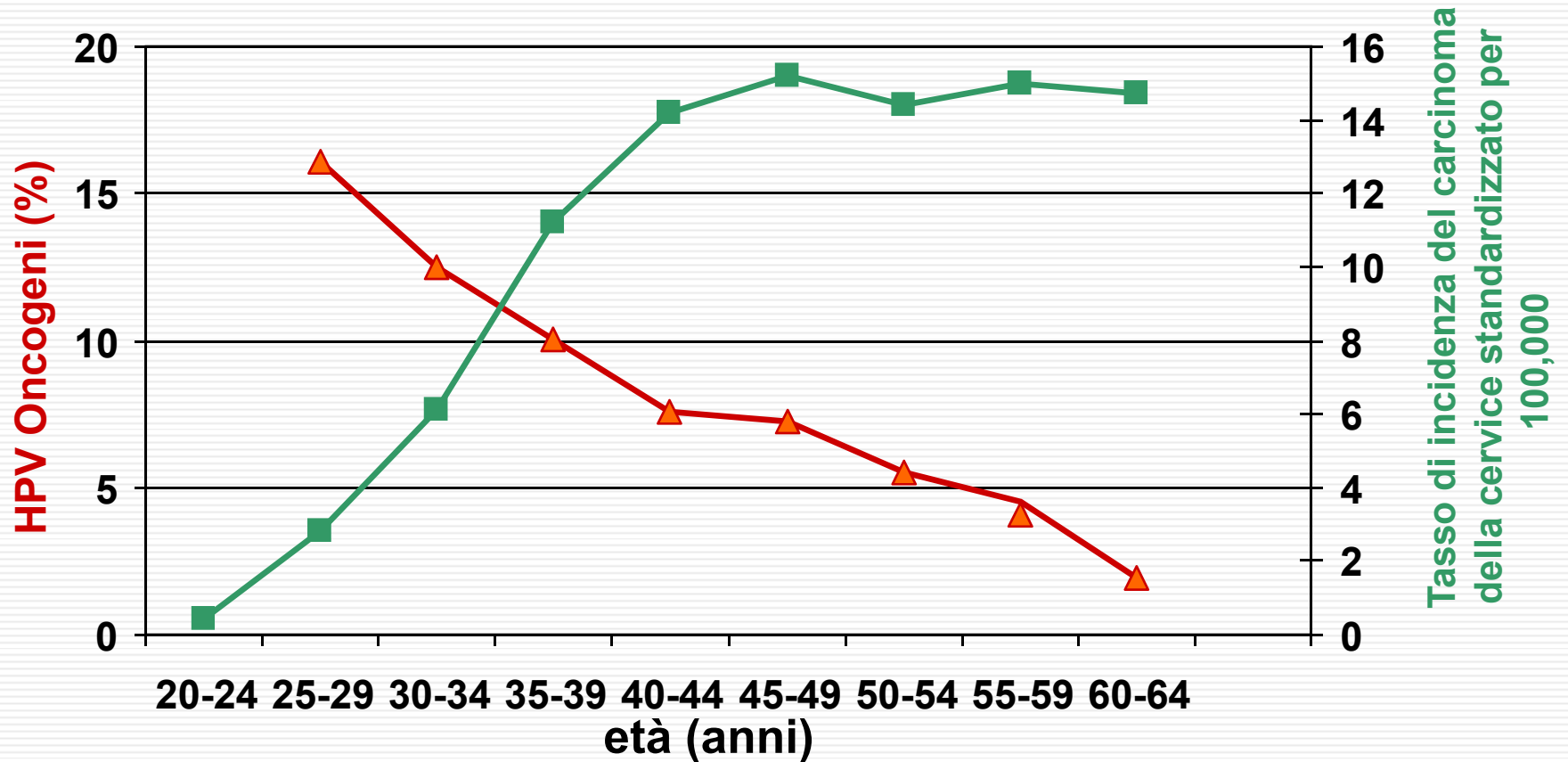
▶ donne con citologia anormale (1995-01):

- ✓ Vicenza 15-60 anni prevalenza 35,3%
- ✓ Catania prevalenza 53,9%

▶ donne con CIN2+ (2000-01):

- ✓ Firenze prevalenza 97,5%

Incidenza età-specifica di CC e prevalenza di infezione HPV per età in Italia



Fonti: AIRT 2006, Ronco 2006

Studio di prevalenza dell'HPV realizzato dall'ASP Lazio

- Determinare la prevalenza di HPV per tipo e per fascia di età in:
 - donne sane di età 25-64,
 - in casi di CIN2, CIN3 e Ca invasivi reperibili negli archivi di screening

La distribuzione dei tipi verrà confrontata per zona geografica, età e luogo di nascita.

