

RIVALUTAZIONE DELLA
VACCINAZIONE
ANTI-HPV A 5 ANNI DALLA
SUA INTRODUZIONE.
HTA 2.0

AUTHORS' AFFILIATIONS

**Carlo Favaretti, Maria Luisa Di Pietro, Flavia Kheiraoui, Stefano Capri, Maria Lucia Specchia,
Chiara Cadeddu, Emanuela Lovato, Anna Maria Ferriero, Chiara de Waure, Andrea Poscia, Francesco Di Nardo, Rita Saioni**
Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica
Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Marco Bertuzzi, Chiara Crescini, Rosaria Silvestri, Roberta Tosatto
GlaxoSmithKline S.p.A, Verona

Gadi Schoenheit, Marco Arosio
Doxa Pharma, Milano

ADVISORY BOARD

Gianni Amunni
Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze

Paolo Bonanni
Dipartimento di Scienze della Salute - Università di Firenze

Paolo Castiglia
Dipartimento di Scienze Biomediche, Igiene e Medicina Preventiva - Università di Sassari

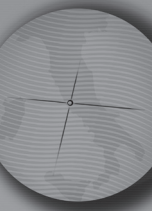
Giovanni Gabutti
Dipartimento di Scienze Mediche - Università di Ferrara

Francesco Saverio Mennini
Facoltà di Economica - Università degli Studi di Tor Vergata, Roma

Federico Mereta
Medico e giornalista scientifico

Rosa Prato
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Foggia

Rocco Russo
Pediatra di Libera Scelta, Salerno

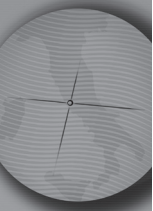


QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Indice

	INTRODUZIONE	
	IL REPORT HTA SULLA VACCINAZIONE ANTI-HPV <i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti</i>	1
1	5 ANNI DI ESPERIENZA DELLA PREVENZIONE ANTI-HPV IN ITALIA	
	CAPITOLO 1.1 BREVE STORIA DELLA POLITICA VACCINALE ANTI-HPV IN ITALIA <i>Rosaria Silvestri</i>	7
	CAPITOLO 1.2 GESTIONE NELLE REGIONI ITALIANE DELLE COORTI INCLUSE NELLA VACCINAZIONE; DIFFERENZE TRA L'ITALIA E I PRINCIPALI PAESI EUROPEI E NON <i>Anna Maria Ferriero, Maria Lucia Specchia, Emanuela Lovato, Chiara Cadeddu</i>	9
	CAPITOLO 1.3 LA VACCINAZIONE ANTI-HPV IN ITALIA: COPERTURA VACCINALE - BILANCIO DOPO 5 ANNI DI VACCINAZIONE <i>Emanuela Lovato, Chiara Cadeddu, Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero</i>	14
	CAPITOLO 1.4 ASPETTATIVE E CRITICITÀ DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV: LA VOCE DEGLI STAKEHOLDERS <i>Gadi Schoenheit, Marco Arosio</i>	19
	CAPITOLO 1.5 LO SCREENING DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA IN ITALIA DAL 2007 AD OGGI <i>Chiara Cadeddu, Emanuela Lovato, Anna Maria Ferriero, Maria Lucia Specchia</i>	30
2	ASPETTI ORGANIZZATIVI E STRUMENTI PER MIGLIORARE L'ADESIONE ALLA VACCINAZIONE	
	CAPITOLO 2.1 ASPETTI ORGANIZZATIVI LEGATI ALLA VACCINAZIONE ANTI-HPV <i>Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Chiara Cadeddu, Emanuela Lovato</i>	41
	CAPITOLO 2.2 COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE, FATTORI CHIAVE PER MIGLIORARE L'ADESIONE ALLA VACCINAZIONE ANTI-HPV <i>Chiara Crescini</i>	44



	CAPITOLO 2.3	
	IL CALL CENTER SANITARIO COME STRUMENTO DI FACILITAZIONE DEL SISTEMA PER LA VACCINAZIONE ANTI-HPV	
	<i>Marco Bertuzzi, Roberta Tosatto, Rosaria Silvestri</i>	48
3	NUOVI DATI SCIENTIFICI DEI VACCINI ANTI-HPV	
	CAPITOLO 3.1	
	I VACCINI ANTI-HPV: LE NUOVE EVIDENZE CLINICHE	
	<i>Chiara de Waure, Andrea Poscia, Francesco Di Nardo, Rita Saioni, Carlo Favaretti</i>	57
	CAPITOLO 3.2	
	I VACCINI ANTI-HPV - LA SCHEDULA 2-DOSI NELLE ADOLESCENTI	
	<i>Roberta Tosatto</i>	74
4	VALUTAZIONE FARMACO-ECONOMICA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV	
	CAPITOLO 4.1	
	ANALISI DEI COSTI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEL CCU	
	<i>Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano, Giuseppe Avallone</i>	91
	CAPITOLO 4.2	
	ANALISI COSTO-EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV IN ITALIA	
	<i>Stefano Capri, Maria Assunta Veneziano</i>	101
5	ANALISI ETICA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV	
	CAPITOLO 5.1	
	ANALISI ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO ANTI-HPV (CERVARIX)	
	<i>Maria Luisa Di Pietro</i>	119
6	ELEMENTI CHIAVE PER I DECISORI	
	CAPITOLO 6.1	
	ELEMENTI CHIAVE	
	<i>Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui</i>	129

IL REPORT HTA SULLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti

PREMESSA

Nel 2007 la valutazione della vaccinazione anti-HPV fu la prima di una serie di valutazioni realizzate secondo la metodologia dell'Health Technology Assessment (HTA) applicate alle vaccinazioni in Italia. La valutazione forniva una rassegna delle evidenze disponibili, un'analisi descrittiva e alcune simulazioni di impatto legate alla vaccinazione e sollecitava i decisori e i manager sanitari a concentrarsi su alcuni elementi considerati chiave nel processo decisionale.

A distanza di cinque anni dall'introduzione della vaccinazione, il Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Sanità Pubblica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma ha rivalutato, sempre seguendo la metodologia HTA, la vaccinazione anti-HPV con l'obiettivo di aggiornare la precedente analisi con i nuovi dati di efficacia, sicurezza e impatto economico a disposizione, integrare la stessa con alcune esperienze legate alla diffusione e all'implementazione della vaccinazione anti-HPV nelle diverse regioni italiane, nonché indagare potenzialmente sulla verifica dei risultati dopo l'esperienza reale dell'introduzione della vaccinazione e la disponibilità dei due vaccini anti-HPV, consentendo un aggiornamento delle tematiche decisionali.

INQUADRAMENTO

Come già evidenziato nel primo rapporto, il tumore della cervice uterina è il secondo tipo di tumore femminile più comune a livello mondiale: ogni anno vengono diagnosticati 500.000 nuovi casi all'anno e 250.000 decessi nel mondo. In Italia si verificano ogni anno circa 3.500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 1.500 decessi [1] e nel nostro Paese l'Osservatorio Nazionale Screening ha

verificato che le lesioni CIN2+ sono state 11.486 nel biennio 2006-2008 e 13.419 nel biennio 2009-2011 [2]. La vaccinazione ha lo scopo di prevenire l'infezione da HPV tramite l'induzione della risposta umorale: gli anticorpi neutralizzanti si legano ai siti presenti sul capsido impedendo l'infezione della cellula ospite [3].

Esistono due vaccini, uno quadrivalente e l'altro bivalente. Numerosi clinical trial randomizzati (Randomized Clinical Trial - RCT) hanno dimostrato la loro elevata efficacia contro le infezioni persistenti, le neoplasie intraepiteliali cervicali (Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN) e il tumore della cervice uterina. È stato infatti dimostrato che il 99% delle donne vaccinate sviluppa anticorpi e che i livelli anticorpali più elevati si ottengono nelle ragazze vaccinate tra i 9 e 13 anni rispetto a quelle vaccinate tra i 16 e i 26 anni [4].

La vaccinazione anti-HPV è raccomandata per le ragazze di età compresa tra i 9 e i 13 anni dal momento che generalmente il contatto con il virus si stabilisce dopo l'inizio dell'attività sessuale [4].

Il risultato atteso della vaccinazione è la riduzione dell'incidenza delle patologie associate all'infezione da alcuni genotipi di HPV, in primis HPV 16 e il 18 (lesioni precancerose e tumori a carico della cervice, della vagina, della vulva, dell'ano e del pene) e una riduzione dell'incidenza dei condilomi genitali, lesioni di basso grado causate dai tipi non oncogeni HPV 6 e 11 [5].

Agli inizi del 2013 più di 45 Paesi hanno adottato il vaccino come strumento di prevenzione primaria nei confronti dell'infezione da HPV [6].

In Italia le coperture per 3 dosi di vaccino anti-HPV nelle 12enni, oggetto della chiamata attiva e gratuita come da Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014, sono

relativamente basse (asstate al 69% se si considera la media nazionale relativa alle 5 coorti dal 1997 al 2001) e lontane dall'obiettivo >95% definito dallo stesso PNPV [7].

OBIETTIVO DEL PROGETTO

Il principale obiettivo di questo progetto di ricerca è stato la produzione di un Report di Health Technology Assessment (HTA) sulla vaccinazione anti-HPV, in particolare in relazione al suo bilancio nei 5 anni dalla sua introduzione in Italia ed alla disponibilità dei nuovi dati clinici, così strutturato:

- Introduzione al report
- Stato dell'arte delle strategie di prevenzione del tumore della cervice uterina: storia della vaccinazione anti-HPV in Italia, gestione delle coorti, differenze tra Paesi europei, coperture vaccinali, aspettative e criticità della vaccinazione anti-HPV adesione e copertura dello screening
- Aspetti organizzativi e strumenti per migliorare l'adesione alla vaccinazione: aspetti organizzativi, comunicazione e strumenti di facilitazione del sistema
- I vaccini anti-HPV: le nuove evidenze cliniche - La schedula di somministrazione a due dosi: evidenze cliniche
- Valutazione farmaco-economica della vaccinazione anti-HPV e analisi dei costi
- Valutazione etica della vaccinazione anti-HPV
- Elementi chiave per il decisore

METODOLOGIA DI LAVORO

L'HTA è la valutazione multidisciplinare

delle implicazioni cliniche, di Sanità Pubblica, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia sanitaria. Assume grande importanza nel campo delle vaccinazioni, che rappresentano uno degli interventi più efficaci a disposizione della Sanità Pubblica per la prevenzione primaria delle malattie infettive, in un contesto di risorse scarse e in un'ottica di ottimizzazione degli investimenti e, contemporaneamente, del miglioramento dello stato di salute della popolazione.

L'HTA sintetizza le informazioni relative agli aspetti clinici, sociali, economici ed etici di una tecnologia sanitaria in maniera sistematica e trasparente [8-10]. Il suo utilizzo è finalizzato a supportare i decisori politici, i professionisti della salute ed i cittadini, consentendo loro di conoscere le potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi delle diverse tecnologie sanitarie. Con la sua multidisciplinarietà l'HTA rappresenta un processo sistematico di valutazione, accessibile e validato, in grado di fare da "ponte" tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale, consentendo una programmazione dell'offerta dei servizi sanitari sulla base dell'individuazione dei bisogni di salute prioritari, della valutazione dell'efficacia e dell'efficienza, senza dimenticare di considerare la compliance e le aspettative dei cittadini [11,12].

L'elaborazione di questo Report è avvenuta attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Il gruppo di lavoro è stato costituito dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

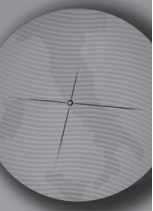
I risultati della valutazione sono stati condivisi in via preliminare con degli esperti di Sanità Pubblica per consentire un'analisi critica del materiale prodotto.

