



PREMIO GALENO

Italia

Prix Galien Italia



I Vincitori dell'Edizione 2017

Gardasil® 9 vince il premio nella categoria
FARMACO IMMUNOLOGICO

Gardasil® 9, la migliore innovazione 2017 nell'ambito dei farmaci immunologici, sancita dal Premio Galeno

Galeno, molto più di un premio

La prima edizione del Premio Galeno Italia risale al 1992, anno che coincide anche con la fondazione di Springer Italia, la casa editrice scientifica che organizza l'edizione nazionale del Premio.

Istituito per la prima volta in Francia nel 1970 con l'obiettivo di promuovere i progressi più significativi nella ricerca in campo farmaceutico, il Premio Galeno è oggi considerato come l'equivalente del Nobel per il settore farmaceutico e come il più alto tributo alla ricerca e allo sviluppo (R&S) in questo campo. Il prestigio raggiunto in Francia ha indotto altri Paesi a istituire il Premio Galeno nazionale, tra cui, negli anni Ottanta, Germania, Olanda, Regno Unito e Italia. In seguito hanno aderito anche nazioni extraeuropee, tra cui Canada, Stati Uniti, Israele e Russia.

L'ultima edizione italiana del Premio Galeno si è svolta a Milano nel 2017. Per festeggiare il 25° anniversario è stato istituito anche un Premio speciale riservato esclusivamente ai farmaci già vincitori in una delle precedenti edizioni italiane del Galeno e basato sulla valutazione della "Real World Evidence" (RWE), ossia l'evidenza derivante dagli studi *post-approval* in grado di confermare o ridefinire l'efficacia e la sicurezza di un farmaco nel contesto della normale pratica clinica.

Istituito 25 anni fa e diffuso in vari Paesi, il Premio Galeno è oggi considerato il Nobel della ricerca farmaceutica

The winner is... Gardasil® 9

Nell'edizione 2017 del Premio Galeno, tra i 10 finalisti hanno vinto 5 farmaci* suddivisi per categorie, tra cui per i farmaci immunologici spicca Gardasil® 9 di MSD.

Gardasil® 9 è arrivato in Italia a febbraio 2017 ed è già disponibile in molte Regioni. Gardasil® 9 è il primo vaccino contro nove tipi di Papillomavirus umano (HPV) e nasce dall'esperienza del vaccino quadrivalente Gardasil®, di cui rappresenta il superamento. Oltre ai 4 tipi di HPV presenti nella formulazione di Gardasil®, Gardasil® 9 include altri 5 tipi oncogeni di HPV. Gardasil® 9 rappresenta, dunque, uno straordinario passo in avanti nella prevenzione di questi tumori.

Gardasil® 9 protegge contro diversi tipi di HPV responsabili di circa il 90% dei cancri del collo dell'utero, più del 95% degli adenocarcinomi in situ (AIS), il 75-85% delle neoplasie intraepiteliali ad alto grado del collo dell'utero (CIN 2-3), l'85-90% dei cancri della vulva correlati ad HPV, il 90-95% delle neoplasie vulvari intraepiteliali di alto grado correlate ad HPV (VIN 2/3), l'80-85% dei cancri vaginali correlati

* Gli altri farmaci vincitori sono: **Ocaliva®** di Intercept Pharma (categoria "Farmaco di sintesi chimica"), **Praxbind®** di Boehringer Ingelheim (categoria "Farmaco biologico"), **Strimvelis®** di GSK (categoria "Farmaco orfano") e **Gilenya®** di Novartis (categoria "Real World Evidence"). La giuria ha assegnato una **menzione speciale a Zepatier®** di MSD (categoria "Farmaco di sintesi chimica").

Gardasil® 9, la migliore innovazione 2017 nell'ambito dei farmaci immunologici, sancita dal Premio Galeno

ad HPV, il 75-85% delle neoplasie vaginali intraepiteliali ad alto grado (VaIN 2/3) correlate all'HPV, il 90-95% dei cancri anali correlati ad HPV, l'85-90% delle neoplasie intraepiteliali anali (AIN 2/3) ad alto grado correlate all'HPV e il 90% dei condilomi genitali^[2].

