

GLI STUDI SPERIMENTALI

Studi sperimentali

- **Gli studi sperimentali e gli studi di incidenza hanno in comune la necessità di tenere sotto osservazione la popolazione per valutare l'andamento dei fenomeni in esame**
- **Gli studi di incidenza e gli altri studi osservazionali non prevedono alcun intervento da parte del ricercatore sulla realtà, che egli si limita ad osservare e registrare**
- **Gli studi sperimentali implicano l'intervento attivo del ricercatore sui soggetti in esame, o almeno su una parte di essi.**

Si ritiene che gli studi sperimentali siano i più adatti per stabilire se esiste un'associazione di tipo causale



Se i soggetti di un certo gruppo sperimentale sono sottoposti ad un trattamento, l'esito che si osserva è presumibilmente l'effetto di tale trattamento purchè, come ovvio, non lo si riscontri anche in un equivalente gruppo di controllo non trattato.

Un'associazione di tipo causale può essere evidenziata anche **eliminando o riducendo il presunto fattore causale nel gruppo sperimentale e dimostrando che così si ottiene la scomparsa o riduzione dell'effetto, mentre nel gruppo di controllo non si osserva alcuna modificazione.**



Questo approccio sperimentale è particolarmente utile per valutare gli interventi di prevenzione, poiché se la rimozione o la riduzione di un certo fattore di rischio determina un'effettiva riduzione dell'incidenza della malattia, allora si può concludere che lo stesso è un fattore causale

Nonostante l'indiscussa validità dell'evidenza sperimentale, studi di questo tipo presentano:

- notevoli difficoltà di conduzione

- possono far sorgere problemi di carattere etico che vanno attentamente valutati

Problemi di carattere etico

- **Gli studi osservazionali in genere non creano particolari problemi di carattere etico, anche se, come ovvio, al ricercatore è richiesta serietà professionale e riservatezza sui dati**
- **La posizione etica degli epidemiologi che si occupano di studi sperimentali è particolare in quanto essi si assumono la responsabilità degli interventi che effettuano sui soggetti e devono essere fermamente convinti che ciò che intendono fare ha moltissime probabilità di ripercuotersi favorevolmente sui soggetti**

Problemi di carattere etico

- **D'altra parte deve esserci ancora un ampio margine di incertezza sull'effettiva superiorità del nuovo tipo di intervento rispetto a ciò che è stato fatto in passato o all'alternativa di non fare nulla**
- **Se così non fosse, per lo sperimentatore sarebbe un problema di coscienza non sottoporre il gruppo di controllo ad alcun trattamento o di sottoporlo ad un trattamento di tipo tradizionale**

**La sperimentazione medica è giustificata solo
quando esiste questo margine di incertezza**



**L'esistenza di problematiche etiche per la sperimentazione
sull'uomo ha portato alla costituzione dei Comitati aventi il
compito di esaminare e eventualmente approvare tutte le
proposte di studi sperimentali**



**La decisione su un'eventuale partecipazione allo studio spetta
all'interessato che perciò deve essere in grado di valutare rischi e
vantaggi di una sua partecipazione/adesione allo studio**

Modalità di conduzione degli studi sperimentali

Primo obiettivo dell'epidemiologia sperimentale è la verifica dell'efficacia delle misure adottate per prevenire una malattia



A questo scopo si applicano le misure preventive in esame ad un gruppo di soggetti e quindi si misurano, in questo gruppo sperimentale o trattato, l'incidenza della malattia o di un suo esito

Per essere realmente informativo, un esperimento deve essere **controllato**



- **L'esito del trattamento deve essere confrontato con uno standard per stabilire se vi è stato qualche beneficio**
- **Lo standard potrebbe essere rappresentato dagli esiti osservati in un gruppo simile ma non trattato o trattato in modo tradizionale**

Gli studi sperimentali richiedono spesso un confronto tra molti gruppi come nel caso di:

- trattamenti con dosaggi differenti**
- programma di prevenzione articolato su elementi diversi, nell'ambito del quale ciascun gruppo sperimentale viene esposto a fattori distinti o ad una combinazione di tali fattori.**

Alcun esperimenti prevedono programmi ancora più complessi, in cui ciascun gruppo è sottoposto in tempi successivi ad una serie di trattamenti, talvolta intervallati da periodi senza alcun trattamento

Gruppi di controllo randomizzati

Uno dei metodi più utilizzati per ottenere il gruppo dei trattati e quello dei controlli consiste nell'individuare un certo numero di soggetti da suddividere poi **a caso** in due o più gruppi.

L'attribuzione a caso dei soggetti ad un gruppo piuttosto che ad un altro permette di stabilire con i comuni test di significatività se gli esiti osservati sono da attribuirsi al caso.

Gruppi di controllo randomizzati

L'assegnazione casuale ai vari gruppi andrebbe attuata **dopo** che i soggetti con i requisiti richiesti hanno acconsentito a partecipare allo studio, al fine di minimizzare le successive defezioni da uno o più gruppi

Gruppi di controllo NON randomizzati

Negli esperimenti epidemiologici è talvolta impossibile disporre di gruppi di controllo randomizzati

In questo caso è possibile disporre di altri standards di confronto:

- formando un gruppo di controllo con individui notoriamente simili al gruppo sperimentale per alcune caratteristiche rilevanti (età, sesso, professione, classe sociale;**
- usando come controllo una collettività simile ma non trattata**

Gruppi di controllo NON randomizzati

Un'altra possibilità consiste nell'utilizzare il gruppo sperimentale come controllo di se stesso, attraverso un confronto “prima-dopo”

Analogamente si possono confrontare dati ricavati nel passato dalla medesima comunità o da un'altra popolazione con dati rilevati dopo l'introduzione delle misure di prevenzione. In questo caso i controlli esaminati nel periodo precedente vengono spesso definiti
controlli storici

Gruppi di controllo NON randomizzati

Quando si usano gruppi di controllo non randomizzati occorre sempre cercare di evidenziare i possibili vizi o le differenze fondamentali tra i gruppi

Collaborazione da parte dei soggetti in esame

L'applicazione delle misure preventive richiede spesso la collaborazione o la partecipazione attiva dei soggetti in esame

E' possibile che in realtà molti soggetti non collaborino.

L'analisi degli esiti non deve quindi limitarsi a coloro che, in ciascun gruppo, acconsentono effettivamente a collaborare, perché questi rappresentano di fatto un sottogruppo auto-selezionato

Collaborazione da parte dei soggetti in esame

Occorre anche considerare che, nel caso vengano adottate, le misure preventive dovranno essere introdotte nel “mondo reale” , dove le persone non disposte a collaborare sono numerose.

Questo comporta che il confronto più significativo/importante è quello tra l'INTERO gruppo dei soggetti trattati e l'INTERO gruppo dei controlli



Stima più attendibile dei benefici complessivi che possono derivare dall'applicazione pratica delle misure preventive indagate

Cecità degli esperimenti

E' auspicabile che i soggetti che prendono parte all'esperimento non sappiano se appartengono ai casi o ai controlli.

Questo per ottimizzare la valutazione dell'intervento.

In ogni caso occorre vagliare accuratamente metodi e risultati dello studio per evitare possibili vizi/bias

Dimensione del campione e analisi sequenziale

Vi sono metodi statistici che permettono di stabilire quali dimensioni devono avere i gruppi dei trattati e dei controlli per ottenere il grado di accuratezza desiderato nei risultati.

In generale, i risultati dell'esperimento saranno tanto più accurati ed esenti da variabilità quanto più i soggetti saranno numerosi.



Problemi pratici (costi e difficoltà)

Considerazioni etiche (numerosità del gruppo di controllo)

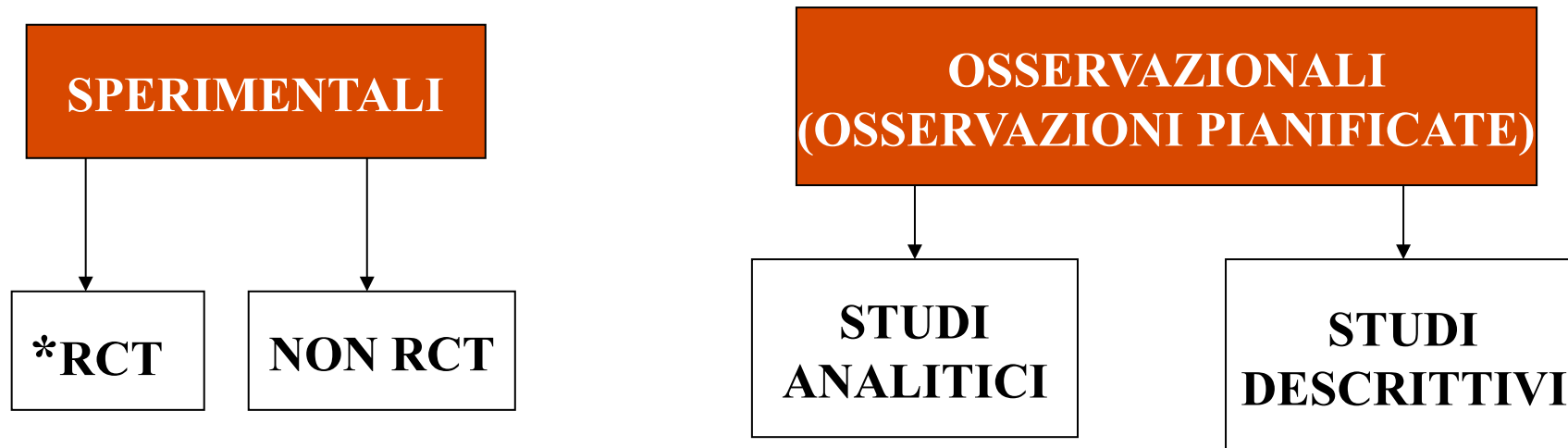
Dimensione del campione e analisi sequenziale

L'analisi sequenziale rappresenta un metodo statistico grazie al quale è possibile interrompere l'esperimento non appena si sia ottenuto un certo risultato che abbia il grado di accuratezza desiderato



Stabilito in anticipo un criterio per decidere, il confronto tra un numero relativamente piccolo di coppie di soggetti (trattati e controlli) può già evidenziare differenze sufficienti ad autorizzare la decisione di interrompere la prova.

TIPI DI INDAGINE EPIDEMIOLOGICA



***RCT= Randomised controlled trial**

Studi sperimentali: cosa sono?

Di fatto sono degli studi di **coorte** in cui gli individui sono suddivisi in due (o più gruppi) sulla base della loro **esposizione** (farmaco, intervento chirurgico o preventivo) **stabilita dal ricercatore**

Studi sperimentali: cosa sono?