Bibliografia

- [1] Epicentro. Infezioni da HPV. Aspetti epidemiologici. Disponibile online al sito: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/epid.asp#mondo> (Ultimo accesso: 04.08.2013);
- [2] Osservatorio Nazionale Screening. I programmi di screening in Italia 2014. Disponibile online: http://www.osservatorionazionale screening.it/sites/default/files/allegati/Screening_2014_web.pdf (Ultimo accesso: 14/11/2014);
- [3] Gabutti G. Vaccini anti-HPV, risultati di efficacia vaccinale. *Ital J Public Health* 2011;8(S1):6-12;
- [4] WHO. HPV introduction guide. HPV vaccine

- introduction clearing house. February 2013;
- [5] WHO and IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90 Human Papillomaviruses. IARC, Lyon France 2007;
- [6] WHO. Essential Training Package for HPV vaccine introduction for countries introducing Cervarix™ 2 dose vaccine-module 6: Communicating about HPV vaccine with stakeholders. 2013 Disponibile online da: http://www.who.int/nuvi/hpv/cervarix_2dose_vaccine_EN/en/index.html. (Ultimo accesso Luglio 2013);
- [7] Giambi C. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/12/2013 – Rapporto Semestrale. Disponibile al sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPВ_31122013.pdf;
- [8] Jonsson E, Banta D. Management of health technologies: an international view. *BMJ* 1999;319(7220):1293-1295;
- [9] Banta HD, Behney CJ, Andrulis DP. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington: Office of Technology Assessment; 1978;
- [10] Halley D. Health Technology Assessment. *Singapore Med J* 2006;47(3):187-193;
- [11] Kheiraoui F, Ricciardi W Introduzione al Report di Health Technology Assessment di Pazopanib *QIJPH* 2013;2(6);
- [12] Kanavos P. Il futuro dell' Health Technology Assessment. In: *Health Technology Assessment. Quaderni di Monitor*. 2009; 23 (Suppl.4):7-16.

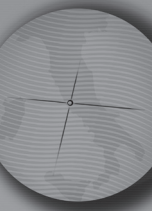




QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

**5 ANNI DI ESPERIENZA
DELLA PREVENZIONE ANTI-HPV
IN ITALIA**



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

BREVE STORIA DELLA POLITICA VACCINALE ANTI-HPV IN ITALIA

Rosaria Silvestri

Direzione Payers and Evidence Solutions, GlaxoSmithKline, Verona

Il 2007 rappresenta un anno di svolta per la tutela della salute della donna in Italia in quanto entra in commercio il vaccino contro il papilloma virus umano (HPV), indicato per proteggere le donne dalle forme invasive e pre-invasive del carcinoma della cervice uterina correlate ai virus HPV 16 e 18 [1-2], ritenuti responsabili di circa il 70% dei cervicocarcinomi. La comunità scientifica parla di una rivoluzione e si guarda con speranza a questo vaccino, apripista nella prevenzione di forme tumorali [3], il cui sviluppo è stato determinato dal riconoscimento dell'associazione tra HPV e carcinoma della cervice uterina.

Dopo il recepimento da parte dell'AIFA dell'approvazione centralizzata europea dell'EMA (European Medicines Evaluation Agency), con determinazione del 28 Febbraio 2007 per il vaccino Gardasil® e con determinazione del 29 ottobre 2007 per il vaccino Cervarix®, entrambi i vaccini anti-HPV attualmente disponibili sono stati inseriti in fascia H-RR. L'Italia è stato il primo Paese dell'Unione Europea a decidere per la gratuità della vaccinazione anti-HPV e ad assicurare, quindi, contestualmente, la commercializzazione e la rimborsabilità nell'ambito di un programma nazionale di vaccinazione attiva definito e programmato dal Ministero della Salute di intesa con l'AIFA, dopo il parere espresso in tal senso dai principali organismi tecnico-scientifici. Il Consiglio Superiore di Sanità (CSS) e la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA hanno, infatti, indicato la necessità di intervenire in via prioritaria avviando una campagna di offerta attiva e gratuita (deliberata da AIFA) rivolta alla coorte di ragazze in età prepubere (12 anni) che, non avendo presumibilmente avviato l'attività sessuale, possono sfruttare al massimo i benefici della vaccinazione [4].

In accordo con tali indicazioni, l'Intesa Stato-

Regioni del 20/12/2007 ha definito le ragazze nel corso del dodicesimo anno di età (dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni) come target primario dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'HPV. Tale strategia di offerta permette di rivolgersi a ragazze che frequentano ancora la scuola dell'obbligo, di sfruttare le occasioni di contatto con le strutture vaccinali degli adolescenti, già target di altri interventi vaccinali, e di facilitare la comunicazione con e attraverso le famiglie. L'Intesa ha inoltre fissato come obiettivo il raggiungimento di una copertura con tre dosi di vaccino pari al 95% entro 5 anni dall'avvio del programma di immunizzazione e ha lasciato, inoltre, alle Regioni l'opportunità di estendere la vaccinazione ad altre fasce di età, tramite i servizi vaccinali del Servizio Sanitario Nazionale [5].

Da luglio 2007 a novembre 2008 tutte le Regioni italiane hanno avviato l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'HPV alle ragazze nel dodicesimo anno di vita. Oltre ai tempi, sono state differenti anche le modalità dell'offerta vaccinale da una Regione all'altra in quanto, fin da subito, alcune Regioni hanno esteso l'offerta attiva e gratuita anche ad altre fasce di età; inoltre, mancando sulle coorti comprese dai 13 ai 26 anni un'indicazione nazionale, ogni Regione ha stabilito modalità differenziate di offerta [6]. Esistono infine fasce d'età, anche in questo caso variabili da Regione a Regione, per le quali il vaccino è a totale carico del cittadino (ad eccezione delle Regioni che hanno ampliato la modalità di offerta) e viene dispensato dietro prescrizione medica.

La campagna vaccinale è iniziata in modo asincrono tra le varie Regioni e vi è stata disomogeneità nell'adesione da parte della popolazione target, portando a coperture vaccinali non ottimali. nell'ultimo rapporto semestrale dell'ISS (Dati di copertura al 31/12/2013) è stato riportato che a 4 anni

dell'avvio del programma di immunizzazione contro l'HPV, la copertura sembra essersi stabilizzata intorno al 69% con ampia variabilità tra le Regioni (es. coorte 1997 26-86%) [7] e ulteriori differenze anche tra ASL della stessa Regione, in contrasto con la necessità di garantire in modo uniforme a tutta la popolazione italiana un uguale diritto di accesso agli interventi di prevenzione vaccinale inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza. Tenendo conto di questo, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 ha rimodulato l'obiettivo di copertura che aveva fissato l'Intesa Stato-Regioni secondo la seguente misura: il raggiungimento di coperture vaccinali per 3 dosi di HPV $\geq 70\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2001, $\geq 80\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2002, $\geq 95\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2003 [8].

I dati sul mancato raggiungimento dei livelli di copertura fissati dal PNPV portano l'attenzione sulla necessità di individuare le aree di azione per migliorare l'adesione alla vaccinazione anti-HPV, che vanno dalla corretta informazione della popolazione interessata, al potenziamento dell'organizzazione delle strutture vaccinali, alla realizzazione di una offerta integrata di

vaccinazione per l'adolescente che includa le vaccinazioni previste per quella fascia di età (HPV, dTP, meningococco, MPR) e a tutte quelle misure ritenute utili per favorire la migliore aderenza alla vaccinazione. Tra queste non va sottovalutata la modifica nella scheda tecnica riguardante la schedula vaccinale che i vaccini anti-HPV hanno recentemente ottenuto e che prevede un ciclo a due dosi. Tale programma vaccinale ha le potenzialità per essere attuato più facilmente rispetto a quello a 3 dosi, in quanto il minore numero di accessi al servizio vaccinale potrebbe migliorare la compliance alla vaccinazione.

Nello specifico, a dicembre 2013 l'EMA ha approvato per Cervarix la nuova posologia 2-dosi (Mesi 0,6) limitatamente alla fascia di età 9-14 anni inclusi, e successivamente (Marzo 2014) ha approvato la schedula 2-dosi (Mesi 0,6) per Gardasil nelle adolescenti di 9-13 anni inclusi, lasciando comunque in questa fascia di età la possibilità di utilizzare la schedula standard a 3-dosi (Mesi 0,2,6) [9].

Si auspica che anche questa modifica del programma vaccinale riesca fattivamente ad aumentare l'aderenza delle ragazze alla vaccinazione, risorsa fondamentale nella battaglia contro l'HPV.

Bibliografia

- [1] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27
- [2] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24(Suppl.3):S26-S34
- [3] http://archiviostorico.corriere.it/2007/marzo/29/Vaccino_alle_dodicenni_contro_cancro_co_9_070329064.shtml
- [4] WHO 2006. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. Disponibile all'indirizzo: http://www.rho.org/files/WHO_HP_Vac_intro_2006.pdf
- [5] Intesa tra il governo, le Regioni e le Province autonome concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007. Disponibile su: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf
- [6] Valutazione Locale e Regionale delle campagne per la vaccinazione anti-Hpv: il progetto Valore. Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/valore.asp>
- [7] Giambi, Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2013. Disponibile su: http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HP_V_31122013.pdf
- [8] Piano Nazionale Prevenzione Vaccini 2012-2014. Disponibile su: <http://www.governo.it/backoffice/allegati/67507-7587.pdf>
- [9] Circolare ministeriale di aggiornamento della schedula anti-papillomavirus e delle modalità di rilevazione delle coperture vaccinali. Disponibile su: http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=AN6Zyu3A8q0b6JJpjdvrWw_.sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=49024&parte=1%20&serie=



GESTIONE NELLE REGIONI ITALIANE DELLE COORTI INCLUSE NELLA VACCINAZIONE; DIFFERENZE TRA L'ITALIA E I PRINCIPALI PAESI EUROPEI E NON

Anna Maria Ferriero, Maria Lucia Specchia, Emanuela Lovato, Chiara Cadeddu

INTRODUZIONE

L'infezione da Papilloma Virus Umano (HPV) è molto frequente nella popolazione femminile: si stima, infatti, che almeno il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un virus HPV di qualunque tipo e che oltre il 50% si infetti con un tipo ad alto rischio oncogeno [1]; tra questi, i sierotipi 16 e 18 sono responsabili di oltre il 70% dei casi di tumore della cervice uterina [2]. Quest'ultimo rappresenta il secondo tipo di tumore femminile più frequente, con circa 500.000 nuovi casi l'anno e 250.000 decessi nel mondo, e risulta essere il primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente riconducibile a un'infezione, quella appunto da HPV. In Italia si verificano ogni anno circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 1000 decessi [1,3].

Nell'agosto 2006 l'OMS ha pubblicato una guida per l'introduzione dei vaccini anti-HPV, secondo cui le preadolescenti tra i 9 e i 13 anni di età rappresentano il target primario, in quanto la vaccinazione a questa età e prima dell'inizio dei rapporti sessuali è particolarmente vantaggiosa perché induce livelli di immunità molto elevati prima di un eventuale contatto con HPV [4]. La vaccinazione contro l'HPV è diversa dalle altre incluse nel calendario vaccinale in quanto previene un'infezione sessualmente trasmessa che può evolvere in cancro e anche il target è particolare perché attualmente è raccomandata alle ragazze pre-adolescenti [5]. La disponibilità di questi vaccini, pertanto, costituisce un'opportunità di prevenzione fondamentale che deve tener in

considerazione una serie di aspetti rilevanti quali: la durata dell'efficacia e l'eventuale necessità di richiami nel tempo, l'identificazione del target, in termini di età e genere dei soggetti cui offrire la vaccinazione e la fattibilità delle strategie vaccinali, tenendo conto delle implicazioni sociali di un vaccino contro una malattia a trasmissione sessuale rivolto alle adolescenti. Va inoltre sottolineato l'impatto della vaccinazione anti-HPV sulle politiche di screening: la vaccinazione, infatti, non previene la totalità delle infezioni da HPV ad alto rischio ed è quindi necessario che le campagne di vaccinazione vadano ad affiancare le attività di screening organizzato, poiché i due interventi di prevenzione, primaria e secondaria, sono complementari [6].