Le motivazioni del premio

“L'originalità e l'innovazione di Gardasil® 9 risiedono nel fatto che ad oggi è il vaccino con la più ampia copertura, essendo 9-valente e quindi costituito dai 9 tipi di HPV maggiormente responsabili di lesioni precancerose e tumori benigni e maligni” – ha affermato il professor Pier Luigi Canonico, coordinatore del comitato scientifico del Premio Galeno – *“L'innovazione del vaccino 9-valente, grazie alla sua efficacia e alla protezione offerta, più elevata rispetto allo standard vaccinale oggi disponibile, consentirà di proteggere le generazioni future di uomini e donne dalle infezioni da HPV, dalle lesioni precancerose e dai tumori correlati, che per alcune forme hanno una letalità elevata e sono altamente invalidanti. L'impatto per il singolo, oltre che per la collettività, sarà importante, in quanto eviterà il dramma della malattia oncologica e della sofferenza associata. Pertanto il vaccino Gardasil® 9 potrebbe limitare non solo i costi socio-economici diretti quali quelli per le spese mediche, ma anche i costi indiretti, determinando un miglioramento della qualità della vita in entrambi i sessi”.*

“Ogni anno ci chiediamo se le candidature al Premio saranno superiori per qualità e numero a quelle delle edizioni precedenti. Quest'anno non siamo rimasti delusi; abbiamo ricevuto 60 candidature da parte di giovani ricercatori, inoltre ben 10 farmaci sono entrati nella rosa dei possibili vincitori finali”.

Innovazione per generazioni future libere dal Papillomavirus: questo il riconoscimento a Gardasil® 9

Particolare apprezzamento è stato espresso da Stefano Vella, Presidente dell'AIFA e membro del comitato di valutazione fino al 2017: *“Sono onorato di aver fatto parte in passato della giuria del Premio Galeno”* ha affermato. *“Il Premio Galeno rappresenta un'eccellenza italiana e un esempio di processo valutativo basato sul rigore scientifico”.*

MSD: una costante proiezione al futuro

Nel corso della storia del Premio Galeno, MSD si è aggiudicata il maggior numero di riconoscimenti sia nel nostro Paese sia a livello internazionale: dal 1992, anno di esordio dell'edizione italiana, ad oggi, MSD si è aggiudicata ben otto volte questo ambito premio, a testimonianza della forte vocazione dell'azienda verso la ricerca e lo sviluppo di soluzioni terapeutiche in grado di rivoluzionare i paradigmi di prevenzione e cura per decine di patologie, migliorando la qualità di vita di milioni di persone nel mondo.

Nell'edizione 2017, MSD ha partecipato con nove candidature, coprendo quattro delle cinque categorie previste dal Premio e presentando ben cinque molecole nella categoria *“Real World Evidence”*, ovvero farmaci vincitori in una delle precedenti edizioni del Premio e di comprovata efficacia e sicurezza nel contesto

della normale pratica clinica. Inoltre ben cinque delle nove candidature sono rientrate nella *short list* delle molecole finaliste nelle rispettive categorie.

MSD da sempre crede nella ricerca, collocandosi tra le prime aziende farmaceutiche al mondo per investimenti in ricerca e sviluppo

“Siamo orgogliosi di ricevere questo importante riconoscimento per il nostro vaccino anti-Papillomavirus umano 9-valente, Gardasil® 9 – ha affermato Nicoletta Luppi, Presidente e Amministratore Delegato di MSD Italia – e siamo fieri che la comunità scientifica abbia riconosciuto la straordinaria innovazione di questo strumento di prevenzione, che ha il potenziale di prevenire il 90% dei tumori del collo dell’utero e altri tipi di malattie e neoplasie HPV-correlate, come il cancro anale, della vulva e della vagina, per i quali non esiste uno screening sistematico. Coniugando alla vaccinazione universale anti-HPV, prevista dal nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, la più ampia copertura contro i tipi di HPV offerta da Gardasil® 9, oggi possiamo prevedere, e non più soltanto immaginare, un intervento di Sanità Pubblica senza precedenti”.