In questi studi lo sperimentatore, al contrario di quanto fa negli studi osservazionali, **NON osserva** quanto accade nella popolazione naturalmente, ma **CREA LE ESPOSIZIONI** a cui sottoporre gli individui, con procedure metodologiche (randomizzazione, cecità) che garantiscono una buona protezione dalle comuni distorsioni

OBIETTIVI DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI

STUDI DESCRITTIVI

Descrivere un fenomeno morboso o una condizione di interesse in una comunità

STUDI ANALITICI (studi eziologici)

Analizzare associazioni tra fattori di rischio (determinanti) o fattori protettivi e la patologia in studio

STUDI SPERIMENTALI

Valutare gli effetti di un nuovo trattamento su di un gruppo di soggetti o in una comunità

TIPI DI INDAGINE EPIDEMIOLOGICA

STUDI ANALITICI (studi eziologici)

- Studi di coorte (studi longitudinali o di follow up)
- Studi caso-controllo
- Studi trasversali (studi di prevalenza)
- Studi di correlazione geografica o temporale

STUDI DESCRITTIVI

- Distribuzione spaziale
- Andamento temporale

STUDI SPERIMENTALI (studi di intervento)

- Trial controllati randomizzati (sperimentazioni cliniche)
- Trial sul campo (field trial)
- Trial di intervento di comunità (community intervention trial)

STUDI OSSERVAZIONALI

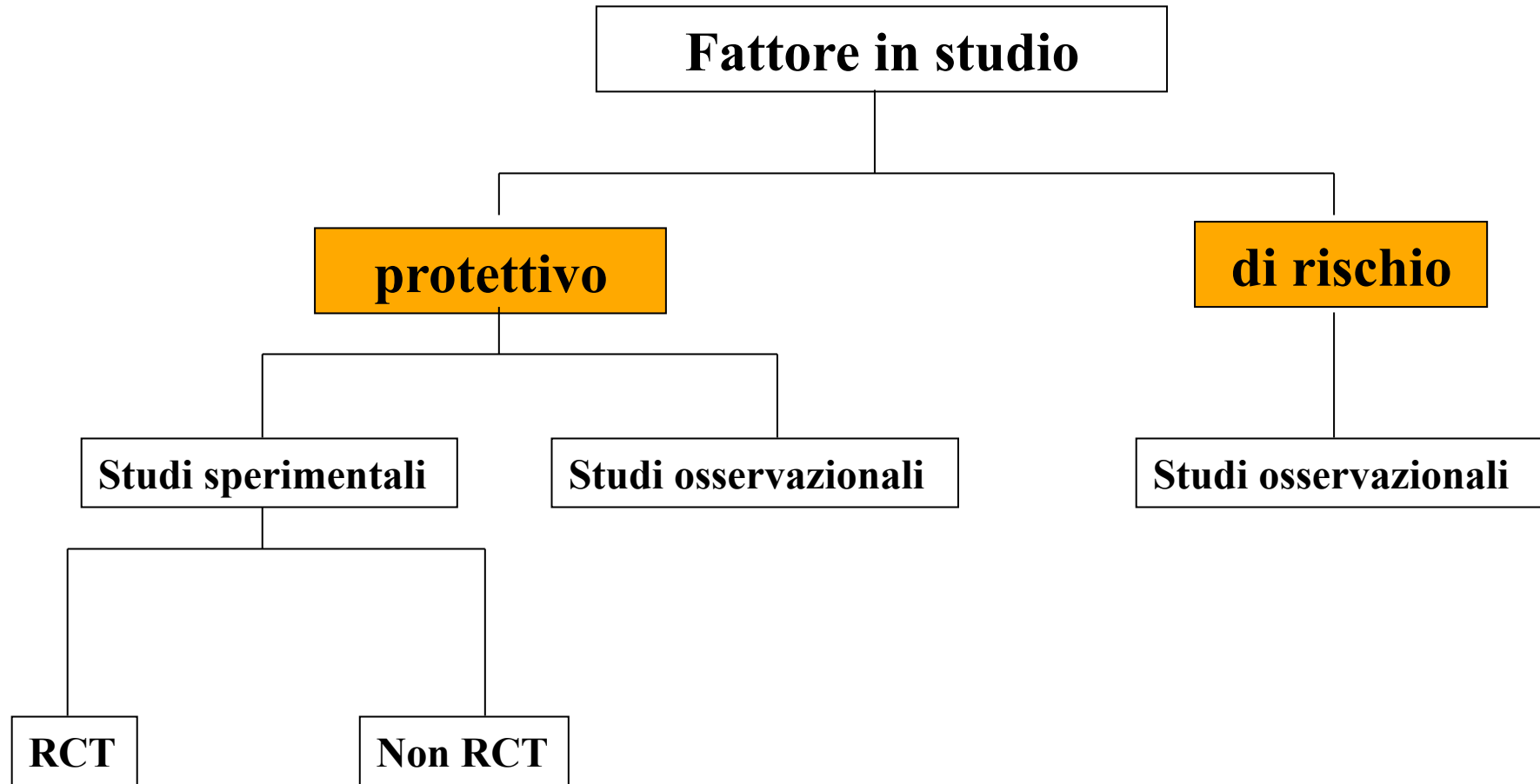
Studi sperimentali

“Il progresso della scienza è fondato sulla ricerca che non può prescindere dalla sperimentazione scientifica sull’animale e sull’uomo, nei limiti dei principi generali e specifici dell’ordinamento giuridico” *Codice di deontologia medica,1995*

PRINCIPI INDEROGABILI

- Inviolabilità integrità psico-fisica**
- Consenso informato dell’interessato**
- Diritto di ritirarsi**

DISEGNO DELLO STUDIO IN BASE AL TIPO DI FATTORE



Braccio di controllo
Randomizzazione

Nessun braccio di controllo
Non randomizzazione

ESEMPI DI STUDI SPERIMENTALI E OSSERVAZIONALI IN BASE AL TIPO DI FATTORE IN STUDIO

Fattore protettivo

Farmaci: - RCT

- Studi sperimentali non RCT
- Studi osservazionali (farmaco-epidemiologia)

Vaccini: - RCT

- Studi sperimentali non RCT
- Studi osservazionali

Screening: - RCT

- Studi sperimentali non RCT
- Studi osservazionali

Interventi di comunità (clorazione e fluorazione dell'acqua, riduzione delle polveri fini nell'aria, ecc.):

- Studi sperimentali non RCT
- Studi osservazionali

Fattore di rischio

Fattori dell'individuo:

- stili di vita (fumo, alcol, dieta)
- fattori endogeni (genetici, costituzionali)

Fattori ambientali:

- agenti microbici (virus epatitici, Helicobacter)
- agenti chimici (cancerogeni, tossici, distruttori endocrini)
- agenti fisici (radiazioni ionizzanti, campi elettromagnetici)