Stati Uniti

Negli Stati Uniti d'America (USA) l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha raccomandato la vaccinazione di routine, con 3 dosi del vaccino anti-HPV, dal 2006 per le ragazze di 11 e 12 anni [7] e dal 2011 per i ragazzi della stessa età [8]. Per le ragazze è stata offerta la vaccinazione sia con il vaccino tetravalente che con il bivalente, mentre per i ragazzi soltanto con il tetravalente; i programmi di catch-up previsti sono rivolti ai soggetti dai 13 ai 18 anni [9]. Il vaccino è disponibile all'interno del programma "Federal Vaccine for Children" (FVC), che fornisce il vaccino a tutti i bambini dai 9 ai 18 anni coperti o meno dal sistema Medicaid [10]. Dal 2006 il National Immunization Survey-Teen (NIS-Teen) ha raccolto informazioni sulla

TABELLA 1

COPERTURA VACCINALE ANTI-HPV STIMATA TRA LE RAGAZZE DI 13-17 ANNI, PER NUMERO DI DOSI – NATIONAL IMMUNIZATION SURVEY-TEEN, UNITED STATES, 2007-2012						
DOSI DI VACCINO	ANNO DI RIFERIMENTO					
	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	% (95% IC)	% (95% IC)	% (95% IC)	% (95% IC)	% (95% IC)	% (95% IC)
1 DOSE	25,1 (22,3-28,1)	37,2 (35,2-39,3)	44,3 (42,4-46,1)	48,7 (46,9-50,5)	53,0 (51,4-54,7)	53,8 (52,0-55,7)
2 DOSI	16,9 (14,6-19,6)	28,3 (26,4-30,3)	35,8 (34,1-37,6)	40,7 (38,9-42,5)	43,9 (42,3-45,6)	43,4 (41,5-45,2)
3 DOSI	5,9 (4,4-7,8)	17,9 (16,3-19,6)	26,7 (25,2-28,3)	32,0 (30,3-33,6)	34,8 (33,2-36,4)	33,4 (31,7-35,2)

Modificata da: Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. HPV Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007–2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–2013 – United States. Weekly / Vol. 62 / No. 29 July 26, 2013.

copertura vaccinale delle adolescenti dai 13 ai 17 anni, nei 50 Stati, nel Distretto della Colombia e in aree selezionate [7]. Il tasso di copertura vaccinale è stato valutato per ogni dose del ciclo di vaccinazione anti-HPV; la copertura per 1, 2 o 3 dosi di vaccino è aumentata annualmente in maniera significativa durante il periodo 2007-2011, mentre i tassi di copertura per il 2011 e il 2012 sono simili (Tabella 1). Ad esempio, il tasso di copertura vaccinale per una dose è aumentato dal 25,1% del 2007 al 53% del 2011, mentre nel 2012 è risultato del 53,8% [7].

Unione Europea

Secondo i dati pubblicati dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) a settembre 2012, 19 Paesi europei su 29 hanno attuato programmi di vaccinazione anti-HPV di routine (Austria, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Latvia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia, Portogallo, Romania, Slovenia, Spagna, Svezia, Regno Unito) [11]. Dieci di questi (Danimarca, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Romania, Regno Unito, Belgio, Francia e Austria) hanno introdotto anche programmi di catch-up per cercare di raggiungere il più alto livello di copertura vaccinale. Altri Paesi, quali Cipro, Estonia, Finlandia, Ungheria, Lituania, Malta, Polonia e Slovacchia non hanno ancora introdotto programmi nazionali di immunizzazione,

né i comitati consultivi di valutazione delle politiche vaccinali si sono espressi a favore della vaccinazione.

In due Paesi, Bulgaria e Repubblica Ceca, la vaccinazione è stata raccomandata dagli esperti, ma in realtà non è stata ancora integrata nei programmi nazionali di immunizzazione.

Nei diversi Paesi europei si riscontra eterogeneità riguardo alle strategie di implementazione della vaccinazione, all'età della vaccinazione (dai 9 ai 18 anni) e all'età dei programmi di catch-up (12-40 anni). In merito alla popolazione target invece, la vaccinazione è rivolta solo alle donne in tutti i Paesi ad eccezione dell'Austria, in cui il vaccino è offerto anche agli uomini.

Per quanto riguarda la copertura finanziaria, nella maggior parte dei casi i programmi di vaccinazione sono finanziati dai sistemi sanitari nazionali. Tuttavia, in Austria la vaccinazione è interamente a carico del paziente/cittadino, mentre Belgio e Francia hanno adottato un sistema di co-finanziamento tale per cui i cittadini contribuiscono al pagamento rispettivamente per il 25% e per il 35%.

Nonostante gli sforzi compiuti dai singoli Stati Membri, i tassi di copertura sono inferiori alle attese in molti Paesi dell'UE; il nostro Paese, con un tasso di copertura del 65% (dato ECDC aggiornato al 2012) per tre dosi di vaccino, risulta al quarto posto dopo Portogallo (84%), Regno Unito (80%) e Danimarca (79%) (Tabella 2) [11].

A partire dal 2010, tredici Paesi (Danimarca, Francia, Irlanda, Italia, Latvia, Lussemburgo,

TABELLA 2

STATO DELL'ARTE DEI PROGRAMMI DI VACCINAZIONE ANTI-HPV NEI PAESI EU/EEA			
	INTRODUZIONE DEL VACCINO	POPOLAZIONE TARGET (ETÀ)	COPERTURA PER 3 DOSI (%)
AUSTRIA	2006	9-15 (femmine e maschi)	nd
BELGIO	2007	10-13	nd
BULGARIA	No	-	-
CIPRO	No	-	-
DANIMARCA	2008	12	79 (2011)
ESTONIA	No	-	-
FINLANDIA	No	-	-
FRANCIA	2007	14	24 (2008)
GERMANIA	2007	12-17	nd
GRECIA	2008	13-18	nd
IRLANDA	2008	~12-13 (primo anno scuola secondaria)	nd
ISLANDA	2011	-	-
ITALIA	2007-2008	12	65 (2011)
LETTONIA	2009	12	nd
LITUANIA	No	-	-
LUSSEMBURGO	2008	12	17 (2009)
MALTA	2012	12	nd
NORVEGIA	2008	12-13	63 (2011)
OLANDA	2010	12-13	58 (2011)
POLONIA	No	-	-
PORTOGALLO	2007	13	84 (2011)
REGNO UNITO	2007	12-13	80 (2009)
REPUBBLICA CECA	No	-	-
ROMANIA	2008	12	nd
SLOVACCHIA	No	-	-
SLOVENIA	2009	11-12	55 (2011)
SPAGNA	2007	11-14	64 (2011)
SVEZIA	2008	10-12	nd
UNGHERIA	No	-	-

Nd: non disponibile

Modificata da: European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.

Paesi Bassi, Norvegia, Portogallo, Romania, Slovenia, Svezia e Regno Unito) hanno implementato un sistema di monitoraggio della copertura vaccinale anti-HPV per l'immunizzazione di routine [11].

La vaccinazione anti-HPV in Italia: coorti a cui è destinata

In Italia, il Consiglio Superiore di Sanità

(CSS), nella seduta dell'11/01/2007, ha indicato la necessità di intervenire, in via prioritaria, con una campagna di vaccinazione gratuita sulle ragazze in età pre-pubere (12 anni) in modo da produrre una progressiva immunizzazione della popolazione giovane adulta esposta al rischio di infezione [12].

Nel nostro Paese, come accennato in precedenza, la vaccinazione anti-HPV viene offerta gratuitamente e attivamente alle dodicenni in tutte le Regioni italiane, che hanno dato avvio

alla campagna da fine 2007 a fine 2008. Nella maggior parte delle Regioni, seppur in maniera diversa, il diritto alla gratuità alla vaccinazione

anti-HPV viene mantenuto nel tempo (Tabella 3). Quindi coloro che non aderiscono alla vaccinazione nell'anno in cui ricevono la chiamata

TABELLA 3

RICOGNIZIONE DELLE DECISIONI REGIONALI SULLA CAMPAGNA VACCINALE HPV (MARZO 2014)				
REGIONE	OFFERTA GRATUITA ATTIVA (ANNO IN CORSO)	IL DIRITTO ALLA GRATUITÀ È MANTENUTO? SE SÌ, FINO A CHE ETÀ? (ANNI COMPIUTI)	COORTI CON PAGAMENTO AGEVOLATO (ANNO IN CORSO)	VACCINO OFFERTO
VALLE D'AOSTA	12 e 16°	Sì, fino a 16 anni	dal 17° anno	Bivalente
PIEMONTE	12 e 16°	Sì, fino a 17 anni	No	Quadrivalente
LIGURIA	12 e 16° (dal 2010)	Sì (illimitato nel tempo)	F: 17-45° M: 12-26°	Bivalente Quadrivalente nei maschi
LOMBARDIA	12°	Sì, fino a 15 anni	Fino al 26° (dal 2010)	Bivalente
PA TRENTO	12 e 15° (dal 2012)	Sì, fino a 16 anni	13-25°	Bivalente
PA BOLZANO	12°	No	13-25°	Quadrivalente
VENETO	12°	Sì, fino a 25 anni	14-25°	Quadrivalente
FRIULI VENEZIA GIULIA	12 e 15°	Sì, fino a 18 anni	16-17°	Quadrivalente (dal 2011)
EMILIA ROMAGNA	12° HIV positivi (F fino a 45 anni, M fino a 26 anni)	Sì, fino a 18 anni	F: fino a 45 anni M: fino a 26 anni	Quadrivalente (Da dicembre 2012)
TOSCANA	12 e 16° (dal 2009)	Sì, fino a 17 anni	dal 19° anno	Bivalente
MARCHE	12 e 18° (dal 2009)	Sì, fino a 25 anni	18-26°	Bivalente
UMBRIA	12°	Sì	13-25°	Bivalente
LAZIO	12°	Sì, fino a 18 anni	13-25°	Quadrivalente
ABRUZZO	12°	Sì	13-45°	Quadrivalente
MOLISE	12°	Sì, fino a 16 anni	F: 17-45° M: 11-26°	Quadrivalente
CAMPANIA	12°	Sì, fino a 18 anni	No	Quadrivalente
BASILICATA	12,15,18,25°	Sì, per 2-3 anni	Classi intermedie	Quadrivalente
PUGLIA	12 e 18° (dal 2010)	Sì, fino a 25 anni	Classi intermedie e fino a 25 anni	Entrambe
CALABRIA	12°	Sì	14-25° (ASP Reggio Calabria)	Bivalente
SICILIA	12°	Sì, fino a 25 anni	F: 13-45° M: 11-26°	Quadrivalente
SARDEGNA	12°	Sì, fino a 18 anni	13-25°	Bivalente

Modificato da: Giambi Cristina (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, ISS). Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2013 – Rapporto Semestrale.

attiva, hanno l'opportunità di essere vaccinate negli anni successivi, determinando così un lieve incremento della copertura vaccinale nel tempo. Diverse Regioni, infine, hanno esteso fin da subito l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione ad altre fasce di età oltre alle dodicenni e la maggior parte ha previsto un pagamento agevolato per le fasce d'età che non sono oggetto di chiamata attiva (Tabella 3) [13].