MSD è un’azienda fortemente orientata all’innovazione e ne sono testimonianza i circa 7 miliardi di dollari investiti in R&S ogni anno, che rappresentano il 18% del suo fatturato globale e la posizionano tra le prime aziende farmaceutiche al mondo per investimenti in R&S, davanti a colossi come General Motors, IBM, Ford e Apple.

Gardasil® 9: il primo vaccino anti-HPV 9-valente

Gardasil® 9 è un vaccino anti-Papillomavirus umano 9-valente (anti-HPV 9-valente) che nasce dall'esperienza di Gardasil®^[1]: nella sua formulazione sono inclusi i 4 tipi oncogeni del vaccino quadrivalente anti-HPV Gardasil® (tipi 6, 11, 16 e 18) e sono stati aggiunti 5 tipi oncogeni (tipi 31, 33, 45, 52, 58) (Figura 1), che rappresentano la grande innovazione del prodotto^[1,2]. Il nuovo principio attivo è quindi rappresentato da una nuova formulazione con 9 tipi HPV, che è esclusiva del vaccino Gardasil® 9. Tale composizione rende il vaccino unico e assolutamente innovativo per la prevenzione delle patologie HPV-correlate.

Gardasil® 9 è ad oggi il vaccino con la più ampia copertura, in termini di sottotipi inclusi, per l'immunizzazione attiva contro lesioni precancerose e tumori di collo dell'utero, vulva, vagina e ano, e condilomi genitali causati dai sottotipi di HPV contenuti nel vaccino^[3,4].

In caso di esposizione naturale al virus, il sistema immunitario dei soggetti vaccinati è in grado di produrre più rapidamente anticorpi neutralizzanti specifici per i tipi di HPV inclusi nel vaccino.

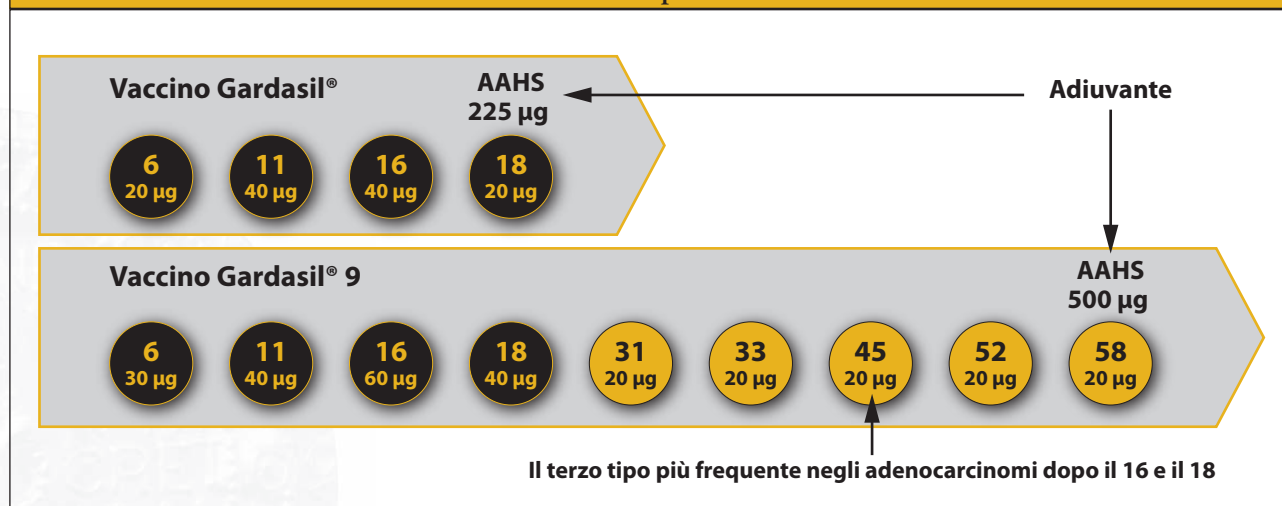
Il vaccino contiene anche un adiuvante, l'alluminio idrossifosfato solfato amorfo (lo stesso di Gardasil®), che stimola una migliore risposta immunitaria^[1,2].