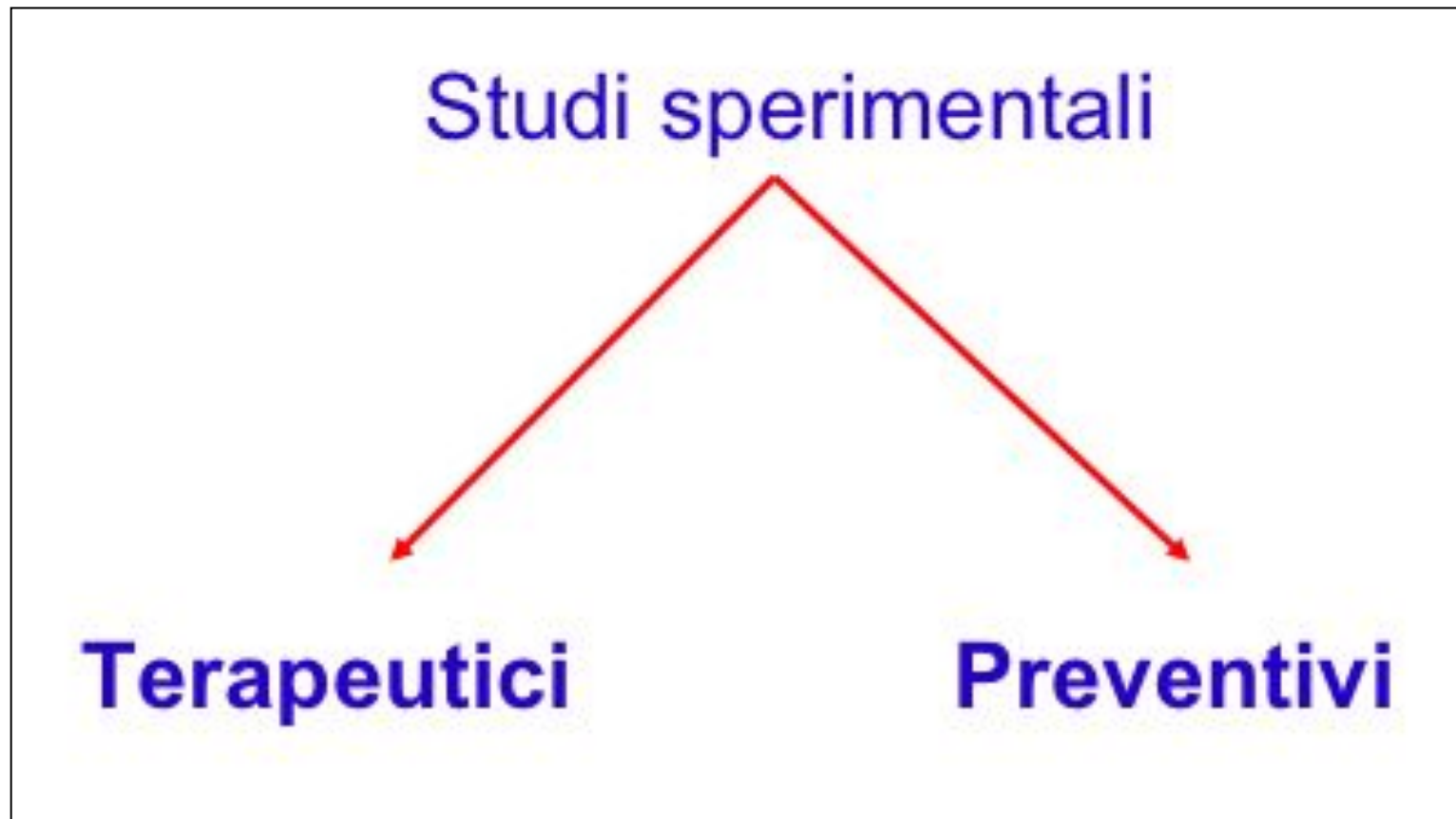
LA QUALITA' DELL'EVIDENZA SCIENTIFICA NELLA RICERCA MEDICA



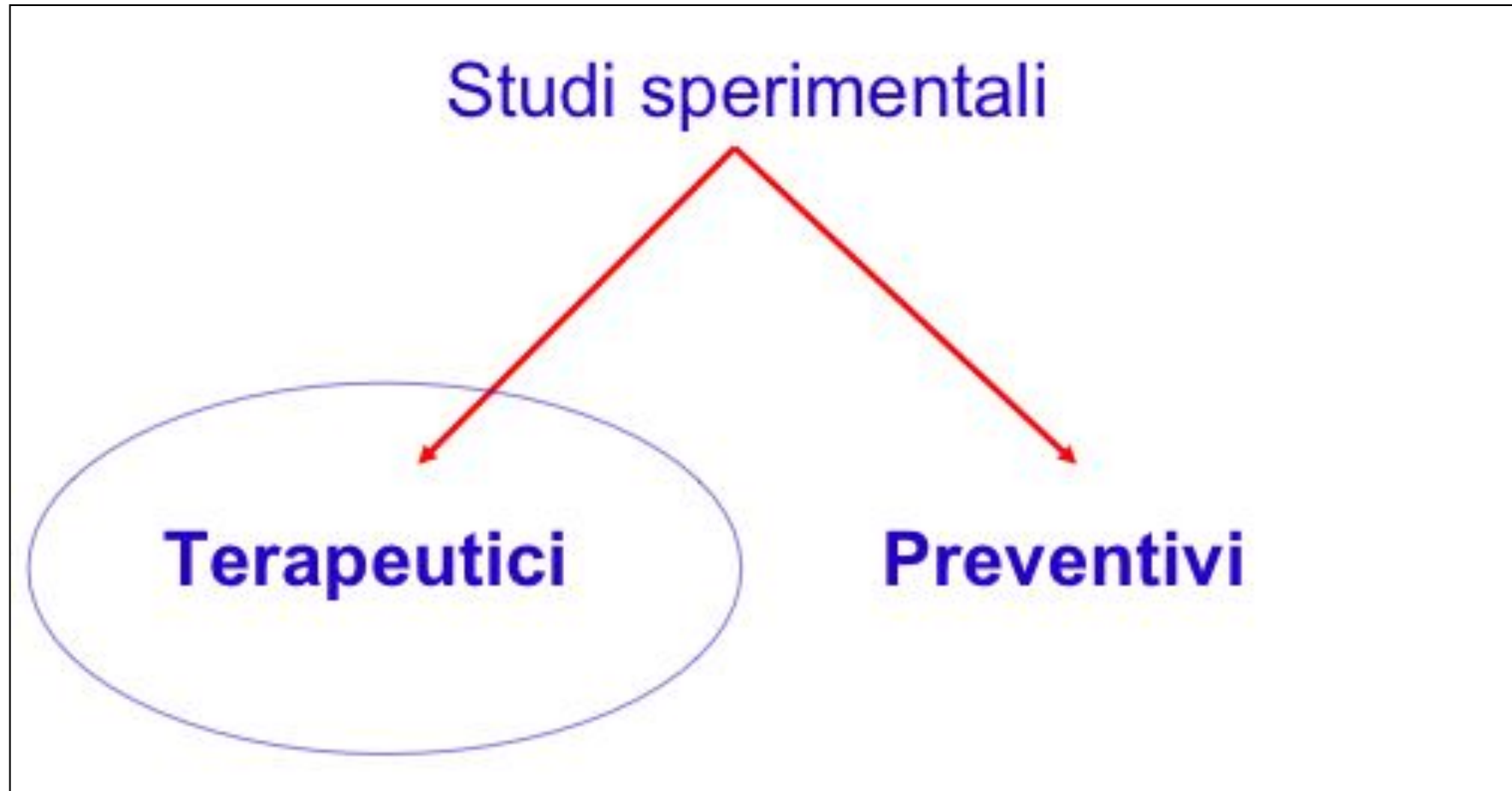
OBIETTIVI DEGLI STUDI SPERIMENTALI

- Paragonare l'efficacia di due o più trattamenti terapeutici (**Sperimentazione clinica**).
- Valutare l'efficacia di un intervento di prevenzione o di rimozione di fattori di rischio su un gruppo di persone (**Sperimentazioni sul campo**).
- Valutare l'efficacia di un intervento di prevenzione o di rimozione di fattori di rischio su intere popolazioni (**Sperimentazioni di intervento comunitario**).

Tipi di studio sperimentale



Tipi di studio sperimentale

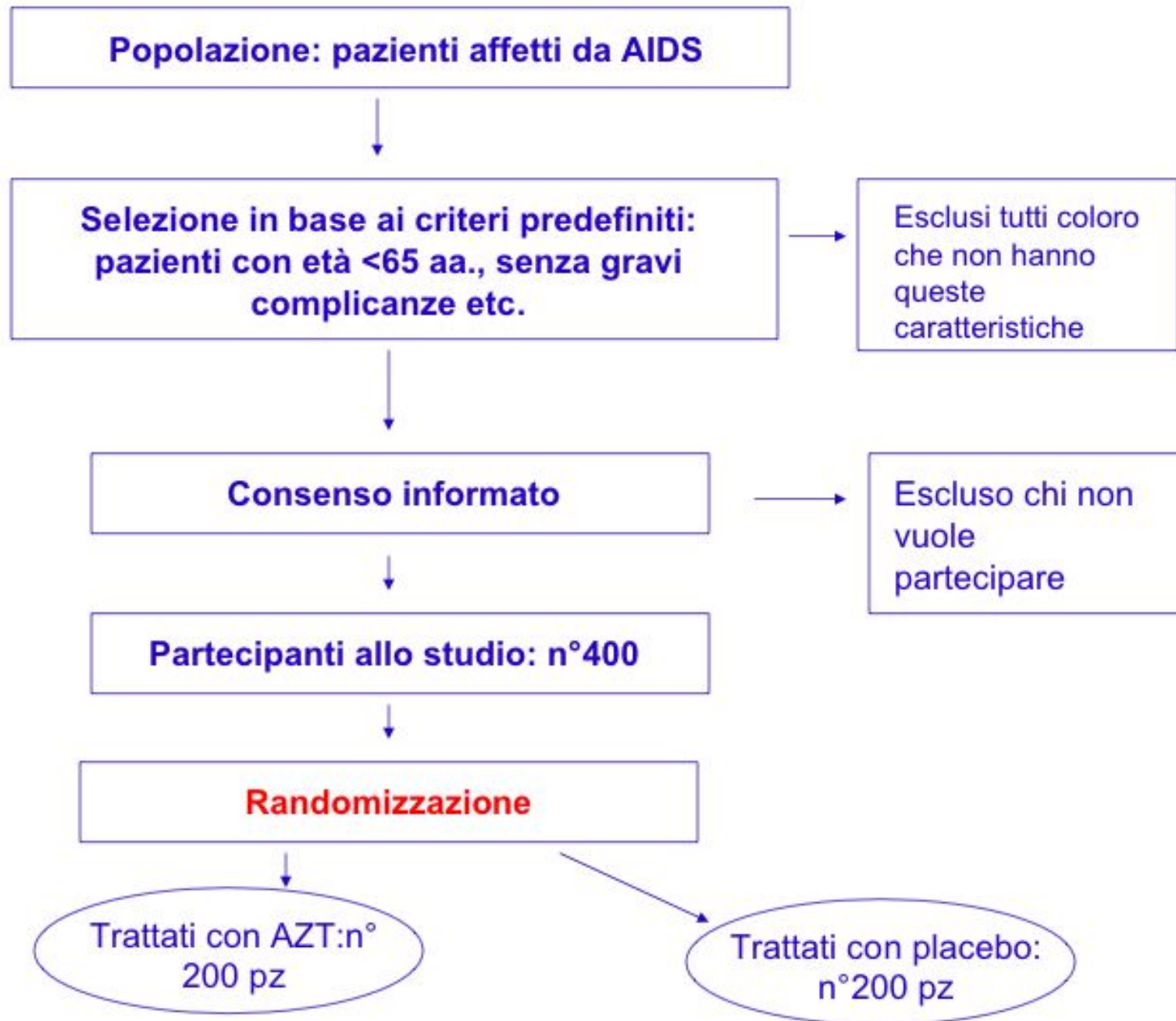


Trial terapeutici

Sono condotti su pazienti affetti da una determinata malattia allo scopo di valutare l'efficacia di un farmaco o di un intervento chirurgico rispetto ad altri

Sono SPERIMENTAZIONI CLINICHE CONTROLLATE (controllate per indicare la presenza di un termine di paragone)

CONTROLLED CLINICAL TRIALS



Risultati

- **Mortalità a 30 settimane nel gruppo trattato con AZT:
 $10/200 = 5\%$**
- **Mortalità a 30 settimane nel gruppo NON trattato con
AZT: $40/200 = 20\%$**



Trial terapeutico (tecnica chirurgica) (Veronesi)

Una famosa sperimentazione clinica controllata è stata condotta nel periodo 1973-1980 presso l'Istituto Tumori di Milano nelle donne affette da cancro della mammella di dimensioni inferiori a 2 cm., per confrontare:

- sopravvivenza a 5 aa dall'intervento

e

- insorgenza di metastasi

In donne trattate con MASTECTOMIA TOTALE e in quelle trattate con QUADRANTECTOMIA.

Trial terapeutico (tecnica chirurgica) (Veronesi)

Un campione di 710 pazienti fu assegnato casualmente (busta chiusa inserita nella cartella clinica al momento del ricovero dopo l'ottenimento del consenso informato) ad uno dei due trattamenti.

Le pazienti furono seguite per 5 aa e sono stati registrati i seguenti tassi di sopravvivenza a 5 aa dall'intervento:

MASTECTOMIA 90,1 (\pm 2,5)

QUADRANTECTOMIA 89,6 (\pm 2,6)

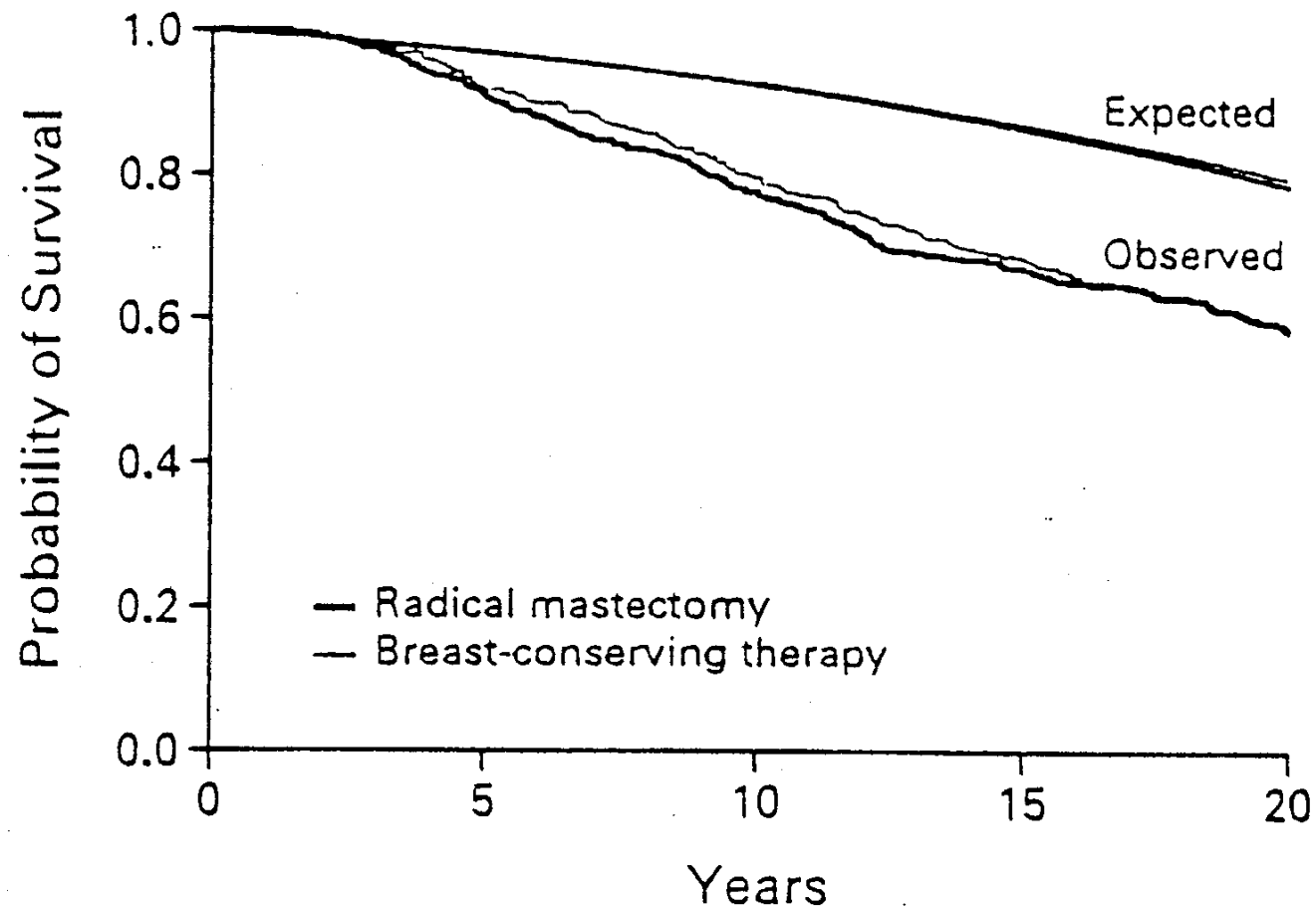
UN ESEMPIO DI TRIAL:

Sopravvivenza dopo mastectomia radicale e intervento conservativo
in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi

EVENTI DOPO 20 ANNI DI FOLLOW-UP NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI					
	MASTECTOMIA RADICALE		INTERVENTO CONSERVATIVO		p
	N. di eventi	Tasso/100 anni persona	N. di eventi	Tasso/100 anni persona	
Carcinoma mammario controlaterale	34	10.2	29	8.7	0.5
Metastasi a distanza	83	24.3	82	23.3	0.8
Altri tumori primitivi	30	8.8	31	9.1	0.9

UN ESEMPIO DI TRIAL:

Sopravvivenza dopo mastectomia e intervento conservativo in donne con carcinoma mammario nello studio di Veronesi

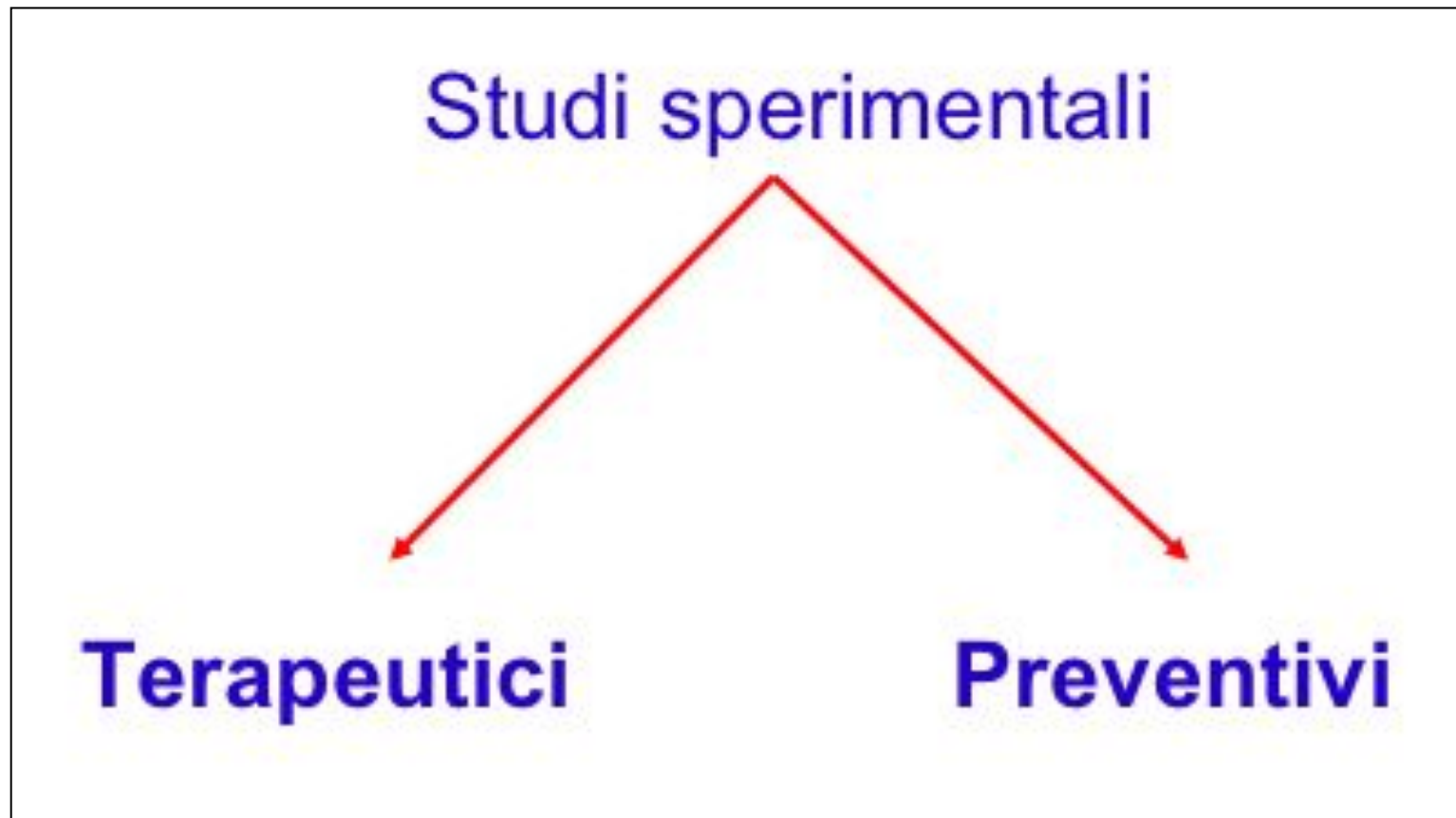


Trial terapeutico (tecnica chirurgica) (Veronesi)

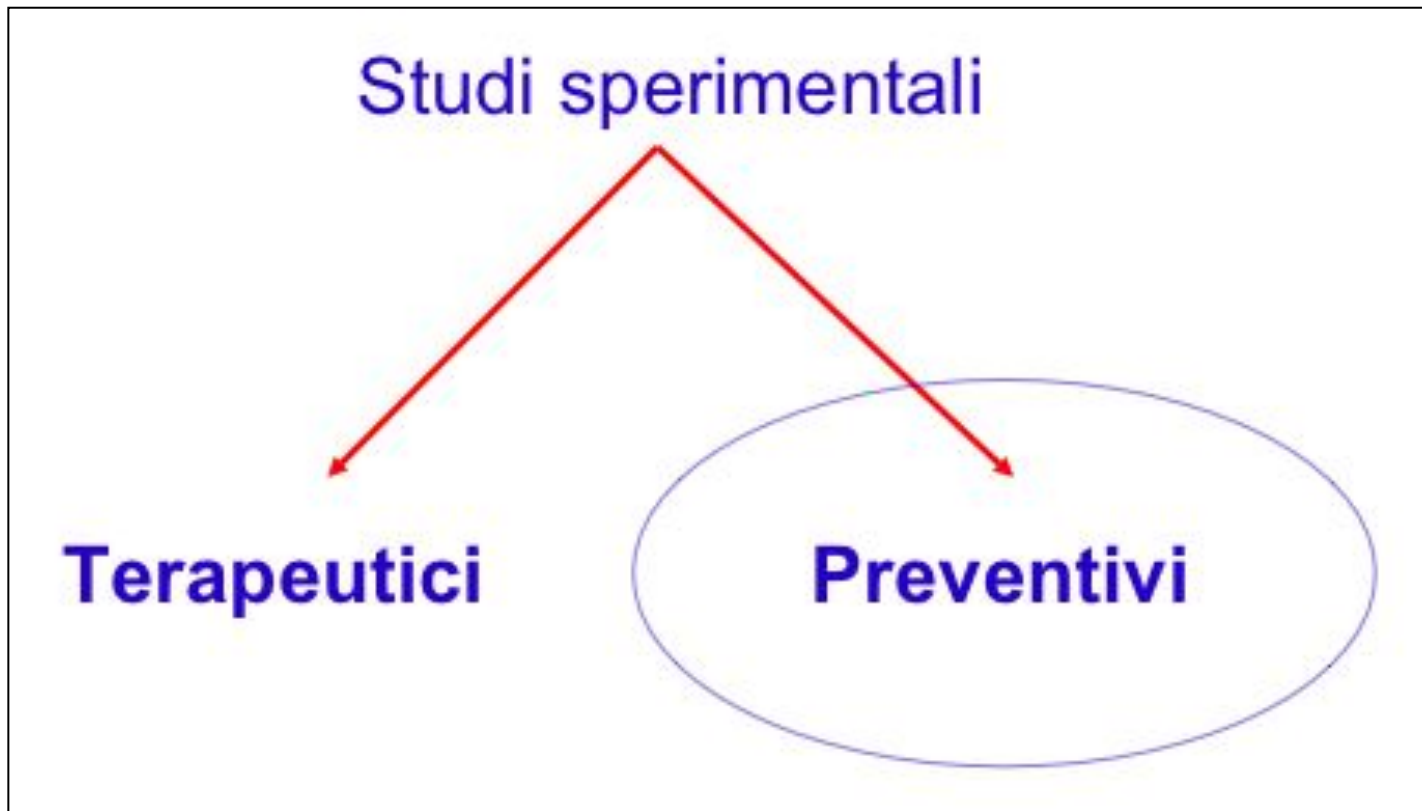
Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa tra i due trattamenti sia riguardo la sopravvivenza che l'insorgenza di metastasi.

Dopo la pubblicazione dei risultati è stata adottata universalmente la pratica chirurgica di seguire, in caso di tumori circoscritti, la sola quadrantectomia.