Rispetto a quanto riportato nella tabella precedente, sono stati recentemente emanati i nuovi calendari vaccinali regionali di Puglia e Veneto, che presentano delle modifiche relative alla vaccinazione anti-HPV [14,15]. In Regione Puglia, nella seduta del 20 giugno

2013 la Commissione regionale vaccini aveva raccomandato di introdurre, a partire dal 2014, come seconda coorte dell'offerta attiva e gratuita, quella delle 25enni. Successivamente, nella seduta del 20 maggio 2014, la Commissione ha esteso, a partire dal 2014, l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione agli adolescenti di sesso maschile nel corso del dodicesimo anno di vita a partire dalla coorte di nascita 2003, utilizzando il vaccino attualmente registrato per i maschi [14]. In Regione Veneto l'offerta attiva del vaccino anti-HPV è stata estesa ai dodicenni di sesso maschile a partire dalla coorte dei nati 2004 e per le coorti dal 2001 al 2003 l'offerta sarà gratuita su richiesta [15].

Bibliografia

- [1] Epicentro. Infezioni da HPV. Aspetti epidemiologici. Disponibile online al sito: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/epid.asp#mondo> (Ultimo accesso: 04.08.2013)
- [2] Epicentro. HPV e carcinoma della cervice. Disponibile online al sito: http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/hpv_decretoAifa.asp (Ultimo accesso: 14.05.2014)
- [3] Ministero della Salute. Vaccinazione contro il Papillomavirus umano. Gennaio 2013. Disponibile online al sito: http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=31&area=Vaccinazioni&menu=vaccinazioni (Ultimo accesso: 08.05.2014)
- [4] Epicentro. Infezioni da HPV. Disponibile online al sito: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/hpv.asp> (Ultimo accesso: 04.08.2013)
- [5] Epicentro. Infezioni da HPV. Ultimi aggiornamenti. Disponibile online al sito: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/aggiornamenti.asp> (Ultimo accesso: 04.08.2013)
- [6] Epicentro. HPV e carcinoma della cervice. Disponibile online al sito: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/hpv.asp> (Ultimo accesso: 04.08.2013)
- [7] CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. HPV Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007–2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–2013 — United States. Weekly / Vol. 62 / No. 29 July 26, 2013
- [8] CDC. Reducing the Burden of HPV-associated Cancer and Disease through Vaccination in the US. Disponibile online al sito: <http://www.cdc.gov/about/grand-rounds/archives/2013/February2013.htm> (Ultimo accesso: 04.08.2013)
- [9] CDC. Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – 2013. Disponibile online al sito: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-schedule.pdf> (Ultimo Accesso: 04.08.2013)
- [10] National Conference of State Legislatures. HPV Vaccine: State Legislation and Statutes. Updated June 2013. Disponibile online al sito: <http://www.ncsl.org/issues-research/health/hpv-vaccine-state-legislation-and-statutes.aspx> (Ultimo accesso: 04.08.2013)
- [11] ECDC. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012. Disponibile online al sito: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/20120905_GUI_HPV_vaccine_update.pdf (Ultimo accesso: 01.08.2013)
- [12] Linee Guida della Società Italiana di Virologia (SIV) sulle strategie di prevenzione primaria e secondaria delle neoplasie della cervice uterina dopo l'introduzione del Vaccino anti-HPV. Disponibile online al sito: http://www.siv-virologia.it/files/linee_guida/HPV_Linee%20Guida_SIV.pdf (Ultimo accesso: 01.08.2013)
- [13] Giambi Cristina (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, ISS). Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2013 – Rapporto Semestrale. Disponibile online al sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPV_31122013.pdf (Ultimo accesso: 20.05.2014).
- [14] Bollettino Ufficiale della Regione Puglia. Bari, 11 Giugno 2014. Anno XLV – N. 74. Disponibile online al sito: <http://www.regione.puglia.it/index.php> (Ultimo accesso: 22.10.2014).
- [15] Bollettino Ufficiale Regione del Veneto. Venezia, 12 Settembre 2014. Anno XLV – N. 89. Disponibile online al sito: <http://bur.regione.veneto.it/BurServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=281075> (Ultimo accesso: 22.10.2014).

LA VACCINAZIONE ANTI-HPV IN ITALIA: COPERTURA VACCINALE - BILANCIO DOPO 5 ANNI DI VACCINAZIONE

Emanuela Lovato, Chiara Cadeddu, Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero

Il successo di una campagna vaccinale dipende dalle coperture raggiunte. La copertura media nazionale per tre dosi di vaccino anti-HPV si attesta, per le coorti 1997, 1998 e 1999 intorno al 69%: non è stato quindi raggiunto l'obiettivo minimo ($\geq 70\%$) prefissato dal Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2012-2014 [1].

C'è, inoltre, una grande disomogeneità nei livelli di copertura vaccinale a livello regionale: si passa dalle "virtuose" Toscana, Sardegna e Molise alle basse coperture della Provincia Autonoma di Bolzano e di Campania e Sicilia [1].

VACCINAZIONE ANTI-HPV IN ITALIA E OBIETTIVI DI COPERTURA

L'Intesa Stato-Regioni del 20/12/2007 aveva fissato come obiettivo della vaccinazione anti-HPV, il raggiungimento della copertura vaccinale pari al 95% entro 5 anni dall'avvio della campagna vaccinale nella coorte target (12enni) [2].

Successivamente, in considerazione delle coperture ben lontane dall'obiettivo iniziale, il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2012-2014, approvato a marzo 2012, ha rimodulato gli obiettivi fissati in partenza, stabilendo che per 3 dosi di vaccino anti-HPV la copertura dovrebbe essere:

- $\geq 70\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2001,
- $\geq 80\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2002,
- $\geq 95\%$ nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2003 [1].

I livelli di copertura vaccinale in Italia sono variabili tra le diverse Regioni e le diverse coorti. I dati delle Regioni e delle Province Autonome

vengono raccolti e analizzati semestralmente dal Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNEPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che li pubblica periodicamente. I dati attualmente disponibili sono aggiornati al 31 Dicembre 2013 e sono presentati distinti per coorte e per numero di dosi somministrate, per ogni Regione (Tabelle 1-4) [1]. La prima coorte a cui si fa riferimento è quella delle nate nel 1997, in quanto è stata la prima ad essere invitata attivamente nella maggior parte delle Regioni italiane nel corso del 2008. Sono disponibili dati relativi anche alle coorti di nascita 2001-2002, tuttavia, al momento della rilevazione l'invito della coorte 2001 era stato completato in poche Regioni e la chiamata attiva per le coorte 2002 era ancora in corso in tutte le Regioni [1].

I risultati ottenuti evidenziano un ampio range di copertura vaccinale tra le Regioni per tutte le coorti. Per 3 dosi di vaccino la copertura vaccinale al 31 Dicembre è stata:

- coorte 1997: 26,0-86,4% (Provincia Autonoma di Bolzano-Sardegna), con media nazionale pari a 69,5%;
- coorte 1998: 25,6-82,6% (Provincia Autonoma di Bolzano-Puglia), con media nazionale pari a 69,6%;
- coorte 1999: 25,7-80,2% (Provincia Autonoma di Bolzano-Puglia), con media nazionale pari a 69,4%;
- coorte 2000: 28,9-81,6% (Provincia Autonoma di Bolzano-Umbria), con media nazionale pari a 67,8% [1].

Al 31 Dicembre 2013, una copertura per 3 dosi di vaccino del 70% è stata raggiunta:

- per la coorte di nascita 1997 da 13 Regioni (Valle d'Aosta, Liguria, Veneto, Friuli Venezia-Giulia, Emilia-Romagna,

TABELLA 1

LIVELLI DI COPERTURA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV (AL 31.12.2013), DISTINTI PER REGIONE/PROVINCIA AUTONOMA E PER NUMERO DI DOSI SOMMINISTRATE, RELATIVI ALLA COORTE 1997			
COORTE 1997			
	% VACCINATE CON ALMENO 1 DOSE	% VACCINATE CON ALMENO 2 DOSI	% VACCINATE CON 3 DOSI
VALLE D'AOSTA	76,9%	76,1%	74,4%
PIEMONTE	69,5%	68,3%	66,1%
LIGURIA	77,3%	76,1%	73,2%
LOMBARDIA	68,1%	66,9%	64,7%
PA TRENTO	65,4%	64,4%	63,5%
PA BOLZANO	29,4%	27,6%	26,0%
VENETO	81,2%	80,1%	78,7%
FVG	74,7%	73,8%	72,0%
EMILIA-ROMAGNA	79,8%	77,7%	76,2%
TOSCANA	85,8%	85,0%	82,4%
MARCHE	79,4%	78,2%	76,3%
UMBRIA	82,5%	81,6%	80,4%
LAZIO	70,5%	68,1%	67,1%
CAMPANIA	64,5%	62,2%	59,8%
ABRUZZO	79,3%	78,1%	74,8%
MOLISE	72,1%	71,2%	67,3%
BASILICATA	87,4%	85,0%	82,4%
PUGLIA	87,8%	85,0%	82,8%
CALABRIA	77,7%	74,1%	69,8%
SICILIA	67,1%	61,5%	56,5%
SARDEGNA	90,2%	88,6%	86,4%
MEDIA NAZIONALE	74,0%	71,8%	69,5%

Modificata da: Giambi Cristina (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, ISS). Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2013 – Rapporto Semestrale.

- Toscana, Marche, Umbria, Abruzzo, Basilicata, Puglia, Calabria e Sardegna);
- per la coorte di nascita 1998 da 15 Regioni (Valle d'Aosta, Liguria, Veneto, Friuli Venezia-Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Umbria, Lazio, Abruzzo, Molise, Basilicata, Puglia, Calabria e Sardegna);
 - per la coorte di nascita 1999 da 11 Regioni (Valle d'Aosta, Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Umbria, Abruzzo, Basilicata, Puglia e Sardegna);
 - per la coorte di nascita 2000 da 7 Regioni (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Basilicata e Puglia) [1].
- Dai dati presentati emerge come, dall'avvio

della campagna di vaccinazione anti-HPV, la copertura vaccinale per 3 dosi sia stabile intorno 69%, con notevole variabilità regionale, che non permette di garantire in modo uniforme a tutta la popolazione italiana un uguale diritto di accesso agli interventi di prevenzione vaccinale che rientrano nei Livelli Essenziali di Assistenza [1].

In considerazione di quanto emerso dai dati di copertura vaccinale, con l'obiettivo di identificare le aree di azione per migliorare l'adesione alla vaccinazione anti-HPV e fornire alle ASL e alle Regioni degli strumenti operativi per incrementare i tassi di copertura, è stato condotto nel periodo Settembre 2010 – Maggio 2013 il progetto VALORE (VALutazione LOcale e Regionale della campagne di vaccinazione contro l'HPV), finanziato dal Centro di Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute

TABELLA 2

LIVELLI DI COPERTURA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV (AL 31.12.2013), DISTINTI PER REGIONE/PROVINCIA AUTONOMA E PER NUMERO DI DOSI SOMMINISTRATE, RELATIVI ALLA COORTE 1998

COORTE 1998			
	% VACCINATE CON ALMENO 1 DOSE	% VACCINATE CON ALMENO 2 DOSI	% VACCINATE CON 3 DOSI
VALLE D'AOSTA	77,9%	77,2%	75,0%
PIEMONTE	69,9%	68,3%	66,1%
LIGURIA	78,0%	75,3%	72,5%
LOMBARDIA	71,3%	69,8%	67,5%
PA TRENTO	67,1%	65,4%	63,2%
PA BOLZANO	30,1%	28,0%	25,6%
VENETO	80,5%	79,4%	77,8%
FVG	74,4%	73,0%	71,2%
EMILIA-ROMAGNA	80,3%	78,3%	76,6%
TOSCANA	85,3%	84,2%	81,5%
MARCHE	77,6%	74,3%	72,7%
UMBRIA	82,5%	82,2%	80,7%
LAZIO	76,5%	74,1%	71,7%
CAMPANIA	64,4%	61,3%	58,5%
ABRUZZO	79,4%	77,1%	73,4%
MOLISE	74,6%	71,5%	70,3%
BASILICATA	86,7%	82,4%	80,5%
PUGLIA	87,2%	86,0%	82,6%
CALABRIA	76,8%	74,5%	70,1%
SICILIA	62,1%	57,9%	55,8%
SARDEGNA	84,2%	81,8%	74,8%
MEDIA NAZIONALE	74,3%	72,1%	69,6%

Modificata da: Giambi Cristina (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, ISS). Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31.12.2013 – Rapporto Semestrale

e coordinato dal CNEPS [2].