Gardasil® 9 ha un ruolo preventivo diretto nei confronti delle patologie HPV-correlate per cui è indicato, in quanto previene l'infezione dai nove tipi di HPV inclusi nella sua formulazione, noti per essere i principali tipi oncogeni responsabili delle lesioni precancerose e dei tumori benigni e maligni su indicati. Il vaccino non ha un effetto terapeutico sulla condizione morbosa conclamata^[1].

Perché il Papillomavirus umano è un patogeno molto temuto?

Il Papillomavirus è il secondo agente patogeno responsabile di cancro nel mondo^[5]. È un virus estremamente diffuso, con tropismo spiccato per le mucose e causa non solo di cancro della cervice, ma di numerosi altri cancri genitali e orali nel maschio e nella femmina^[6]. Esistono circa 150 tipi di HPV: l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ne ha classificati dodici (i tipi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) come agenti cancerogeni umani^[6].

FIGURA 1. Formulazione innovativa di Gardasil® 9 rispetto a Gardasil®.



AAHS, Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate. Tratta da^[1,2].

L'infezione da tipi di HPV ad alto rischio oncogeno costituisce un prerequisito per lo sviluppo di numerosi tumori anogenitali nell'uomo e nella donna.

L'infezione da HPV può dare luogo a processi proliferativi che si manifestano sotto forma di tumori benigni come i condilomi genitali o di altre lesioni come le neoplasie intraepiteliali cervicali (CIN) e le lesioni nettamente tumorali.

La maggioranza delle lesioni precancerose regredisce spontaneamente, ma quelle associate ai tipi a più alto rischio hanno maggiori probabilità di andare incontro a degenerazione maligna^[7]. In particolare i tipi a basso rischio oncogeno (come per esempio 6 e 11) sono più comunemente associati ai condilomi o a lesioni displastiche dell'epitelio cervicale di grado lieve (CIN 1), mentre quelli ad alto rischio, quali 16 e 18, spesso si associano a displasie moderate o severe (CIN 2 e 3), carcinomi in situ e carcinomi invasivi^[8,9]. Numerosi dati pubblicati dimostrano che gli HPV ad alto rischio si riscontrano nel 99,7% di tutti i carcinomi cervicali, e tra questi i tipi 16 e 18 risultano essere i più frequenti^[10,11].

Qualche numero

In Europa ogni anno ammontano a quasi 54 mila i nuovi casi di neoplasie HPV-correlate, di cui circa 34 mila a carico della cervice uterina^[12]. Solo in Europa

è quello meno frequente nell'insieme dei tumori HPV-correlati, ma presenta comunque un notevole impatto, con oltre 1300 casi per anno in Europa^[12]. A livello mondiale invece, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il secondo tipo più frequente di cancro nella donna, con circa 530 mila nuovi casi e oltre 274 mila decessi prima dell'introduzione della vaccinazione anti-HPV^[13]. La realtà italiana è sinteticamente descritta nella Figura 2.

Un ulteriore aspetto da considerare è la letalità: per il cancro della cervice è del 24% a 5 anni e per il cancro anale è dell'86% e dell'89% rispettivamente per donne e uomini. Il tumore del pene, benché meno frequente, ha una letalità a 5 anni dell'84%^[6].

È inoltre opportuno sottolineare che in Italia il costo delle patologie HPV-correlate supera i 528 milioni di euro, dei quali oltre il 70% è associato a uno dei 9 tipi di HPV coperti dal nuovo vaccino^[14].