Disegno dello studio

Il progetto si articola in due studi:

Studio prospettico: arruolamento di 4000 donne ad un nuovo passaggio di screening citologico

Studio retrospettivo: tipizzazione di 1000 casi d'archivio di CIN2, CIN3 e Ca invasivi

I centri partecipanti

- **ASP Lazio**, coordinamento dello studio e reclutamento retrospettivo e prospettico di parte delle donne; responsabile Paolo Giorgi Rossi.
- **CSPO Firenze**, reclutamento retrospettivo (responsabile M. Confortini), controllo di qualità degli esami molecolari, standardizzazione dei protocolli di laboratorio, tipizzazione (responsabile Francesca Carozzi);
- **Coordinamento screening Regionale Abruzzo**, reclutamento retrospettivo e prospettico di parte delle donne, responsabile Claudio Angeloni.
- **Coordinamento screening Catania**, reclutamento retrospettivo e prospettico di parte delle donne; responsabile Aurora Scalisi.
- **Assessorato Sanità Regione Campania**, reclutamento retrospettivo e prospettico di parte delle donne; eventuale tipizzazione. Responsabile Renato Pizzuti.
- **Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli**, reclutamento retrospettivo di parte delle donne, tipizzazione; responsabile Aldo Vecchione.
- **Screening USL 8 di Cagliari**, reclutamento retrospettivo e prospettico di parte delle donne; responsabile Valeria Caredda.

Durata del progetto: 24 mesi

Inizio attività: settembre 2006

Studio Prospettico



Studio Retrospettivo

Lo studio prevede quattro fasi:

- **Censimento degli archivi**
- **Creazione di un database unico della casistica e individuazione dei reperti da tipizzare**
 - Individuazione delle variabili anagrafiche e patologiche del caso
 - Classificazione dei casi in screening, attività di prevenzione spontanea, attività clinica
 - Identificazione dei casi maggiormente informativi
- **Reperimento dei campioni e tipizzazione**
 - Definizione e validazione dei protocolli per gli esami molecolari su materiale d'archivio
 - Standardizzazione delle tecniche molecolari su materiali di archivio
 - Effettuazione dei test molecolari
- **Analisi dei dati**

Attività di ricerca finanziate dal Ministero della Salute

1. Baseline di incidenza e mortalità per carcinoma della cervice in Italia (**Istituto Superiore d Sanità**)
2. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 25-64 anni (**Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio**)
3. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-26 anni (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
4. Fattibilità dell'offerta vaccinale (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
5. Indagine conoscenza, attitudine e pratica sulla prevenzione del carcinoma della cervice rivolta alle donne 18-26 anni (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
6. Valutazioni costi-efficacia delle strategie di prevenzione primaria e secondaria attraverso modelli matematici (**CSPO Firenze**)

2. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-26 anni

Obiettivi specifici:

- descrivere la prevalenza delle infezioni da HPV ad alto rischio in un campione di 4000 donne tra 18 e 26 anni, residenti in aree urbane ed extraurbane del nord, centro e sud Italia servite da programmi di screening organizzato

3. Fattibilità dell'offerta vaccinale

Obiettivi specifici:

- Valutare la fattibilità della vaccinazione (adesione all'offerta attiva e logistica dei servizi) in un campione di 1000 donne italiane di età 18-26 anni residenti al nord, centro e sud Italia in aree servite da programmi di screening organizzato
- Predisporre un gruppo di donne randomizzate e non alla vaccinazione di cui valutare successivamente l'adesione allo screening
- Predisporre un protocollo per uno studio di grandi dimensioni sull'interazione tra vaccinazione anti-HPV e screening del carcinoma della cervice

4. Indagine CAP sulla prevenzione del carcinoma cervice rivolta alle donne 18-26 anni

Obiettivo specifico:

rilevare le conoscenze, le attitudini e i comportamenti sulle infezioni da HPV e sul tumore della cervice uterina e le sue possibilità di prevenzione primaria e secondaria, in un campione di 1000 donne italiane di età compresa tra 18 e 26 anni residenti al nord, centro e sud Italia in aree servite da programmi di screening organizzato.

Metodi

*per gli studi su: prevalenza HPV, fattibilità
vaccinazione e indagine CAP*

Criteria di eleggibilità:

**Donne in età 18-26 anni residenti in ASL
urbane ed extraurbane del Nord, Centro e
Sud Italia in cui siano attivi programmi di
screening organizzato per il carcinoma
della cervice uterina.**

***Dimensioni del campione e metodo di
campionamento:***

**Dimensione del campione: 2000 donne di cui:
2000 cui offrire Pap-test e test HPV
1000 da randomizzare alla vaccinazione
1000 da intervistare per l'indagine CAP**

**Campionamento casuale semplice di 2000 donne
dalle liste anagrafiche di popolazione.**

ASL invitate a partecipare allo studio:

Piemonte: Ivrea e Torino

Veneto: Padova e Verona

Emilia Romagna: Imola, Bologna e Ravenna

Toscana: Firenze

Lazio: Viterbo

Abruzzo: Teramo, Avezzano-Sulmona, Pescara

Campania: ASL Napoli 2, Benevento, Caserta 2

Servizi e operatori sanitari coinvolti nella realizzazione dello studio:

- ✓ **servizi vaccinali: medici vaccinatori, infermieri, assistenti sanitarie**
- ✓ **servizi degli screening (consultori familiari, ambulatori territoriali): ginecologi, ostetriche, assistenti sociali**
- ✓ **medici di famiglia**
- ✓ **altri operatori sanitari che possono promuovere l'adesione allo studio: ginecologi ospedalieri e consultoriali, ecc.**

donne in età 18-26 anni

azioni in ordine temporale:

- ✓ **invito per counselling sulla prevenzione del carcinoma della cervice uterina (tutte)**
- ✓ **somministrazione questionario CAP (solo per quelle arruolate nel sottogruppo)**
- ✓ **counselling sulla prevenzione del carcinoma della cervice uterina (tutte)**
- ✓ **Pap-test (tutte, eccetto le donne che non hanno ancora iniziato l'attività sessuale)**
- ✓ **test HC2 (tutte, eccetto le donne che non hanno ancora iniziato l'attività sessuale)**
- ✓ **vaccino quadrivalente (solo quelle randomizzate al vaccino, comprese le donne che non hanno ancora iniziato l'attività sessuale)**
- ✓ **tipizzazione per HPV 16,18 (solo le positive al test HC2)**

Risultati attesi:

- ✓ **Identificazione di un modello di offerta vaccinale e vaccinazione per donne in età pre-screening e nei primi due anni dall'inizio dello screening.**
- ✓ **Identificazione della modalità di costruzione di un'anagrafe vaccinale delle donne vaccinate da interfacciare con i centri di screening .**
- ✓ **Descrizione della conoscenza, attitudine e pratica delle donne in età 18-26 anni rispetto alla vaccinazione contro l'HPV e identificazione del grado di accettabilità e di eventuali ostacoli e criticità all'offerta vaccinale.**
- ✓ **Rilevazione del numero di donne vaccinate sul totale delle donne invitate a sottoporsi alla vaccinazione per fascia d'età.**

Risultati attesi:

- ✓ **Stima della compliance alla vaccinazione (numero di drop-out sulle tre dosi) per fascia d'età**
- ✓ **Stima della frequenza di eventi avversi comuni dopo ogni somministrazione**
- ✓ **Stima di prevalenza delle infezioni da HPV oncogeni nelle donne di età 18-26 anni**
- ✓ **Stima della proporzione di donne in età 18-26 anni randomizzate al braccio no vaccino che si sono vaccinate a seguito dell'arruolamento nello studio e prima della chiamata per lo screening organizzato a 25 anni**
- ✓ **Identificazione dei centri in cui condurre lo studio esteso e stesura di un protocollo di studio esteso su interazione tra vaccinazione e programma di screening**

Attività di ricerca finanziate dal Ministero della Salute

1. Baseline di incidenza e mortalità per carcinoma della cervice in Italia (**Istituto Superiore d Sanità**)
2. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-26 anni (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
3. Prevalenza delle infezioni da HPV in donne 25-64 anni (**Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio**)
4. Fattibilità dell'offerta vaccinale (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
5. Indagine conoscenza, attitudine e pratica sulla prevenzione del carcinoma della cervice rivolta alle donne 18-26 anni (**Istituto Superiore di Sanità e CPO Torino**)
6. Valutazioni costi-efficacia delle strategie di prevenzione primaria e secondaria attraverso modelli matematici (**CSPO Firenze**)

4. Valutazioni costi-efficacia delle strategie di prevenzione primaria e secondaria attraverso modelli matematici

Obiettivi:

- **stimare attraverso modelli matematici il possibile impatto di diverse strategie di prevenzione del carcinoma della cervice (programmi di screening/vaccinazione)**

Obiettivo Sviluppare un modello probabilistico di simulazione per la storia naturale dell'infezione da HPV e del cervicocarcinoma.

Perché sviluppare un modello?

- **Valutare l'impatto del vaccino HPV 16/18 sul carcinoma cervicale.**
- **Confrontare possibili strategie (vaccino/screening) mediante analisi di costi-efficacia (costi-utilità).**

E' necessario?

Di fatto nessun disegno di studio (longitudinale, RTC, etc. etc) può essere realizzato in modo tale da confrontare adeguatamente tutte le possibili alternative all'interno di un programma di screening.

Valutazione d'impatto e analisi costi-efficacia

Dopo aver definito il modello e le probabilità di transizione occorre **valutare l'impatto** delle possibili strategie (screening/ vaccinazione) sulla storia naturale. Ovvero

1. definire nel dettaglio ogni possibile strategia
2. determinare come la strategia considerata modifica la storia naturale di ogni donna

Nell'analisi **costi-efficacia** si associa ad ogni evento il suo costo e

3. per ogni strategia si calcola il costo complessivo e si quantifica l'utilità (Quality adjusted life years)
4. confrontare le possibili strategie domandandosi non come minimizzare i costi ma cosa si ottiene in termini di salute pubblica per ogni euro speso.