Questo progetto, esplorando diversi aspetti inerenti la vaccinazione, ha permesso di identificare alcune proposte operative:

- sviluppo di una rete di operatori sanitari intorno alle vaccinazioni, perché la collaborazione tra le diverse figure professionali (sanitarie e non sanitarie) è indispensabile per garantire la massima efficacia e diffusione della vaccinazione;
- potenziamento del ruolo dei servizi vaccinali;
- incentivazione di un ruolo attivo degli operatori sanitari del territorio nell'offerta vaccinale;
- offerta integrata di vaccinazioni per l'adolescente;
- formazione degli operatori sanitari in tema di HPV e vaccinazione, inclusi gli aspetti legati al counselling;
- approfondimento dei rischi e dei benefici della vaccinazione attraverso una comunicazione chiara, trasparente, esaustiva e documentata;
- buone pratiche vaccinali per migliorare la compliance vaccinale;
- promuovere la collaborazione con le scuole: incontri informativi/educativi con genitori e ragazzi e giornate dedicate alla vaccinazione;
- utilizzo di moderni strumenti comunicativi e informativi [2].

TABELLA 3

LIVELLI DI COPERTURA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV (AL 31.12.2013), DISTINTI PER REGIONE/PROVINCIA AUTONOMA E PER NUMERO DI DOSI SOMMINISTRATE, RELATIVI ALLA COORTE 1999			
COORTE 1999			
	% VACCINATE CON ALMENO 1 DOSE	% VACCINATE CON ALMENO 2 DOSI	% VACCINATE CON 3 DOSI
VALLE D'AOSTA	74,8%	74,7%	70,5%
PIEMONTE	70,2%	68,6%	65,7%
LIGURIA	73,3%	71,8%	68,7%
LOMBARDIA	76,0%	75,0%	73,5%
PA TRENTO	62,9%	62,3%	60,9%
PA BOLZANO	29,7%	27,8%	25,7%
VENETO	79,3%	78,5%	75,9%
FVG	70,0%	67,6%	67,1%
EMILIA-ROMAGNA	77,3%	75,6%	73,6%
TOSCANA	83,6%	82,4%	79,9%
MARCHE	74,6%	73,3%	70,8%
UMBRIA	82,4%	82,0%	80,1%
LAZIO	72,5%	70,6%	68,2%
CAMPANIA	63,5%	60,7%	57,7%
ABRUZZO	76,1%	74,4%	72,0%
MOLISE	79,3%	73,5%	66,0%
BASILICATA	82,6%	80,8%	74,8%
PUGLIA	85,3%	84,0%	80,2%
CALABRIA	77,2%	73,7%	69,3%
SICILIA	68,2%	61,8%	58,2%
SARDEGNA	83,5%	79,4%	73,0%
MEDIA NAZIONALE	74,3%	72,2%	69,4%

Modificata da: Giambi Cristina (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, ISS). Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31.12.2013 – Rapporto Semestrale

TABELLA 4

LIVELLI DI COPERTURA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV (AL 31.12.2013), DISTINTI PER REGIONE/PROVINCIA AUTONOMA E PER NUMERO DI DOSI SOMMINISTRATE, RELATIVI ALLA COORTE 2000

COORTE 2000			
	% VACCINATE CON ALMENO 1 DOSE	% VACCINATE CON ALMENO 2 DOSI	% VACCINATE CON 3 DOSI
VALLE D'AOSTA	72,4%	71,2%	67,2%
PIEMONTE	71,4%	69,8%	66,1%
LIGURIA	73,9%	71,3%	67,6%
LOMBARDIA	79,2%	76,7%	74,5%
PA TRENTO	62,7%	62,0%	60,5%
PA BOLZANO	33,1%	31,2%	28,9%
VENETO	80,2%	78,9%	76,4%
FVG	71,1%	69,5%	66,7%
EMILIA-ROMAGNA	78,2%	76,6%	74,8%
TOSCANA	84,5%	83,3%	80,4%
MARCHE	72,9%	71,4%	69,1%
UMBRIA	84,6%	83,8%	81,6%
LAZIO	68,2%	66,2%	63,6%
CAMPANIA	62,3%	59,1%	56,0%
ABRUZZO	77,7%	73,6%	68,2%
MOLISE	71,8%	60,6%	50,5%
BASILICATA	84,8%	82,1%	77,9%
PUGLIA	84,3%	82,3%	77,1%
CALABRIA	74,3%	71,5%	66,9%
SICILIA	60,3%	55,3%	50,6%
SARDEGNA	82,3%	71,4%	65,7%
MEDIA NAZIONALE	73,7%	71,1%	67,8%

Modificata da: Giambi Cristina (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, ISS). Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31.12.2013 – Rapporto Semestrale

Bibliografia

- [1] Giambi Cristina (Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del CNESPS, ISS). Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2013 – Rapporto Semestrale. Disponibile online al sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HP_V_31122013.pdf (Ultimo accesso: 20.05.2014).
- [2] ISS. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Aree di Azione e proposte per migliorare l'adesione al programma di immunizzazione per l'HPV. Progetto VALORE. Disponibile online al sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Documento_finale_Azioni%20e%20proposte.pdf (Ultimo accesso: 20.05.2014).



ASPETTATIVE E CRITICITÀ DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV: LA VOCE DEGLI STAKEHOLDERS

Gadi Schoenheit⁽¹⁾, Marco Arosio⁽²⁾

⁽¹⁾Vice President-Doxa Pharma, Milano, ⁽²⁾Quantitative Research Executive-Doxa Pharma, Milano

INTRODUZIONE

Per conoscere meglio e approfondire la realtà vaccinale italiana nel segmento del Papilloma Virus umano (HPV), in particolare attraverso l'opinione delle figure di riferimento dei vari livelli decisionali e di somministrazione dei vaccini, è stata condotta un'indagine tra gli operatori sanitari e i decisori per valutare conoscenze, atteggiamenti, opportunità e problematiche legate alle campagne di vaccinazione contro l'HPV sul territorio nazionale.

MATERIALI E METODI

È stato somministrato un questionario a 72 rappresentanti "top" del modello decisionale e di somministrazione dei vaccini:

- Medici Igienisti (n=23)
- Dirigenti specialisti in igiene e medicina preventiva (n=12)
- Dirigenti medici (n=12)
- Responsabili del dipartimento di prevenzione (n=11)
- Direttori del servizio di epidemiologia (n=4)
- Pediatri (n=3)
- Ricercatori e docenti universitari (n=3)
- Consulenti ASL (n=2)
- Medici Vaccinatori (n=2)

Il questionario è stato somministrato al campione coinvolto tramite un'intervista della durata di circa 35 minuti attraverso metodologia "FaceToFace".

Il questionario (allegato 1) ha indagato le seguenti aree:

1. l'attuale stato dell'arte della

vaccinazione anti-HPV in Italia

- Problematiche e opportunità legate alle campagne vaccinali anti- HPV
- I professionisti maggiormente coinvolti nelle campagne vaccinali anti-HPV
- Il rapporto costo-beneficio delle attuali campagne vaccinali anti-HPV e livello di soddisfazione
- La vaccinazione anti-HPV in Italia: livello di copertura attuale, target di riferimento, costi, strategie di miglioramento della copertura vaccinale

2. l'impatto sul mercato e sul sistema di vaccinazione anti-HPV dell'introduzione del vaccino in 2 somministrazioni rispetto alle schedule 3 dosi in vigore al momento in cui è stata condotta l'indagine

- Livello di interesse
- Vantaggi, opportunità e possibili problematiche
- Focus sul possibile risparmio organizzativo e/o economico derivante dall'introduzione del vaccino in 2 dosi
- I valori associati al vaccino in 2 dosi rispetto alla schedula a 3 dosi
- Il ri-allocazione delle risorse in caso di risparmio organizzativo e/o economico derivante dall'introduzione del vaccino in 2 dosi

Presentiamo di seguito i risultati ottenuti dall'indagine. Vista l'esigua partecipazione di alcune categorie di intervistati, le risposte vengono presentate in modo aggregato per l'intero campione.

RISULTATI

Dal dichiarato degli intervistati, i problemi principali legati alla vaccinazione anti-HPV riguardano da un lato (65% dei rispondenti) la scarsa sensibilizzazione della popolazione in questo ambito e la mancanza di campagne informative ad hoc e, dall'altro (28% dei rispondenti), le resistenze e la diffidenza di genitori e famiglie del target oggetto della vaccinazione.

Pediatri/pediatrini di libera scelta e ginecologi sono considerate le figure professionali in prima linea nella gestione della vaccinazione anti-HPV in Italia (Figura 1).

L'efficacia è il punto di forza principale delle attuali campagne vaccinali anti-HPV (il 79% degli intervistati la considera il principale vantaggio della vaccinazione anti-HPV). I problemi riguardano lo scarso livello di informazione (per un rispondente su quattro) e la scarsa comodità di utilizzo (il 25% lamenta problemi relativi alla somministrazione del vaccino in 3 dosi). Da qui deriva in ogni caso una buona soddisfazione complessiva per i

vaccini anti-HPV attualmente disponibili (voto medio 8 su scala 1-10)

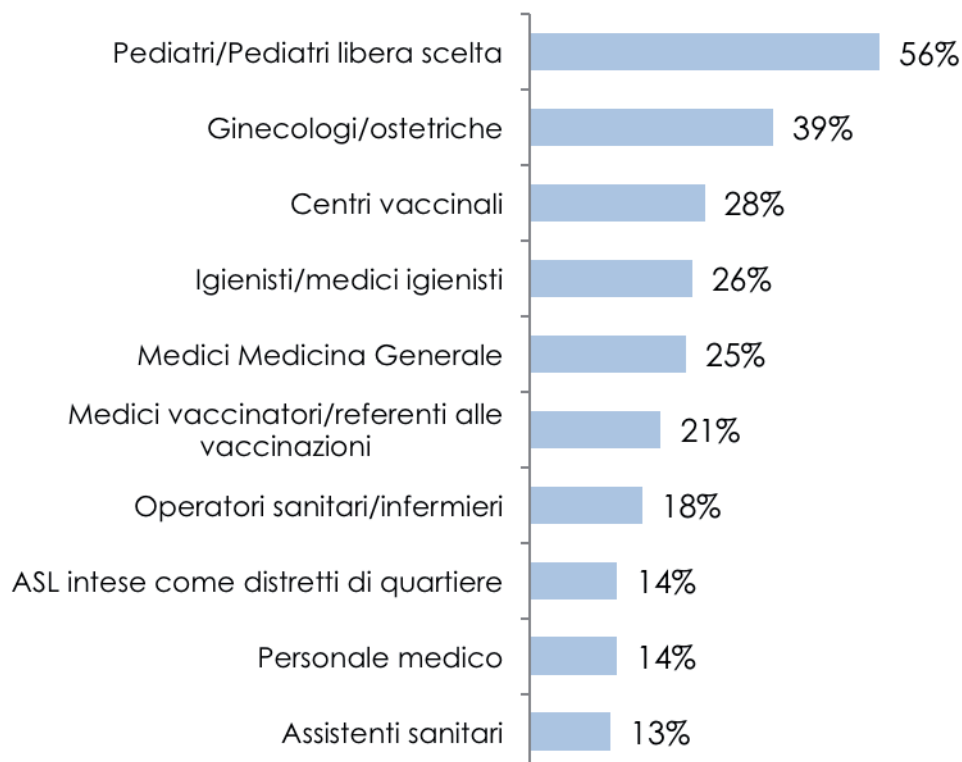
Il target di riferimento per la vaccinazione anti-HPV è, per la quasi totalità del campione (96%), la coorte delle 9-14enni, mentre sembra meno rilevante la vaccinazione maschile (Figura 2).