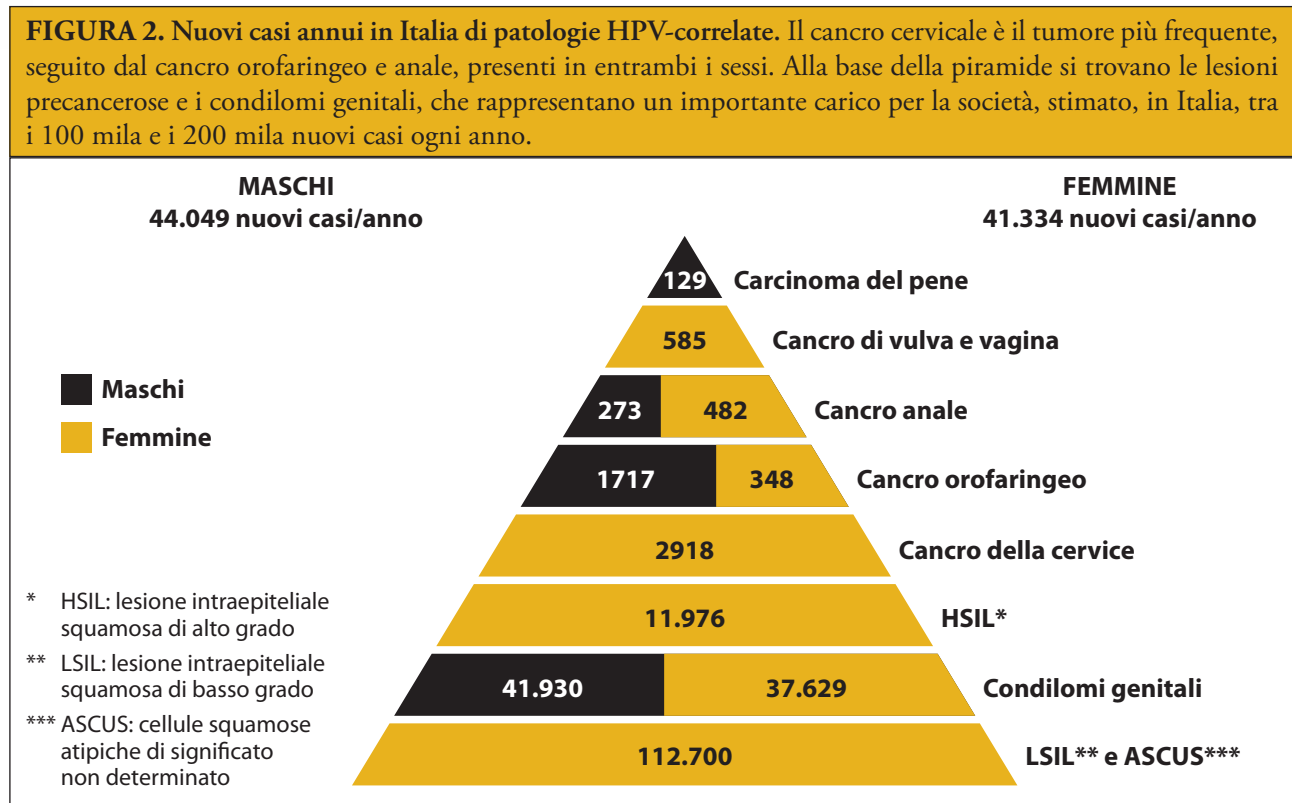
La protezione offerta da Gardasil® 9 potrà portare un vantaggio rispetto ai vaccini attualmente in commercio, consentendo una riduzione:

- di circa il 90% dei cancri della cervice uterina, rispetto al 70% circa dei vaccini attualmente in commercio;
- di circa l'80% delle lesioni precancerose di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), rispetto all'attuale 46% dei vaccini attualmente in commercio;

Ogni anno in Italia si annoverano oltre 6 mila tumori anogenitali associati all'HPV in uomini e donne

ogni anno si stimano tra 267 mila e 510 mila nuovi casi di lesioni precancerose del collo dell'utero, correlati ai 9 tipi di HPV presenti nel vaccino^[12]. Il cancro del collo dell'utero è seguito dai tumori orofaringei (circa 10 mila casi per anno in Europa), anali, vulvari e vaginali^[12]. Il cancro del pene associato all'HPV

- di circa l'85% dei cancri della vulva, rispetto al 70% dei vaccini disponibili ad oggi in commercio;
- di circa l'80% dei cancri della vagina, rispetto al 65% dei vaccini attualmente in commercio;
- di circa il 90% dei cancri dell'ano, rispetto all'85% circa dei vaccini disponibili ad oggi in commercio.



Tratta da^[6].