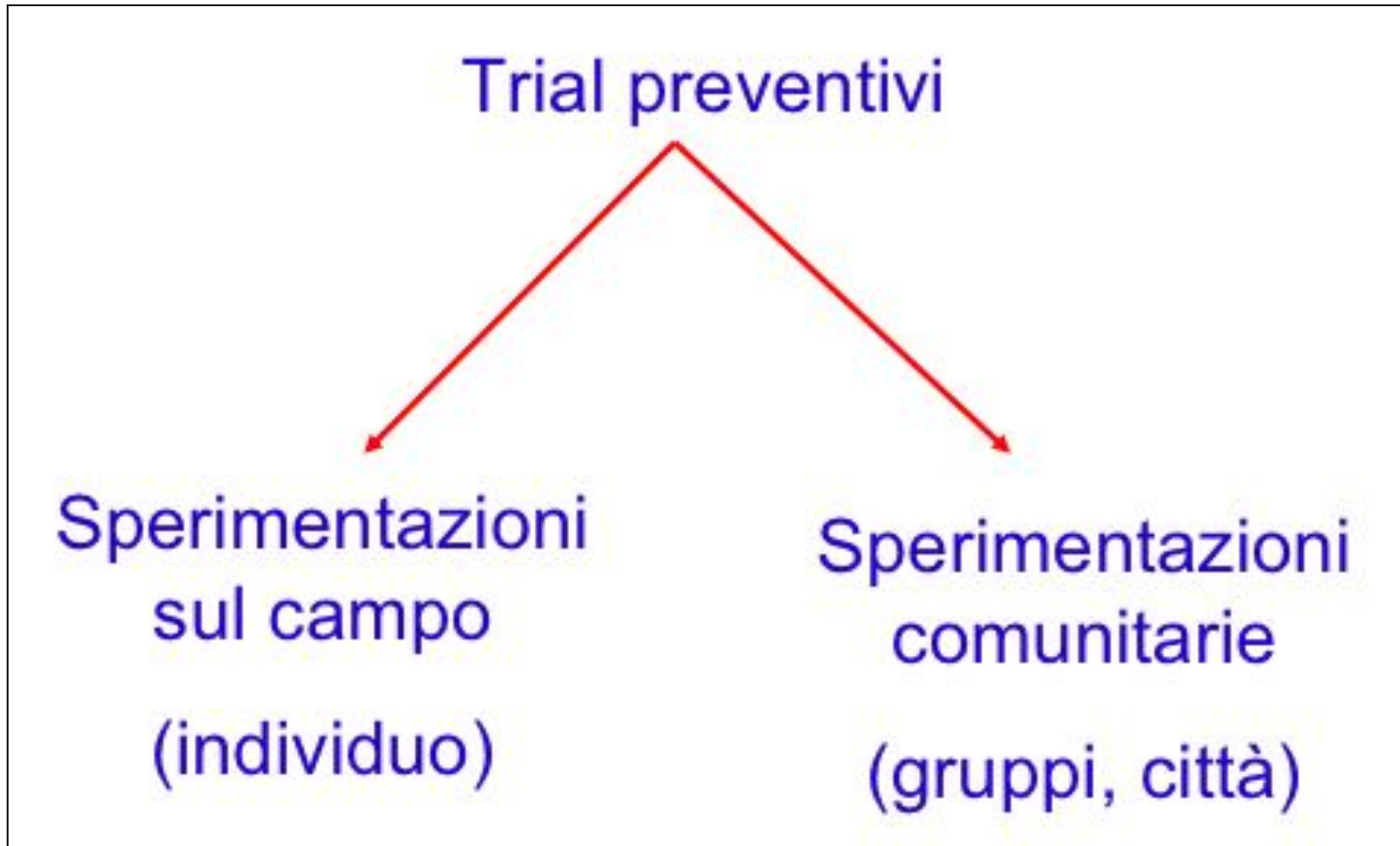
Tipi di studio sperimentale



Tipi di studio sperimentale



Tipi di studio sperimentale



Trial preventivi

Sono condotti su persone in cui la malattia è assente al momento dell'arruolamento nello studio e si valuta la capacità del farmaco o dell'intervento di prevenire la malattia

Sperimentazioni sul campo

Coinvolgono **individui sani** potenzialmente a rischio di contrarre una malattia che vengono sottoposti a trattamenti preventivi (es. campagne vaccinali, chemioprolassi)

Esempio di Sperimentazione sul campo

Studi di efficacia sui vaccini.

Al momento dell'arruolamento i soggetti sono tutti sani.

Alcuni vengono vaccinati ed altri no.

Una volta iniziato lo studio si osserva l'incidenza di malattia nel gruppo vaccinato ed in quello non vaccinato.

Esempio di Sperimentazione sul campo

- **Negli anni '50 venne saggiata l'efficacia del vaccino Salk per la poliomielite**
- **Negli anni '90 si è svolto uno studio multicentrico internazionale per valutare la copertura vaccinale e gli effetti collaterali del vaccino pertussico acellulare**

Sperimentazioni comunitarie

Comunità di persone sane vengono sottoposte a interventi preventivi senza coinvolgimento diretto (es. educazione sanitaria, fluorazione acque, rimozione inquinanti)

Sperimentazione comunitaria

L'intervento non è effettuato direttamente sulla persona, bensì sull'intera comunità o comunque su un territorio geografico ben definito.

Esempi:

- fluorazione acque potabili per prevenire carie dentali;**
- campagne di educazione sanitaria per prevenire malattie cardiovascolari (Carelia del nord Finlandia e Vasterbotten Svezia)**

TRIAL DI COMUNITA'

Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

La pertosse è una malattia seria dell'età pediatrica che può essere gravata da complicanze severe. L'impiego del vaccino tradizionale costituito da Bordetella pertussis inattivata è associato in qualche caso a complicanze gravi di tipo neurologico. Di recente è stato allestito il vaccino acellulare costituito solo da alcune componenti batteriche. Si immagina di voler condurre un trial sul campo per valutare l'efficacia e l'innocuità del nuovo vaccino rispetto al tradizionale.

TRIAL DI COMUNITA'

Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

Si considerino i seguenti aspetti dello studio:

1. scelta della **popolazione bersaglio** e reclutamento dei partecipanti
2. **criteri di inclusione/esclusione** (variabili da rilevare al reclutamento dei soggetti)
3. **formazione dei gruppi da confrontare**
4. **durata del follow-up**
5. modalità di **rilevazione della malattia** e di eventuali effetti avversi della vaccinazione
6. metodi di **valutazione dei risultati** della ricerca

TRIAL DI COMUNITA'

Il Trial di Greco et al. con il vaccino anti-pertosse acellulare

Nel 1992-93 l'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato un trial randomizzato controllato multicentrico per valutare l'efficacia del vaccino antipertosse acellulare rispetto ad un vaccino a cellule intere ed all'assenza di vaccino per prevenire l'insorgenza di pertosse nel primo anno di vita ("Progetto Pertosse").

Il Trial di Greco et al. con il vaccino anti-pertosse acellulare

1. Popolazione bersaglio: bimbi in età vaccinale da 62 distretti di 4 regioni italiane (sett.'92-sett'93)

2. Criteri di inclusione:

bimbi di età 6-12 settimane

peso > 3° percentile per l'età

assenza di storia di epilessia o altre malattie del SNC, incluso danno cerebrale perinatale

assenza di anomalie congenite maggiori, insufficienza renale, deficit di crescita

assenza di deficit immunologici, inclusa madre HIV-positiva

assenza di precedenti malattie compatibili con pertosse e di vaccinazione

madre in grado di parlare italiano, famiglia contattabile per telefono,

progetto familiare di rimanere nell'area nei successivi 12 mesi

TRIAL DI COMUNITA'

Il Trial di Greco et al. con il vaccino anti-pertosse acellulare

3. Formazione dei gruppi: 3 gruppi: vaccino tradizionale, vaccino acellulare, nessun vaccino. Randomizzazione attraverso liste di assegnazione casuale dei set di fiale ai bambini. Set di fiale uguali per i diversi vaccini.

4. Durata del follow-up: 17 mesi

5. Rilevazione della malattia: criterio definito: 21 giorni o più di tosse parossistica + sierologia positiva o coltura positiva da catetere a suzione.

6. Valutazione dei risultati: calcolo dell'incidenza di pertosse nei tre gruppi, del rischio relativo e dell'efficacia protettiva. Calcolo dell'incidenza di effetti collaterali attribuibili alla vaccinazione

Il Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare: risultati per i soggetti con cicli completi di vaccinazione (3 dosi):

	Vaccino acellulare (due tipi diversi)	Vaccino a cellule intere	Nessun vaccino
Numero Bambini	8.933	4.348	1.470
Anni Persona	12.869	6.199	2.078
Numero casi pertosse	73	141	74
Tasso di incidenza/ 100 anni-persona	0,57	2,27	3,56
Rischio relativo (RR)	0,16	0,64	Riferimento
Efficacia protettiva (1-RR) %	84%	36%	-

Il Trial con il vaccino anti-pertosse acellulare

Conclusioni

In questo studio, come atteso, il trattamento sperimentale (vaccino acellulare) ha ridotto il rischio di insorgenza della malattia rispetto al gruppo non sottoposto a vaccinazione e quindi il rischio relativo, qui calcolato come rapporto tra tassi di incidenza.

L'entità della protezione è immediatamente calcolabile dal complemento a 1 del rischio relativo: rispetto ai non vaccinati, il rischio relativo per il vaccino acellulare è di 0,16, cioè esso ha evitato l'84% dei casi, e il rischio relativo per il vaccino a cellule intere è di 0,64, per cui esso ha evitato solo il 36% dei casi.

TIPI DI STUDIO SPERIMENTALE

TRIAL RANDOMIZZATI CONTROLLATI (randomized controlled trial, RCT))

- Soggetti affetti da una malattia (malati)
- Randomizzazione a livello individuale
- Trattamento preventivo, diagnostico, terapeutico
- Possibilità di cieco-doppio cieco

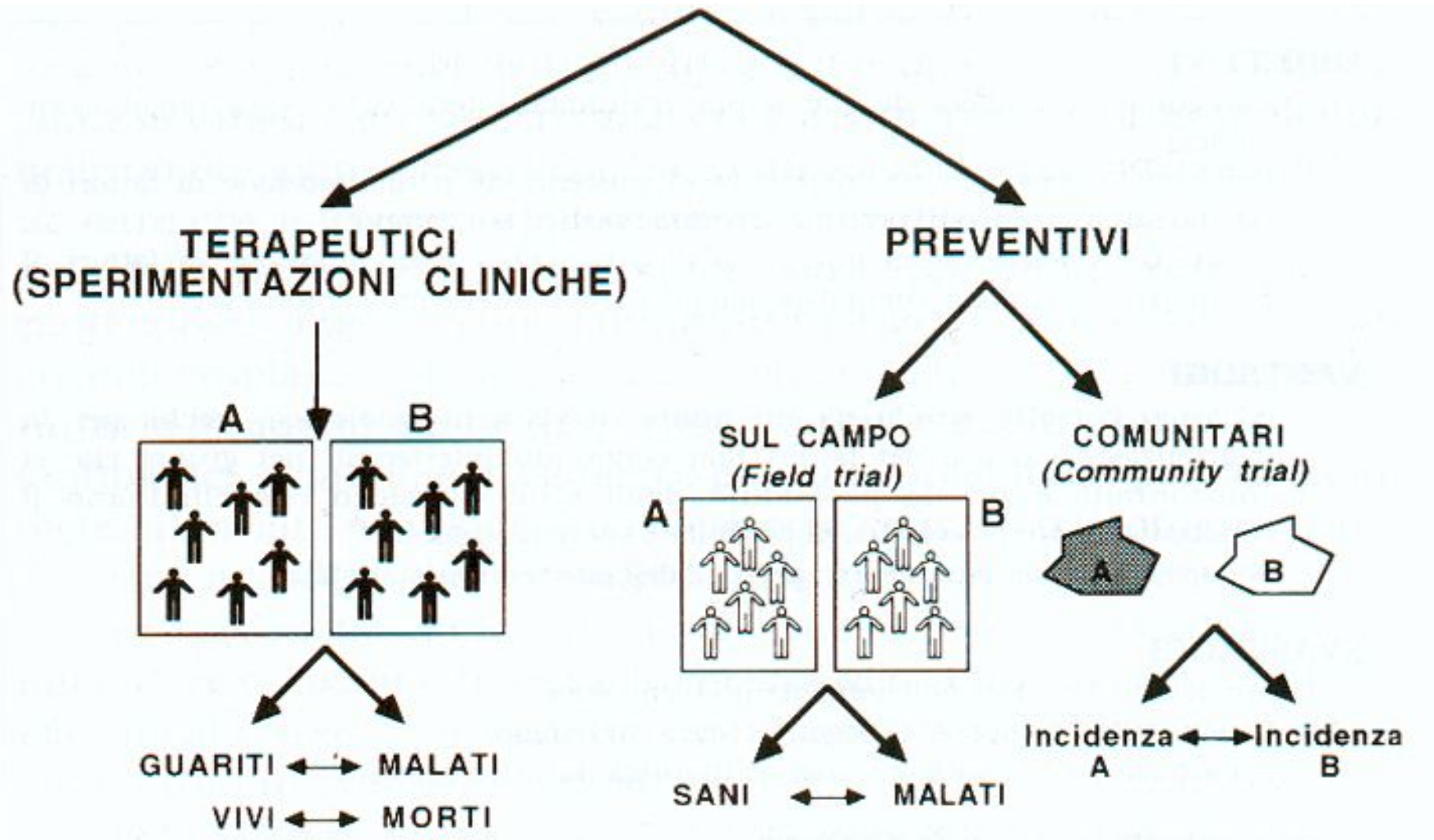
TRIAL SUL CAMPO

- Soggetti non affetti da una malattia (sani)
- Randomizzazione a livello individuale
- Trattamento preventivo
- Possibilità di cieco-doppio cieco