È stato chiesto a ciascuno dei rispondenti il livello di copertura vaccinale anti-HPV raggiunto, al momento dell'intervista, all'interno della propria Regione di appartenenza: ne è risultato uno scenario molto variegato, con differenti livelli di copertura tra le varie Regioni, con una media del 61,4%, per una spesa media di 6,5 milioni di Euro a Regione. Interessante il focus effettuato sulle Regioni con un livello di copertura dichiarato inferiore al 50%: in questi casi gli intervistati hanno affermato che la scarsa copertura è dovuta nello specifico a difficoltà nella somministrazione del vaccino in 3 dosi e alla scarsa comunicazione e informazione in questo ambito.

Secondo gli intervistati, il costo delle attuali campagne vaccinali anti-HPV deriva soprattutto dai costi del vaccino (58% dei rispondenti) e in seconda istanza anche dai costi di organizzazione

FIGURA 1

LE FIGURE PROFESSIONALI IN PRIMA LINEA NELLA GESTIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV



e formazione del personale addetto (per il 15% dei rispondenti).

La possibilità di introduzione sul mercato di un vaccino anti-HPV in 2 dosi attira l'attenzione degli intervistati, che dichiarano un interesse medio elevato (8,9 su scala 1-10) per questa possibilità (Figura 3).

I principali vantaggi associati a un vaccino

anti-HPV in 2 somministrazioni riguardano la migliore compliance dei pazienti (75% dei rispondenti) e il possibile risparmio economico (1 intervistato su 2). Metà del campione non individua alcun possibile svantaggio, mentre 1 rispondente su 4 pone dubbi sulla possibile minore efficacia del vaccino in 2 dosi (Figura 4).

L'introduzione di un vaccino anti-HPV in

FIGURA 2

I TARGET DI RIFERIMENTO CUI DESTINARE LA VACCINAZIONE ANTI-HPV

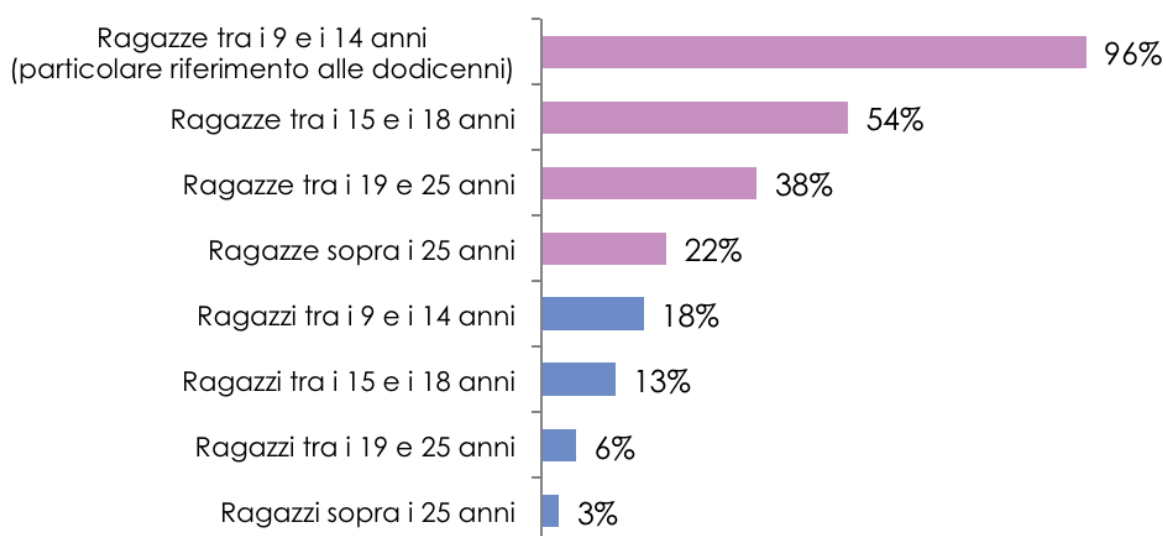


FIGURA 3

IL LIVELLO DI INTERESSE PER UN VACCINO ANTI-HPV IN 2 DOSI

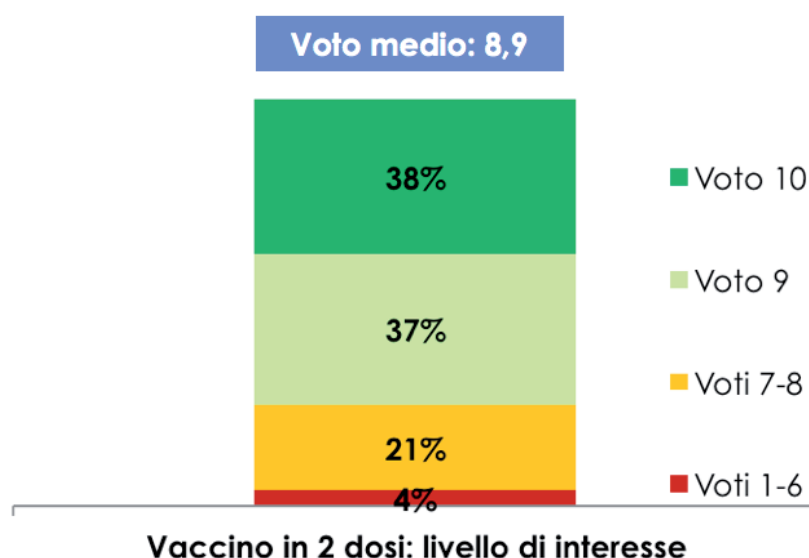


FIGURA 4

I VANTAGGI/SVANTAGGI DI UN VACCINO ANTI-HPV IN 2 DOSI

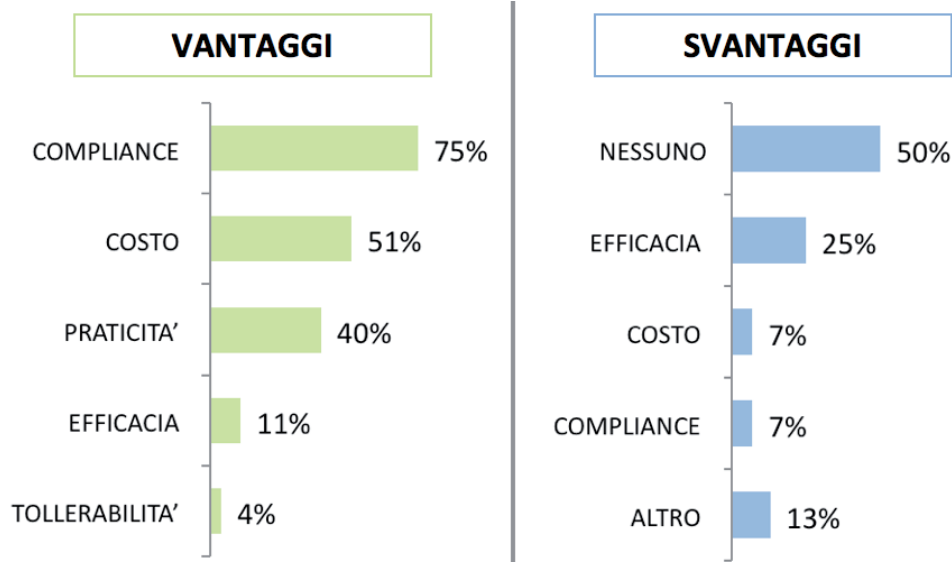
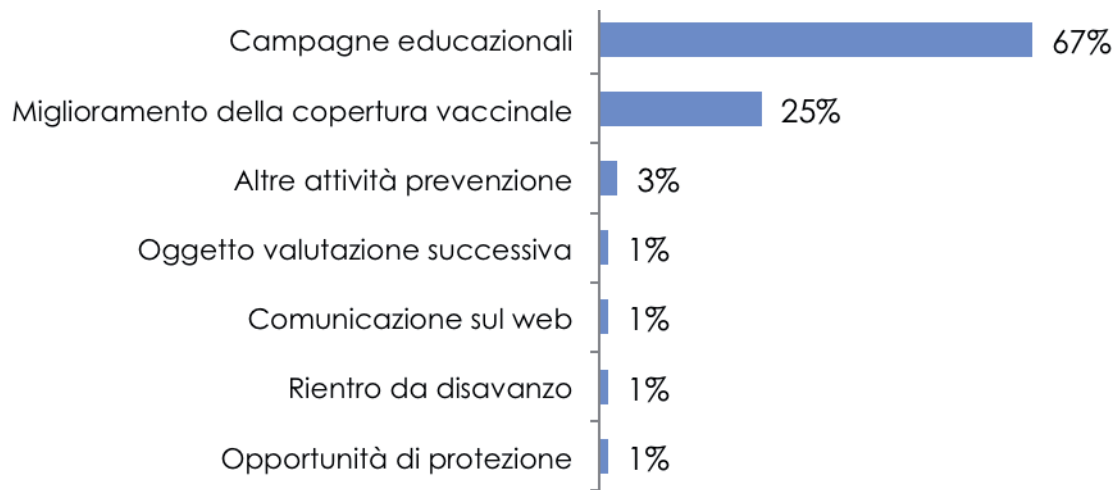


FIGURA 5

RI-ALLOCAZIONE DELLE POSSIBILI RISORSE RISPARMIATE ATTRAVERSO L'UTILIZZO DI UN VACCINO ANTI-HPV IN 2 DOSI RISPETTO ALLA VERSIONE IN 3 DOSI



2 somministrazioni porterebbe, secondo gli intervistati, a un risparmio sia economico sia di tipo organizzativo rispetto all'utilizzo delle versioni in 3 dosi utilizzate al momento della realizzazione dell'indagine.

Il risparmio economico risulterebbe più immediato ma meno corposo rispetto a quello organizzativo che, secondo gli intervistati, sarebbe superiore ma nel lungo periodo.

Il risparmio ottenuto nella spesa e dalla riorganizzazione delle risorse derivato dall'utilizzo

del vaccino anti-HPV in 2 dosi dovrebbe essere sfruttato e reinvestito per implementare campagne di sensibilizzazione sul tema (67% degli intervistati) e aumentare la copertura vaccinale (25%) (Figura 5).

CONCLUSIONI

La ricerca ha fotografato un quadro di particolare importanza attribuita all'ambito

della vaccinazione anti-HPV (target principale: le ragazzine 9-14enni) in un mix di scarsa sensibilizzazione, insufficienti informazioni, diffidenza delle famiglie e insufficiente compliance alla vaccinazione.

Uno scenario carico di forti aspettative, in grado di portare il costo puro della vaccinazione in secondo piano rispetto all'importanza della copertura e della sensibilizzazione sul tema.

Uno stato dell'arte che necessita di fondamentali miglioramenti che non possono prescindere dalla messa in opera di importanti

campagne di informazione e sensibilizzazione sul tema della vaccinazione anti-HPV, campagne che potrebbero aiutare ad aumentare la copertura vaccinale a oggi in essere. Inoltre, la schedula 2-dosi, oltre a favorire la compliance e un miglior impatto organizzativo, potrebbe produrre un risparmio economico da reinvestire - secondo il campione intervistato - proprio in ulteriori campagne di sensibilizzazione, fino a creare un circolo virtuoso in grado di condurre a una copertura vaccinale anti-HPV completa e omogenea a livello nazionale.

Allegato 1. Il questionario di ricerca

INTRODUZIONE

Buongiorno, l'Istituto di ricerche di mercato DoxaPharma sta conducendo un'indagine tra i Key Opinion Leader sulle tematiche relative all'area dei vaccini in ambito HPV e vorremmo farle alcune domande in merito. Le preciso che ai sensi dell'art. 13 del D. Lgs. n. 196/2003 (Codice Privacy), lei è libero/a di accettare l'intervista. Le garantisco che qualsiasi informazione ci verrà data, verrà trattata in forma strettamente riservata e assolutamente anonima

SCREENING

S1 Dottore Lei conosce prodotti per la vaccinazione contro il papilloma virus umano?