Evidenze di efficacia e tollerabilità

L'efficacia e/o l'immunogenicità di Gardasil® 9 sono state valutate in numerosi studi clinici, nei quali è stato impiegato quale standard comparativo il vaccino anti-HPV quadrivalente Gardasil®^[16,17]. I risultati ottenuti, riportati sinteticamente nell'RCP^[2], hanno dimostrato la non inferiorità della risposta anticorpale (anti-HPV di tipo 6, 11, 16, 18) rispetto a Gardasil® e l'efficacia contro l'infezione persistente e le malattie legate ai tipi di HPV 31, 33, 45, 52 e 58 in ragazze e donne d'età compresa tra 16 e 26 anni.

Nel corso di 7 studi clinici Gardasil® 9 è stato somministrato complessivamente a 15.776 soggetti, di cui 10.495 di età compresa tra 16 e 26 anni e 5281 adolescenti tra i 9 e i 15 anni^[2]. Le più comuni reazioni avverse osservate con Gardasil® 9 sono state quelle relative al sito di iniezione e cefalea di intensità da lieve a moderata. Le analisi complessive degli eventi

avversi che si sono verificati nei 7 studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di Gardasil® 9 è generalmente ben tollerata (Tabella 1).

Il valore sociale e farmaco-economico di Gardasil® 9

Gardasil® 9 potrebbe ridurre l'impatto dei tumori da HPV dal 2% al 20% a seconda della sede anatomica, con i maggiori vantaggi per il cancro cervicale, vulvo-vaginale e per i tumori anali^[2]. I potenziali benefici sono correlati anche alla riduzione di incidenza delle lesioni preneoplastiche genitali, in particolare della cervice uterina (CIN 2/3), spesso causa di estenuanti e costose procedure diagnostico-terapeutiche^[2].

L'adozione su larga scala di Gardasil® 9 consentirà di ridurre di circa il 90% l'incidenza di cancro della cervice uterina, di circa l'80% le lesioni precancerose di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), di circa l'85%

TABELLA 1. Reazioni avverse osservate a seguito della somministrazione di Gardasil® 9 con una frequenza di almeno 1,0% nel corso degli studi clinici^[2].

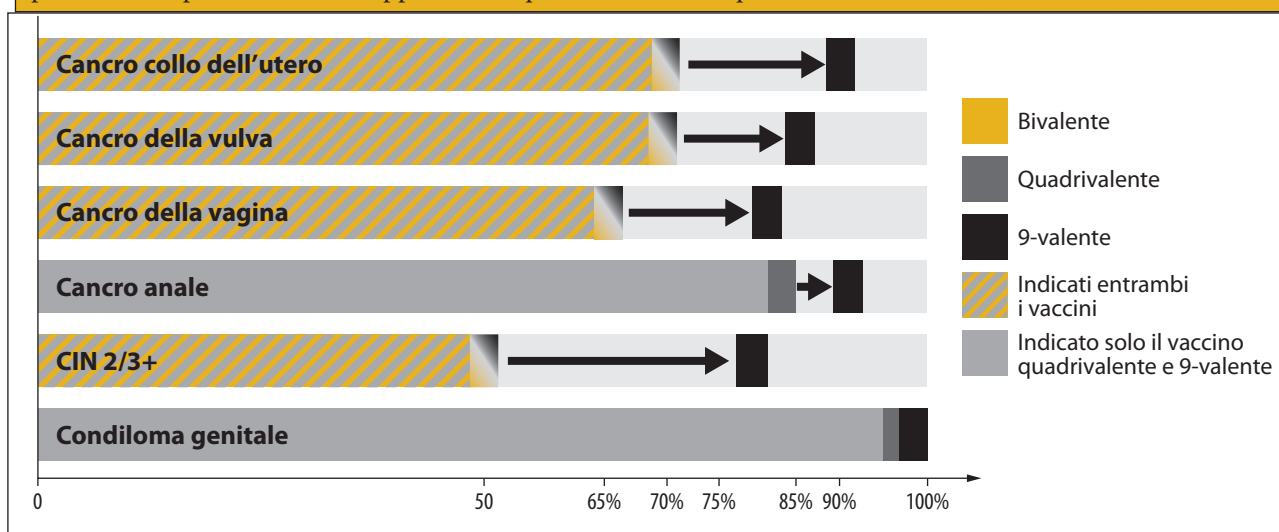
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Nel sito di iniezione: dolore, gonfiore, eritema
	Comune	Piressia, affaticamento Nel sito di iniezione: prurito, ecchimosi

L'implementazione della vaccinazione con Gardasil® 9 è in linea con l'obiettivo del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 di offrire agli adolescenti di entrambi i sessi la massima protezione dalle patologie HPV-correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione

i tumori vulvari, di circa l'80% quelli della vagina e di circa il 90% quelli dell'ano, con un risparmio potenziale

di 112 milioni di euro di costi correlati alla cura di tutte le patologie HPV-correlate (Figura 3).