TRIAL DI INTERVENTO DI COMUNITA'

- Soggetti affetti e non affetti da una malattia
- In genere non effettuabile una randomizzazione, eventualmente a livello collettivo
- Trattamento preventivo
- Impossibilità di cieco

STUDI EPIDEMIOLOGICI SPERIMENTALI



STUDI SPERIMENTALI IN MEDICINA PREVENTIVA

PREVENZIONE PRIMARIA

- **Vaccinazioni**
- **Clorazione dell'acqua**
- **Fluorazione dell'acqua**
- **Somministrazione di vitamine**
- **Dieta**
- **Esercizio fisico**

PREVENZIONE SECONDARIA

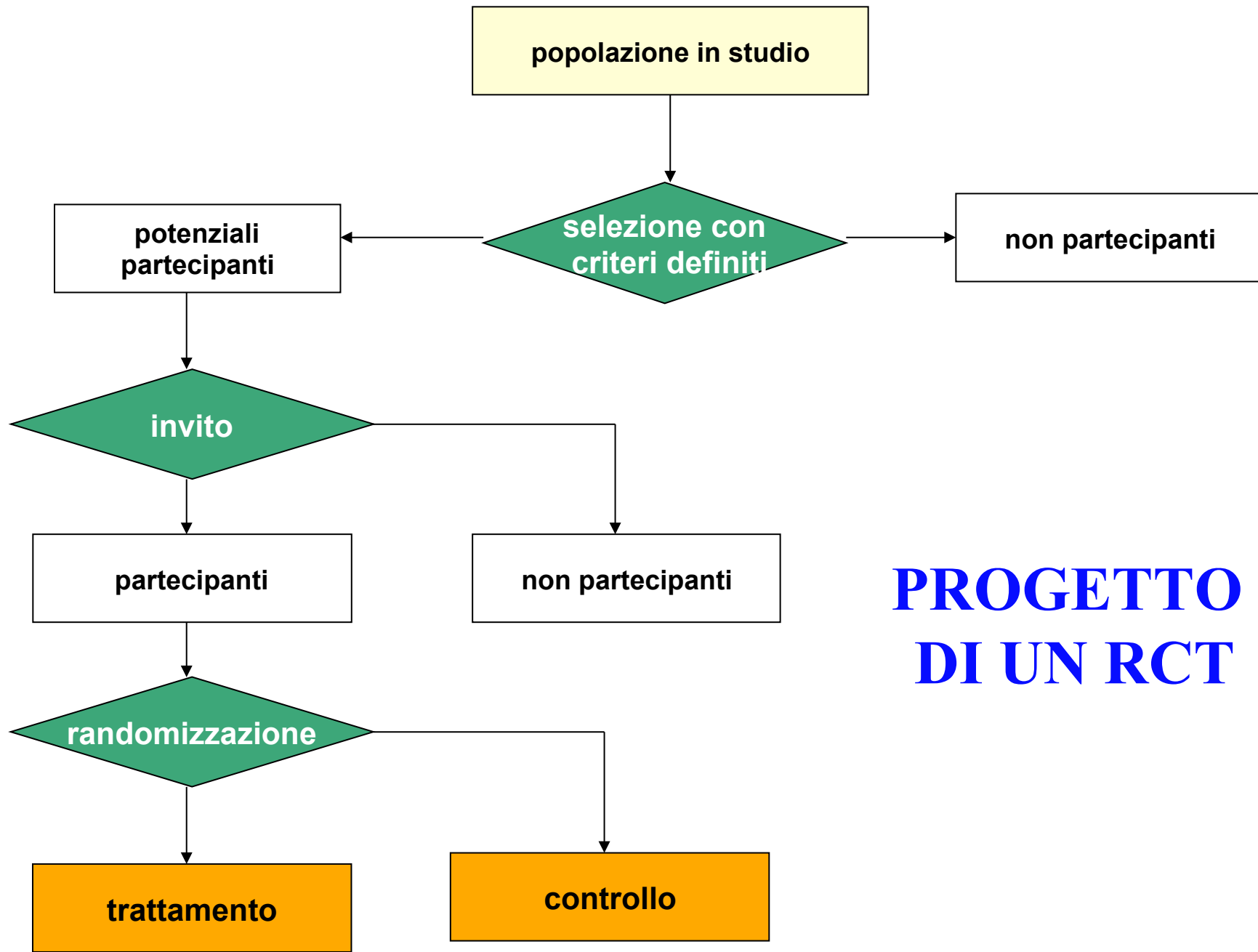
- **Screening neonatali (fenilchetonuria)**
- **Screening oncologici**
- **Screening dell'ipertensione arteriosa, del rischio cardiovascolare, del diabete mellito, dell'ipercolesterolemia, ecc.**

Definizione degli esiti

- **Trial terapeutici**
 - **Guarigione**
 - **Riduzione dei sintomi**
 - **Riduzione della letalità**
- **Trial preventivi**
 - **Riduzione dell'incidenza di malattia**

La “piramide” dell’EBM





PROGETTO DI UN RCT

RCT: ASPETTI ETICI

- **Occorre chiedersi quale sia la possibile efficacia, innocuità e costo di un nuovo trattamento in relazione ad un trattamento già esistente o all'assenza di qualsiasi trattamento di provata efficacia.**
- **Non è etico sottoporre esseri umani a presunti fattori di nocività: si possono studiare solo **fattori protettivi****
- **Ci deve essere un dubbio sufficiente sull'efficacia del presunto fattore protettivo in studio per negarlo ai controlli.**
- **Non è possibile sperimentare fattori per i quali esiste già un'evidenza sufficiente di efficacia o di danno**

IL CIECO NEGLI STUDI SPERIMENTALI

Tipo di cieco	Fase dello studio	Soggetto
Singolo	Assegnazione	Soggetto trattato
Doppio	Assegnazione + trattamento e follow-up	Soggetto trattato + Osservatore
Triplo	Assegnazione + Trattamento e follow-up + analitica	Soggetto trattato + Osservatore + Analista

Alcuni aspetti pratici....

Bias e strumenti di correzione nei trial clinici

- **Bias di assegnazione** —————> **Randomizzazione**
- **Bias di accertamento dell'esito** —————> **Cecità**
- **Bias di violazione di protocollo** —————> **ITT analysis**

Bias di violazione del protocollo

- **Lost to follow-up** → **persi al follow-up**
- **Withdrawal** → **sospensione del trattamento**
- **Cross-over** → **passano all'altro gruppo**

L'analisi dei dati in base al gruppo considerato

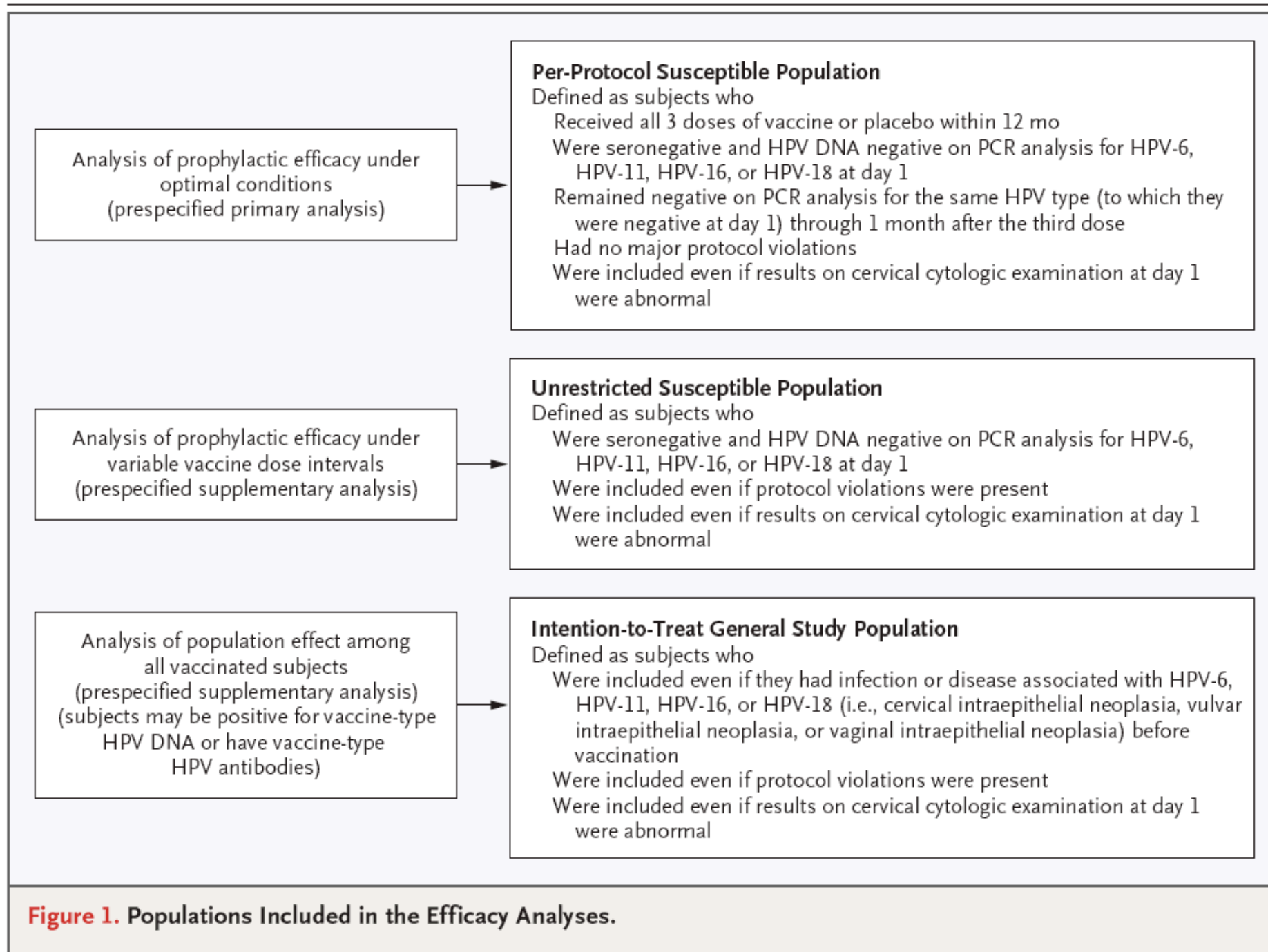
ORIGINAL ARTICLE

Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases

Suzanne M. Garland, M.D., Mauricio Hernandez-Avila, M.D.,
Cosette M. Wheeler, Ph.D., Gonzalo Perez, M.D., Diane M. Harper, M.D., M.P.H.,
Sepp Leodolter, M.D., Grace W.K. Tang, M.D., Daron G. Ferris, M.D.,
Marc Steben, M.D., Janine Bryan, Ph.D., Frank J. Taddeo, Ph.D., Radha Railkar, Ph.D.,
Mark T. Esser, Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D., Micki Nelson, B.S., John Boslego, M.D.,
Carlos Sattler, M.D., Eliav Barr, M.D., and Laura A. Koutsky, Ph.D.,
for the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical
Disease (FUTURE) I Investigators

N Engl J Med 2007;356:1928-43.

Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 10, 2007

VOL. 356 NO. 19

Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus
to Prevent High-Grade Cervical Lesions

The FUTURE II Study Group*

Table 3. Vaccine Efficacy against Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 or Adenocarcinoma In Situ Associated with HPV-16 or HPV-18 or Any HPV Type.*

End Point	Vaccine Group (N=6087)			Placebo Group (N=6080)			Vaccine Efficacy % (95% CI)‡
	Total Subjects	No. of Cases	Rate†	Total Subjects	No. of Cases	Rate†	
Lesions associated with HPV-16 or HPV-18							
Subjects in per-protocol susceptible population	5305	1	<0.1	5260	42§	0.3	98 (86–100)¶
Lesion type							
Cervical intraepithelial neoplasia grade 2	5305	0	0	5260	28	0.2	100 (86–100)
Cervical intraepithelial neoplasia grade 3	5305	1	<0.1	5260	29	0.2	97 (79–100)
Adenocarcinoma in situ	5305	0	0	5260	1	<0.1	100 (<0–100)
HPV type							
HPV-16	4559	1	<0.1	4408	35	0.3	97 (84–100)
HPV-18	5055	0	0	4970	11	0.1	100 (61–100)
Subjects in unrestricted susceptible population	5865	3	<0.1	5863	62**	0.4	95 (85–99)
Lesion type							
Cervical intraepithelial neoplasia grade 2	5865	1	<0.1	5863	40	0.2	97 (85–100)
Cervical intraepithelial neoplasia grade 3	5865	2	<0.1	5863	43	0.3	95 (82–99)
Adenocarcinoma in situ	5865	0	0	5863	4	<0.1	100 (<0–100)
HPV type							
HPV-16	5054	3	<0.1	5043	51	0.3	94 (82–99)
HPV-18	5602	0	0	5602	16	0.1	100 (74–100)

Elevata efficacia protettiva su popolazioni “per protocol” e “unrestricted” in tutti gli studi pubblicati (a 3 anni dall’ultima dose)

	<i>Future I</i> CIN ogni grado 6, 11, 16 e 18 <i>Efficacia %</i> <i>(IC95%) (1)</i>	<i>Future I</i> LGE 6, 11, 16 e 18 <i>efficacia %</i> <i>(IC95%) (1)</i>	<i>Future II</i> CIN 2/3 o peggiori 16 e 18 <i>efficacia %</i> <i>(IC95%) (2)</i>	<i>Combinata</i> CIN 2/3 o peggiori, + AIS, 16 e 18 <i>efficacia %</i> <i>(IC95%) (3)</i>	<i>Combinata</i> VIN 2/3 e VaIN 2/3 16 e 18 <i>Efficacia %</i> <i>(IC95%) (4)</i>
Per Protocol	100% (94-100%) N=4499	100% (94-100%) N=4540	98% (86-100%) N=5565	99% (93-100%) N=17129	100% (72-100%) N=15596
Unrestricted	98% (92-100%) N=5351	95% (87-99%) N=5351	95% (85-99%) N=6828	98% (93-100%) N=19466	97% (79-100%) N=17531
<ol style="list-style-type: none"> 1. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases – Suzanne M. Garland et al – N. Eng J. Med. 356;19:1928-43 2. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical cancer – The FUTURE II Study Group - N. Eng J. Med. 356;19:1915-27 3. Efficacy of a prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle on risk of cervical cancer intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials - The FUTURE II Study Group – Lancet 2007; 369:1861-68 4. 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 – Elmar A. Joura et al - Lancet 2007; 369:1693-702 					

Le popolazioni *per protocol* ed *unrestricted* sono quelle di pertinenza “igienistica”, data la strategia che la sanità pubblica italiana ha deciso di adottare: preadolescenti e, eventualmente, adolescenti

End Point	Vaccine Group (N = 6087)			Placebo Group (N = 6080)			Vaccine Efficacy
	Total Subjects	No. of Cases	Rate†	Total Subjects	No. of Cases	Rate†	
Subjects in intention-to-treat population††	6087	83	0.5	6080	148	0.8	% (95% CI)‡ 44 (26–58)
Lesion type							
Cervical intraepithelial neoplasia grade 2	6087	41	0.2	6080	96	0.5	57 (38–71)
Cervical intraepithelial neoplasia grade 3	6087	57	0.3	6080	104	0.6	45 (23–61)
Adenocarcinoma in situ	6087	5	<0.1	6080	7	<0.1	28 (<0–82)
HPV type							
HPV-16	6087	77	0.4	6080	132	0.8	42 (22–56)
HPV-18	6087	6	<0.1	6080	29	0.2	79 (49–93)
Lesions associated with any HPV type							
Subjects in intention-to-treat population	6087	219	1.3	6080	266	1.5	17 (1–31)
Lesion type							
Cervical intraepithelial neoplasia grade 2	6087	149	0.9	6080	192	1.1	22 (3–38)
Cervical intraepithelial neoplasia grade 3	6087	127	0.7	6080	161	0.9	21 (<0–38)
Adenocarcinoma in situ	6087	5	<0.1	6080	8	<0.1	37 (<0–84)

Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women



J Paavonen, P Naud, J Salmerón, C M Wheeler, S-N Chow, D Apter, H Kitchener, X Castellsague, J C Teixeira, S R Skinner, J Hedrick, U Jaisamram, G Limson, S Garland, A Szarewski, B Romanowski, F Y Aoki, T F Schwarz, W A J Poppe, F X Bosch, D Jenkins, K Hardt, T Zahaf, D Descamps, F Struyf.

Summary

Background The human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine was immunogenic, generally well tolerated, and effective against HPV-16 or HPV-18 infections, and associated precancerous lesions in an event-triggered interim analysis of the phase III randomised, double-blind, controlled PApilloma TRIal against Cancer In young Adults (PATRICIA). We now assess the vaccine efficacy in the final event-driven analysis.

Methods Women (15–25 years) were vaccinated at months 0, 1, and 6. Analyses were done in the according-to-protocol cohort for efficacy (ATP-E; vaccine, n=8093; control, n=8069), total vaccinated cohort (TVC, included all women receiving at least one vaccine dose, regardless of their baseline HPV status; represents the general population, including those who are sexually active; vaccine, n=9319; control, n=9325), and TVC-naive (no evidence of oncogenic HPV infection at baseline; represents women before sexual debut; vaccine, n=5822; control, n=5819). The primary endpoint was to assess vaccine efficacy against cervical intraepithelial neoplasia 2+ (CIN2+) that was associated with HPV-16 or HPV-18 in women who were seronegative at baseline, and DNA negative at baseline and month 6 for the corresponding type (ATP-E). This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00122681.

Findings Mean follow-up was 34.9 months (SD 6.4) after the third dose. Vaccine efficacy against CIN2+ associated with HPV-16/18 was 92.9% (96.1% CI 79.9–98.3) in the primary analysis and 98.1% (88.4–100) in an analysis in which probable causality to HPV type was assigned in lesions infected with multiple oncogenic types (ATP-E cohort). Vaccine efficacy against CIN2+ irrespective of HPV DNA in lesions was 30.4% (16.4–42.1) in the TVC and 70.2% (54.7–80.9) in the TVC-naive. Corresponding values against CIN3+ were 33.4% (9.1–51.5) in the TVC and 87.0% (54.9–97.7) in the TVC-naive. Vaccine efficacy against CIN2+ associated with 12 non-vaccine oncogenic types was 54.0% (34.0–68.4; ATP-E). Individual cross-protection against CIN2+ associated with HPV-31, HPV-33, and HPV-45 was seen in the TVC.

Interpretation The HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine showed high efficacy against CIN2+ associated with HPV-16/18 and non-vaccine oncogenic HPV types and substantial overall effect in cohorts that are relevant to universal mass vaccination and catch-up programmes.

Lancet 2009; 374: 301–14

Published Online

July 7, 2009

DOI:10.1016/S0140-6736(09)61248-4

See Comment page 268

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Helsinki, Helsinki, Finland (Prof J Paavonen MD); University Federal of Rio Grande do Sul, Hospital de Clinica de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil (Prof P Naud MD); Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelos, Mexico (Prof J Salmerón PhD); Departments of Molecular Genetics and Microbiology and Obstetrics and Gynecology, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, NM, USA (Prof C M Wheeler PhD); Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine and the Hospital, National Taiwan University, Taipei, Taiwan (Prof S-N Chow MD); Family