1. Sì
2. No → Ringraziare e chiudere

Questionario

D1 Dottore, iniziamo parlando in generale di Aziende farmaceutiche impegnate nel mercato dei vaccini per il papilloma virus umano. Tra le aziende farmaceutiche CHE OPERANO NEL CAMPO DEI VACCINI per HPV e con cui Lei è in contatto a livello lavorativo, qual è l'Azienda che più delle altre si avvicina all'azienda ideale?

Spontanea NON suggerire-PRECODIFICATA

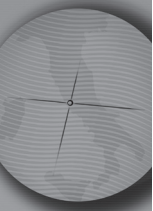
1. Sanofi (Sanofi Pasteur MSD)
2. GSK (Glaxo Smith Kline)
3. Altro (specificare _____)

D2 Mi può spiegare per quale motivo ha citato proprio questa Azienda?

.....

D3. A prescindere dagli aspetti economici legati al momento attuale, qual è il principale problema RELATIVO ALLE VACCINAZIONI per papilloma virus umano che Lei personalmente si trova ad affrontare nella sua Regione?

.....



D4 Quali sono le figure professionali in prima linea nella gestione delle campagne vaccinali contro il papilloma virus umano nella Sua Regione?
.....

D5 Se Lei lavorasse per un'Azienda farmaceutica che opera nell'ambito dei vaccini per HPV, che tipo di aiuto proporrebbe alle diverse figure della sanità regionale per affrontare questo problema?
.....

D6 Dottore, a Suo avviso le campagne vaccinali per papilloma virus umano hanno di per sé un rapporto costo/beneficio positivo (ovvero rispetto ai risultati che danno hanno un costo contenuto) o negativo (ovvero rispetto ai risultati che danno hanno un costo eccessivo)?

1. Rapporto costo/beneficio positivo
2. Rapporto costo/beneficio negativo

(Se a D6 cod.2)

D7 Per quale motivo ha dato questa risposta?
.....

D8 Quali sono i principali vantaggi delle vaccinazioni attualmente disponibili per papilloma virus umano?
.....

D9 E quali sono invece le principali criticità delle vaccinazioni attualmente disponibili per papilloma virus umano?
.....

D10 Pensando ai vaccini attualmente disponibili per il papilloma virus umano, qual è il suo livello di soddisfazione globale? Per rispondere utilizzi una scala a 10 punti dove 1= per nulla soddisfatto e 10= estremamente soddisfatto

Per nulla soddisfatto 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Estremamente soddisfatto

D11 A Suo avviso a qual è il principale target di popolazione che necessita la vaccinazione per papilloma virus umano? E quali altri? Registrare PRIMA CITAZIONE E POI ALTRE CITAZIONI

Spontanea NON suggerire-PRECODIFICATA

1. Ragazze tra i 9 e i 14 anni (con particolare riferimento alle ragazze di 12 anni)
2. Ragazze tra i 15 e i 18 anni
3. Ragazze tra i 19 e 25 anni
4. Ragazze sopra i 25 anni
5. Ragazzi tra i 9 e i 14 anni
6. Ragazzi tra i 15 e i 18 anni
7. Ragazzi tra i 19 e 25 anni
8. Ragazzi sopra i 25 anni

D12 Per quale motivo ha indicato per primo il target (vedi D11)?
.....

PARLIAMO ORA NELLO SPECIFICO DELLE VACCINAZIONI CONTRO IL PAPILOMA VIRUS UMANO EFFETTUATE NELLA SUA REGIONE

D13 Lei è a conoscenza della copertura vaccinale contro il papilloma virus raggiunta nella Sua Regione nella coorte delle dodicenni?

1. Sì → |__|__|__| % indicare percentuale di ragazze dodicenni che si vaccinano contro l'HPV
2. Non so

D14 Quali sono, dal Suo punto di vista GLI ELEMENTI PIÙ IMPORTANTI CHE POTREBBERO FAVORIRE il raggiungimento di una copertura vaccinale completa contro il papilloma virus umano all'interno della sua regione?

.....

D15 E invece quali sono GLI ELEMENTI PIÙ IMPORTANTI CHE IMPEDISCONO il raggiungimento di una copertura vaccinale completa contro il papilloma virus umano all'interno della sua regione?

.....

D16 Quali sono stati i costi sostenuti per il raggiungimento nella sua Regione dell'attuale livello di copertura vaccinale contro il papilloma virus umano?

1. |__|__|__|, |__|__| milioni di Euro

D17 E pensando alla Sua realtà regionale, qual è dal Suo punto di vista la variabile che incide maggiormente sul costo finale di una campagna vaccinale contro il papilloma virus umano?

.....

D18 La Sua Regione ha implementato iniziative/attività in favore delle campagne vaccinali contro il papilloma virus umano? Di quale tipo di iniziative/attività si tratta?

.....

D19 Dottore pensando all'attuale sistema di gare previste per i vaccini contro il papilloma virus umano, quanto pensa sia positivo il fatto che la tipologia di vaccino che verrà poi utilizzata nelle campagne vaccinali della Sua Regione sia scelta in base a criteri legati al prezzo? Per rispondere utilizzi una scala da 1 a 10, dove 1= per nulla positivo e 10= estremamente positivo.

Per nulla positivo 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Estremamente positivo

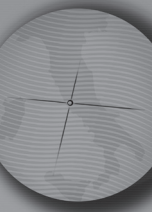
DOTTORE IMMAGINI ORA UNO SCENARIO IN CUI SUL MERCATO SIA DISPONIBILE UN VACCINO CONTRO IL PAPILOMA VIRUS UMANO CHE, A DIFFERENZA DEI PRODOTTI ATTUALMENTE FRUIBILI MA A PARITÀ DI EFFICACIA, PREVEDA, PER LA VACCINAZIONE DELLE RAGAZZE DI 12 ANNI, UNA SOMMINISTRAZIONE IN 2 DOSI RISPETTO ALLE ATTUALI 3, DI CUI UNA AL TEMPO 0 E LA SECONDA A 6 MESI DI DISTANZA.

D20 Quale sarebbe il suo livello di interesse per una proposta di questo tipo? Per rispondere utilizzi una scala da 1 a 10 dove 1= per nulla interessante e 10= estremamente interessante.

Per nulla interessante 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Estremamente interessante

D21 Secondo Lei quali sarebbero i PRINCIPALI VANTAGGI di un vaccino in una formulazione in 2 DOSI? La prego di pensare a tutte le implicazioni che la versione in 2 dosi potrebbe avere nello scenario dei prodotti vaccinali.

.....



D22 E quali potrebbero essere invece i **PRINCIPALI SVANTAGGI** di un vaccino in una formulazione in 2 DOSI? La prego anche in questo caso di pensare a tutte le implicazioni che la versione in 2 dosi potrebbe avere nello scenario dei prodotti vaccinali.

.....

D23 E in particolare a Suo avviso, **DAL PUNTO DI VISTA DEI COSTI**, quale grado di risparmio economico potrebbe portare alla sua Regione un vaccino contro il papilloma virus in una formulazione in 2 DOSI? Per rispondere utilizzi una scala a 10 punti dove 1= risparmio nullo e 10= risparmio massimo.

Risparmio nullo 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Risparmio massimo

D24 E invece nella sua Regione, **DA UN PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO**, quale grado di risparmio potrebbe portare un vaccino contro il papilloma virus in una formulazione in 2 DOSI? Per rispondere utilizzi una scala a 10 punti dove 1= risparmio nullo e 10= risparmio massimo.

Risparmio nullo 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Risparmio massimo

D25 In sintesi, pensando alla Sua realtà regionale, un vaccino contro il papilloma virus in una formulazione in 2 DOSI **PORTEREBBE A UN MAGGIOR RISPARMIO IN TERMINI ECONOMICI O A UN MAGGIOR RISPARMIO IN TERMINI ORGANIZZATIVI**? Per rispondere le proponiamo un continuum su una scala a 10 punti dove 1=risparmio economico e 10= risparmio organizzativo. Con i punteggi intermedi può graduare la Sua risposta.

Risparmio economico 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Risparmio organizzativo

D26 Per quale motivo ha dato questa risposta?

.....

D27 Vorremmo ora capire quali valori sarebbe propenso ad associare ad un vaccino contro papilloma virus umano in 2 DOSI piuttosto che a un vaccino per papilloma virus umano in 3 DOSI. Vorrei mi indicasse, dal Suo punto di vista e pensando al Suo ambito regionale, quale tra le due tipologie di vaccini si avvicina maggiormente alle caratteristiche che le proporrò. Per rispondere utilizzi una scala da 1 a 10 dove 1= Vaccino in 2 DOSI e 10= vaccino in 3 DOSI.

SEMPLICITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Vaccino in 2 DOSI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Vaccino in 3 DOSI

MIGLIORE COMPLIANCE

Vaccino in 2 DOSI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Vaccino in 3 DOSI

QUALITÀ DELLA VITA DELLE RAGAZZE SOTTOPOSTE A VACCINAZIONE

Vaccino in 2 DOSI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Vaccino in 3 DOSI

VANTAGGIO ECONOMICO

Vaccino in 2 DOSI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Vaccino in 3 DOSI

ACCETTABILITÀ DA PARTE DELLE RAGAZZE SOTTOPOSTE A VACCINAZIONE

Vaccino in 2 DOSI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Vaccino in 3 DOSI

COPERTURA VACCINALE

Vaccino in 2 DOSI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Vaccino in 3 DOSI

VANTAGGI ORGANIZZATIVI

Vaccino in 2 DOSI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Vaccino in 3 DOSI

D28 E quindi, pensando a tutti i vantaggi e/o svantaggi che ritiene potrebbero derivare da un vaccino per papilloma virus in 2 DOSI e a tutti i vantaggi e/o svantaggi che attualmente attribuisce ai vaccini nella versione in 3 somministrazioni, quale tra i due potrebbe preferire? Per rispondere vorremmo si posizionasse su un continuum da 1 a 10 dove 1= Vaccino in 2 DOSI e 10=Vaccino in 3 DOSI

Vaccino in 2 DOSI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Vaccino in 3 DOSI

D29 Dottore immaginando di avere nella Sua Regione un risparmio economico derivato dall'utilizzo di un vaccino in una formulazione in 2 DOSI, dove/come reinvestirebbe questa disponibilità economica?

1. Campagne educazionali
2. Miglioramento della copertura vaccinale
3. Altro (specificare _____)

D30 E invece pensando al possibile risparmio organizzativo portato dall'utilizzo di un vaccino in una formulazione in 2 DOSI nella Sua regione, dove/come redistribuirebbe le "forze" risparmiate?
.....
.....

CONTINUI A IMMAGINARE UNO SCENARIO IN CUI SIA DISPONIBILE UN VACCINO CONTRO IL PAPILOMA VIRUS UMANO IN UNA FORMULAZIONE IN DUE DOSI, INDICATO PER LA VACCINAZIONE DELLE RAGAZZE DI 12 ANNI E CON PARI EFFICACIA RISPETTO AI VACCINI IN 3 DOSI.

LE CHIEDIAMO ORA DI CONCENTRARSI SULLE MODALITÀ CON CUI VENGONO ATTUALMENTE SVOLTE LE GARE PER LE CAMPAGNE VACCINALI CONTRO IL PAPILOMA VIRUS UMANO NELL'AMBITO DELLA SUA REGIONE.

D31 In questo scenario a suo avviso nella Sua Regione sarebbe applicabile un sistema di gare basato sul prezzo a ciclo del vaccino e non sul prezzo a dose, come avviene oggi?

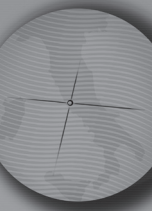
1. Si
2. No

D32 Per quale motivo ha dato questa risposta?
.....