FIGURA 3. Riduzione dell'incidenza di patologie HPV-correlate con Gardasil® 9, in confronto agli altri vaccini disponibili in commercio. L'indicazione per il cancro anale è stata inserita anche nella scheda tecnica del vaccino bivalente successivamente alla data di pubblicazione del lavoro di Zuccotti et al^[15]. Deve assumersi un potenziale di prevenzione sovrapponibile a quello del vaccino quadrivalente.



Tratta da^[15].

Posologia e uso con altri vaccini

Gardasil® 9 è indicato a partire dai 9 anni di età^[2].

Dai 9 ai 14 anni di età (inclusi), Gardasil® 9 può essere somministrato secondo un programma a 2 dosi. La seconda dose di vaccino va somministrata tra i 5 e i 13 mesi dopo la prima dose^[3].

In individui di età pari o superiore a 15 anni, Gardasil® 9 può essere somministrato secondo un programma a 3 dosi (0, 2, 6 mesi). La seconda dose va somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose e la terza dose va somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno^[2].

Gardasil® 9 può essere somministrato in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato contenente la difterite (d) e il tetano (T) insieme con la pertosse [componente acellulare] (ap) e/o la poliomielite [inattivata] (IPV) (vaccini dTap, dT-IPV, dTap-IPV) con nessuna interferenza significativa con la risposta anticorpale di entrambi i vaccini^[2].

Conclusioni

Anche in Italia l'impatto epidemiologico ed economico delle patologie HPV-correlate è di notevole rilevanza. La strategia vaccinale con Gardasil® 9 consentirebbe non soltanto un miglioramento dello stato di salute e della qualità della vita delle generazioni attuali e future, ma anche il recupero dell'investimento necessario al suo stesso finanziamento, liberando risorse a sostegno della prevenzione di altre malattie infettive.

Bibliografia

1. Gardasil®, European SmPC; aggiornamento 20/02/2017.
2. Gardasil® 9, RCP; aggiornamento 27/01/2017.
3. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report

2010. Disponibile all'indirizzo www.who.int/hpvcentre.
4. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; 30S:F24-F33.
5. American Association for Cancer Research. AACR Cancer Progress Report 2016. *Clinical Cancer Research* 2016;22:SI-S137
6. Azzari C, Ricci S, Canessa C et al. 10 anni di protezione anti-HPV: verso nuove frontiere. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2016; 3:38-45.
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2002;55:244-265
8. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2008;110:S4-S7.
9. Bosch FX, Iftner T. The aetiology of cervical cancer. *NHS Cancer Screening programmes* 2005;22.
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology* 1999;189:12-19.
11. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2003;88:63-73.
12. Hartwig S, Jean-Jacques Baldauf, Géraldine Dominiak-Felden et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV related anogenital cancers, precancerous lesions and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus research* 2015;1:90-100.
13. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews* 2003;16:1-17.
14. Baio G, Capone A, Marcellusi A et al. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy. *PLoS One* 2012;7:e49699.
15. Zuccotti GV, Mameli C. I vaccini contro HPV: evoluzione e prospettive. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2015;4:32-41.
16. Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. *Drug Design Development and Therapy* 2016;11:35-44.
17. Luxembourg A, Bautista O, Moeller E et al. Design of a large outcome trial for a multivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine. *Contemporary Clinical Trials* 2015;42:18-25.

MSD Italia S.r.l.
www.msd-italia.it www.msdsalute.it

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia S.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli di MSD Italia S.r.l.


GARDASIL® 9
Vaccino del Papillomavirus Umano 9-valente
(Ricombinante, adsorbito)