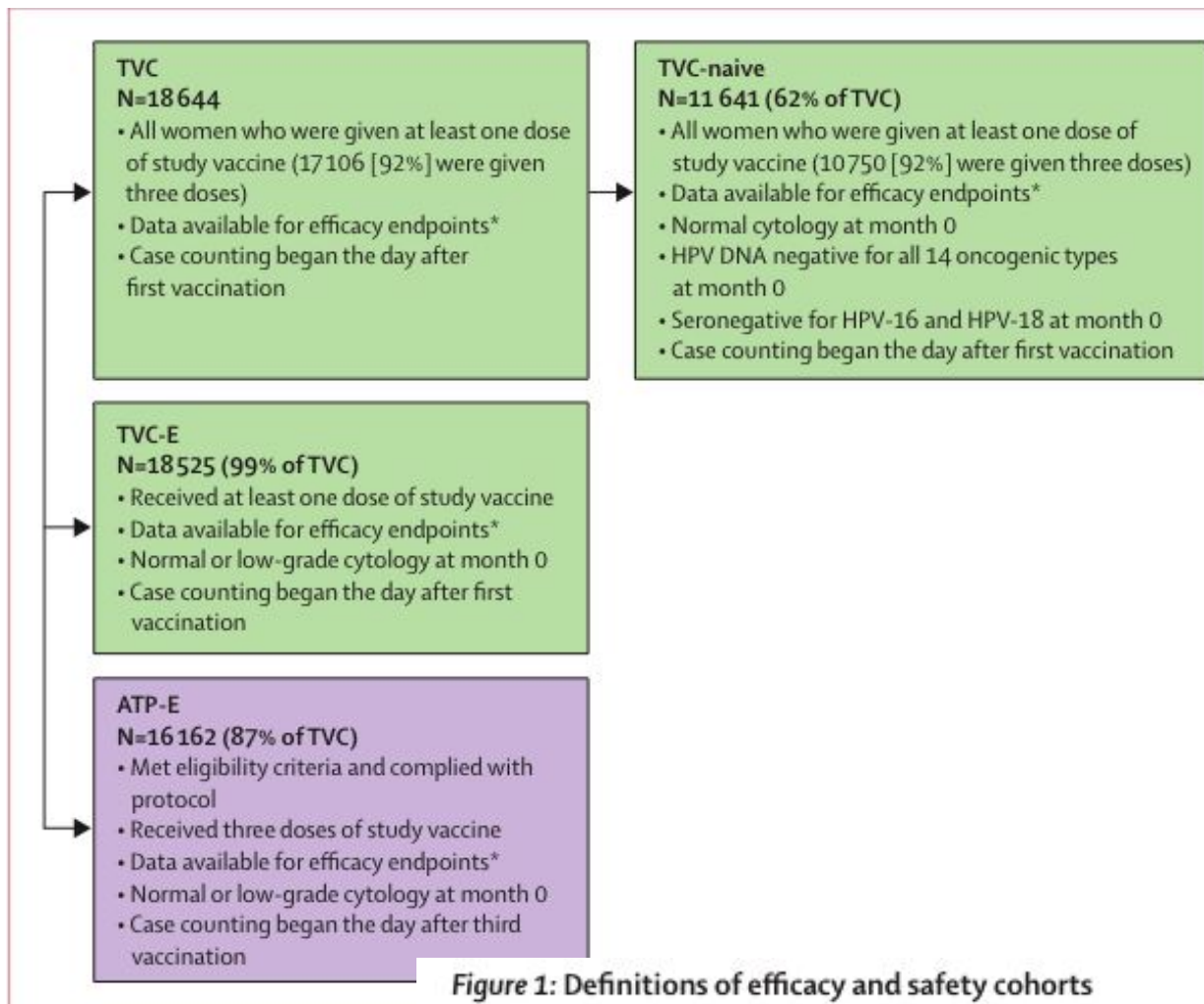


Figure 1: Definitions of efficacy and safety cohorts

The according-to-protocol (ATP) for immunogenicity cohort (not shown) consisted of women who met eligibility criteria and complied with the protocol, were given all three doses of the study vaccine, and for who at least one blood sample was available for at least one vaccine antigen. Immunogenicity was assessed in a subset of women from selected study sites, including at least 2000 women with at least 500 per region. A different subset of women was included in each endpoint analysis depending on the HPV type(s) found—eg, a woman with HPV-52 but no other oncogenic HPV type at baseline was excluded from the analysis of HPV-52-related endpoints, but included in all other analyses. TVC=total vaccinated cohort. TVC-naive=total vaccinated naive cohort. TVC-E=total vaccinated cohort for efficacy. ATP-E=according-to-protocol cohort for efficacy. *Baseline PCR or cytology sample and one further sample were available (does not apply to safety analysis in the TVC).

	N	HPV-16 or HPV-18 DNA in lesion				HPV-16 or HPV-18 DNA in lesion and in preceding cytology samples (HPV type assignment algorithm)*			
		n	Event rate (96-1% CI)†	Vaccine efficacy (96-1% CI)	p value	n	Event rate (96-1% CI)†	Vaccine efficacy (96-1% CI)	p value
ATP-E									
CIN2+									
HPV-16/18‡									
Vaccine	7344	4	0.02 (0.01 to 0.06)	92.9% (79.9 to 98.3)	<0.0001	1	0.01 (0.00 to 0.03)	98.1% (88.4 to 100)	<0.0001
Control	7312	56	0.32 (0.24 to 0.42)	53	0.30 (0.22 to 0.40)
HPV-16									
Vaccine	6303	2	0.01 (0.00 to 0.05)	95.7% (82.9 to 99.6)	<0.0001	0	0.00 (0.00 to 0.03)	100% (91.0 to 100)	<0.0001
Control	6165	46	0.31 (0.22 to 0.42)	45	0.30 (0.22 to 0.41)
HPV-18									
Vaccine	6794	2	0.01 (0.00 to 0.05)	86.7% (39.7 to 98.7)	0.0013	1	0.01 (0.00 to 0.04)	92.3% (45.7 to 99.9)	0.0009
Control	6746	15	0.09 (0.05 to 0.16)	13	0.08 (0.04 to 0.14)
CIN3+									
HPV-16/18‡									
Vaccine	7344	2	0.01 (0.00 to 0.04)	80.0% (0.3 to 98.1)	0.0221	0	0.00 (0.00 to 0.02)	100% (36.4 to 100)	0.0038
Control	7312	10	0.06 (0.03 to 0.11)	8	0.05 (0.02 to 0.09)
HPV-16									
Vaccine	6303	2	0.01 (0.00 to 0.05)	67.2% (-97.1 to 97.2)	0.1749	0	0.00 (0.00 to 0.03)	100% (8.8 to 100)	0.0146
Control	6165	6	0.04 (0.01 to 0.09)	6	0.04 (0.01 to 0.09)
HPV-18									
Vaccine	6794	0	0.00 (0.00 to 0.02)	100% (-19.3 to 100)	0.0307	0	0.00 (0.00 to 0.02)	100% (-170.5 to 100)	0.1236
Control	6746	5	0.03 (0.01 to 0.07)	3	0.02 (0.00 to 0.06)

(Continues on next page)

	N	HPV-16 or HPV-18 DNA in lesion				HPV-16 or HPV-18 DNA in lesion and in preceding cytology samples (HPV type assignment algorithm)*			
		n	Event rate (96-1% CI)†	Vaccine efficacy (96-1% CI)	p value	n	Event rate (96-1% CI)†	Vaccine efficacy (96-1% CI)	p value
(Continued from previous page)									
TVC-E									
CIN2+									
HPV-16/18‡									
Vaccine	8040	5	0.02 (0.01 to 0.05)	94.5% (86.2 to 98.4)	<0.0001	2	0.01 (0.00 to 0.03)	97.7% (91.0 to 99.8)	<0.0001
Control	8080	91	0.39 (0.31 to 0.48)	87	0.37 (0.30 to 0.47)
HPV-16									
Vaccine	6921	3	0.01 (0.00 to 0.05)	95.9% (87.0 to 99.3)	<0.0001	1	0.00 (0.00 to 0.03)	98.6% (91.5 to 100)	<0.0001
Control	6923	73	0.37 (0.28 to 0.46)	71	0.36 (0.27 to 0.45)
HPV-18									
Vaccine	7455	2	0.01 (0.00 to 0.04)	91.6% (64.6 to 99.2)	<0.0001	1	0.00 (0.00 to 0.03)	95.4% (70.1 to 99.9)	<0.0001
Control	7480	24	0.11 (0.07 to 0.17)	22	0.10 (0.06 to 0.16)
CIN3+									
HPV-16/18‡									
Vaccine	8040	2	0.01 (0.00 to 0.03)	90.9% (60.8 to 99.1)	<0.0001	0	0.00 (0.00 to 0.02)	100% (78.1 to 100)	<0.0001
Control	8080	22	0.09 (0.06 to 0.15)	20	0.09 (0.05 to 0.13)
HPV-16									
Vaccine	6921	2	0.01 (0.00 to 0.04)	87.5% (43.8 to 98.8)	0.0013	0	0.00 (0.00 to 0.02)	100% (72.1 to 100)	<0.0001
Control	6923	16	0.08 (0.04 to 0.13)	16	0.08 (0.04 to 0.13)
HPV-18									
Vaccine	7455	0	0.00 (0.00 to 0.02)	100% (24.2 to 100)	0.0156	0	0.00 (0.00 to 0.02)	100% (-20.3 to 100)	0.0625
Control	7480	7	0.03 (0.01 to 0.07)	5	0.02 (0.01 to 0.06)

N=number of evaluable women in each group. n=number of evaluable women reporting at least one event in each group. ATP-E=according-to-protocol cohort for efficacy. TVC-E=total vaccinated cohort for efficacy. *In cases with several HPV types, the lesion was assigned to the HPV types found in the lesion if the same types were found in at least one of the two preceding cytology samples. †Number of cases divided by sum of follow-up period (per 100 woman years); follow-up period started on day after third vaccine dose for the ATP-E cohort and day after first vaccine dose for the TVC-E. ‡Women were infected with one or both HPV types (thus, number of women with a HPV-16-associated lesion and number with a HPV-18-associated lesion might not equal number of women with a HPV-16/18-associated lesion).

Table 2: Vaccine efficacy against cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more (CIN2+) and grade 3 or more (CIN3+) associated with human papillomavirus (HPV)-16/18 in women who were DNA negative and seronegative at baseline for the corresponding HPV type

	N	n	Vaccine efficacy (96-1% CI)	p value
TVC				
CIN2+				
HPV-16/18 DNA in lesion				
Vaccine	8667	82	52.8% (37.5 to 68.1)	<0.0001
Control	8682	174
HPV-31/33/45/52/58				
Vaccine	8667	95	31.5% (9.1 to 48.5)	0.0046
Control	8682	139
Irrespective of HPV DNA in lesion				
Vaccine	8667	224	30.4% (16.4 to 42.1)	<0.0001
Control	8682	322
CIN3+				
HPV-16/18 DNA in lesion				
Vaccine	8667	43	33.6% (-1.1 to 56.9)	0.0422
Control	8682	65
Irrespective of HPV DNA in lesion				
Vaccine	8667	77	33.4% (9.1 to 51.5)	0.0058
Control	8682	116
Reduction in number of colposcopy referrals*				
Vaccine	8667	1107	10.4% (2.3 to 17.8)	0.0055
Control	8682	1235
Reduction in number of cervical excision procedures				
Vaccine	8667	180	24.7% (7.4 to 38.9)	0.0035
Control	8682	240
TVC-naive				
CIN2+				
HPV-16/18 DNA in lesion				
Vaccine	5449	1	98.4% (90.4 to 100)	<0.0001
Control	5436	63

(Continues in next column)

	N	n	Vaccine efficacy (96-1% CI)	p value
(Continued from previous column)				
HPV-31/33/45/52/58				
Vaccine	5449	15	68.2% (40.5 to 84.1)	<0.0001
Control	5436	47
Irrespective of HPV DNA in lesion				
Vaccine	5449	33	70.2% (54.7 to 80.9)	<0.0001
Control	5436	110
CIN3+				
HPV-16/18 DNA in lesion				
Vaccine	5449	0	100% (64.7 to 100)	<0.0001
Control	5436	13
Irrespective of HPV DNA in lesion				
Vaccine	5449	3	87.0% (54.9 to 97.7)	<0.0001
Control	5436	23
Reduction in number of colposcopy referrals†				
Vaccine	5449	354	26.3% (14.7 to 36.4)	<0.0001
Control	5436	476
Reduction in number of cervical excision procedures				
Vaccine	5449	26	68.8% (50.0 to 81.2)	<0.0001
Control	5436	83

N=number of evaluable women in each group. n=number of evaluable women reporting at least one event in each group. *In the total vaccinated cohort (TVC), 1107 women were referred for 2458 colposcopies in the vaccine group and 1235 were referred for 2723 colposcopies in the control group. †In the total vaccinated naive cohort (TVC-naive), 354 women were referred for 656 colposcopies in the vaccine group and 476 were referred for 916 colposcopies in the control group. In the TVC analysis, women were included regardless of their HPV DNA or serostatus at month 0.

Table 4: Vaccine efficacy against cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more (CIN2+), or grade 3 or more (CIN3+), colposcopy referrals, and cervical excision procedures associated with human papillomavirus (HPV)-16/18, five non-vaccine oncogenic types, and irrespective of HPV DNA in lesion

Efficacia vaccinale verso CIN2+ e CIN3+ nelle coorti ATP-E e TVC-E

	ATP-E		
HPV-16/18	VE%	(96.1% CI)	p
CIN2+	98.1%	(88.4-100)	<0.0001
CIN3+	100%	(36.4-100)	0.0038

corrisponde grossolanamente alle giovani donne, sessualmente attive

	TVC-E		
HPV-16/18	VE%	(96.1% CI)	p
CIN2+	97.7%	(91-99.8)	<0.0001
CIN3+	100%	(78.1-100)	0.0038

corrisponde grossolanamente alle ragazze mai esposte al virus, target della Vaccinazione di Massa