D33 E in particolare quanto sarebbe auspicabile dal Suo punto di vista l'applicazione nella Sua Regione, in presenza di un vaccino contro l'HPV in 2 DOSI, di un sistema di gare sul modello prezzo a ciclo? Per rispondere utilizzi una scala a 10 punti, dove 1= per nulla auspicabile e 10=estremamente auspicabile.

Per nulla auspicabile 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Estremamente auspicabile

D34 Quali sarebbero Secondo Lei le principali conseguenze di un sistema di gare di questo tipo?
.....



D35 E in particolare, se fosse disponibile un vaccino contro il papilloma virus in una formulazione in 2 Dosi, Secondo Lei, nella Sua regione verrebbe modificato il sistema di gara per permettere l'inserimento della versione in 2 dosi?

1. Si
2. No

D36 Per quale motivo ha dato questa risposta?

.....

INFINE DOTTORE PARLIAMO DEI SERVIZI CHE LE AZIENDE FARMACEUTICHE OPERANTI NELL'AMBITO DEI VACCINI CONTRO IL PAPILOMA VIRUS UMANO OFFRONO O POTREBBERO OFFRIRE NELL'AMBITO DELLA SUA REGIONE.

D37 Le proponiamo di seguito una serie di servizi e iniziative che le Aziende farmaceutiche che operano in ambito vaccini per papilloma virus offrono o potrebbero offrirle. Vorremmo che valutasse l'importanza di ciascuno dei seguenti servizi/iniziative in ambito vaccinale per HPV. Per esprimere la Sua opinione utilizzi una scala da 1 a 10 dove 1=per nulla importante e 10=assolutamente importante. Con i punteggi intermedi può graduare la Sua risposta.

RUOTARE PRESENTAZIONE ITEM

		IMPORTANZA VOTI 1-10
1	Fornisce supporto informativo/educazionale alla popolazione sull'utilità dei vaccini per HPV	
2	Pubblica e diffonde dati epidemiologici presenti e futuri	
3	Pubblica e diffonde dati concreti di analisi costi/benefici delle campagne vaccinali per papilloma virus	
4	Effettua campagne di sensibilizzazione presso i Medici di Medicina Generale	
5	Effettua campagne di sensibilizzazione presso i Ginecologi	
6	Effettua campagne di sensibilizzazione presso i Pediatri	
7	Effettua campagne di sensibilizzazione presso i Medici Igienisti	

D38 Lei è a conoscenza del progetto "CALL CENTER/PREVENIRE INSIEME" ?

1. Si
2. No

Il Progetto "CALL CENTER/PREVENIRE INSIEME" nasce per favorire programmi di adesione alla vaccinazione per papilloma virus umano nelle Regioni e nelle ASL che non raggiungono obiettivi soddisfacenti nella copertura vaccinale, in base a quanto indicato nel Piano Nazionale Vaccini. Grazie a questo servizio si possono ottenere informazioni in grado di favorire l'analisi e la risoluzione della mancata adesione alla vaccinazione delle coorti bersaglio della chiamata attiva. (Se a D38 cod.1)D39 Sa chi si occupa di fornire questo servizio?

1. Si → Specificare _____
2. No

D40 Quanto ritiene utile questo tipo di servizio? Per rispondere utilizzi una scala da 1 a 10 dove 1=per nulla utile e 10= estremamente utile

Per nulla interessante 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Estremamente interessante

D41 Per quale motivo ha dato questa risposta?

.....

D42 Conosce altri servizi disponibili di questa tipologia?

1. Si
2. No

D43 E di quali altri servizi invece ci sarebbe bisogno a Suo avviso in ambito vaccinazioni contro il papilloma virus umano?

.....

D43 Dottore, una versione del vaccino contro il papilloma virus umano IN 2 DOSI potrebbe essere lanciata sul mercato da GSK? A fronte di questa informazione ha qualcosa da aggiungere a quanto raccolto nel corso dell'intervista?

.....

DATI ANAGRAFICI

A1 - Et 

--	--	--

A2 - Sesso

1. Uomo
2. Donna

A3 - Regione di appartenenza

Piemonte	1	Lazio	11
Valle d'Aosta	2	Umbria	12
Lombardia	3	Abruzzo	13
Liguria	4	Molise	14
Friuli V. G.	5	Campania	15
Trentino A.A.	6	Puglia	16
Veneto	7	Basilicata	17
Emilia Romagna	8	Calabria	18
Toscana	9	Sicilia	19
Marche	10	Sardegna	20

A4 - Ruolo professionale

.....

L'intervista   terminata, la ringrazio per la gentile collaborazione



LO SCREENING DEL TUMORE DELLA CERVICE UTERINA IN ITALIA DAL 2007 AD OGGI

Chiara Cadeddu, Emanuela Lovato, Anna Maria Ferriero, Maria Lucia Specchia

Le misure di prevenzione primaria nei confronti delle lesioni pre-cancerose HPV correlate sono rappresentate principalmente dalla vaccinazione, disponibile in Italia dal 2006 ed effettuabile preferibilmente in età adolescenziale, quando la malattia non è ancora insorta. Se la malattia è invece già presente, è comunque disponibile un importante strumento di prevenzione secondaria, rappresentato dallo screening. Lo scopo di quest'ultimo è quello di individuare il tumore in uno stadio molto precoce, in modo che sia possibile trattarlo in maniera efficace e ottenere di conseguenza un maggior numero di guarigioni e una riduzione del tasso di mortalità.

Al tempo stesso, il panorama dello screening è in via di cambiamento: nuove tecnologie, come l'HPV-DNA Test, aprono infatti a innovative opportunità e modalità di effettuazione. Inoltre, la riduzione attesa delle lesioni cervicali nelle donne vaccinate potrà portare nel tempo a una modificazione strutturale di questi programmi.

Nell'attesa di osservare tali cambiamenti, verranno descritti di seguito la situazione dei programmi di screening in Italia e i relativi dati riferiti al periodo 2007-2012 e, in conclusione, verrà presentata un'analisi critica dal punto di vista decisionale sull'introduzione del HPV-DNA test come screening di elezione.

LO SCREENING CERVICALE: OBIETTIVI E MODALITÀ ORGANIZZATIVE CON ATTUAZIONE DEL PROGRAMMA

Lo screening per il tumore della cervice uterina (CCU) è stato raccomandato fin dal 1996 dalle linee guida nazionali sotto forma di programmi organizzati basati su un invito

attivo da parte delle ASL e su un'offerta di un percorso di approfondimento assistenziale e terapeutico definito e gratuito [1,2], al fine di individuare la malattia in fase asintomatica, quando è più probabile che questa sia in fase pre-invasiva o all'inizio della fase invasiva. Lo screening consiste in un esame citologico cervico-vaginale o test di Papanicolau (Pap-test), la cui esecuzione si raccomanda ogni tre anni nella popolazione femminile di età compresa tra 25 e 64 anni [3]. Come previsto dalle linee guida europee, è auspicabile che almeno l'85% della popolazione target rispetti tale periodicità affinché il programma risulti efficace [3]. Lo screening cervicale è quindi uno strumento in grado di ridurre sia la mortalità per CCU, favorendone la diagnosi in una fase in cui il trattamento può essere efficace, sia l'incidenza della neoplasia invasiva, attraverso il trattamento delle forme pre-neoplastiche [3].

Secondo alcuni dati dello European Journal of Cancer, in Italia nel 1997 solo il 13% delle donne di età compresa tra 25 e 64 anni rientrava nei programmi di screening organizzati, mentre nel 2007 questa quota è salita al 72% [4].

L'attività di screening dal 2006 a oggi ha mantenuto un'importante diffusione, contribuendo a determinare cambiamenti nell'epidemiologia del tumore interessato dal programma. Osservando la situazione negli anni con maggiore dettaglio, si può notare come ci sia stata una crescita lenta ma costante delle adesioni. Secondo i dati raccolti dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) [5], rispetto al triennio 2006-2008, nel triennio 2009-2011 si è avuto un aumento sia degli inviti che dell'adesione. Inoltre, l'adesione all'invito è risultata superiore per le donne sopra i 45 anni di età e in diminuzione dal Nord al Centro al Sud (Tabelle 1, 2, 3).

TABELLA 1

RISULTATI PRINCIPALI NEI TRIENNI 2006-2008 E 2009-2011 E NELL'ANNO 2012 [5]

Anno attività	2006-2008	2009-2011	2012
Numero di donne che hanno fatto screening	4.303.218	4.523.802	1.686.501
Proporzione di donne che hanno aderito all'invito	39%	40%	41%
Lesioni con istologia CIN2+ individuate	11.486	13.419	

TABELLA 2

ADESIONE ALL'INVITO AL PAP-TEST PER FASCIA DI ETÀ [5]

Fasce d'età	<25-34	35-44	45-54	55->65	Totale
2006-2008	36%	41%	43%	44%	41%
2009-2011	36%	41%	43%	43%	41%
2012	37%	42%	43%	41%	41%

TABELLA 3

PRINCIPALI INDICATORI PER AREA GEOGRAFICA [5]

Area	Nord		Centro		Sud e Isole	
	2006-08	2009-11	2006-08	2009-11	2006-08	2009-11
Proporzione di donne che hanno aderito all'invito	47%	49%	39%	38%	27%	28%

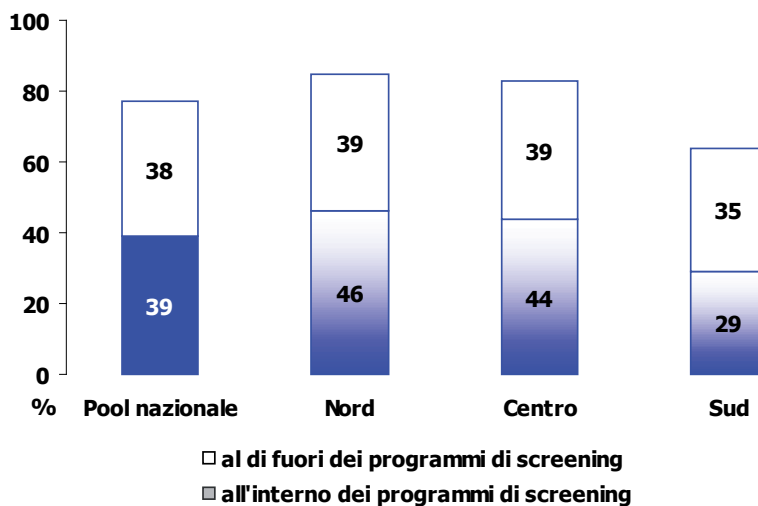
Anche la sorveglianza Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), avviata nel 2006 dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) con l'obiettivo di effettuare un monitoraggio a 360 gradi sullo stato di salute della popolazione adulta italiana, si occupa del monitoraggio dello screening cervicale, raccogliendo i dati relativi attraverso indagini campionarie periodiche [6].

Sulla base dei dati Passi 2009-2012, in Italia nel triennio 2010-2012 circa tre donne 25-64enni su quattro (75%) riferiscono di aver effettuato lo screening cervicale (Pap-test o HPV-DNA test) nel corso dei tre anni precedenti l'intervista,

secondo quanto raccomandato dalle linee guida [6]. Per quanto riguarda la ripartizione tra programmi organizzati dalle ASL e iniziativa spontanea, a livello nazionale la popolazione target che aderisce allo screening cervicale si ripartisce equamente tra le due opzioni (38% vs. 39%, rispettivamente). Tuttavia, nelle Regioni del Centro-Nord la quota di donne che si sottopone a screening cervicale in ambito di programmi organizzati è maggiore della quota di donne che lo fa su iniziativa spontanea (44-46% vs. 39%), mentre il contrario accade nelle Regioni meridionali (29% dentro programmi organizzati vs. 35% al di fuori di programmi organizzati) (Figura 1) [5].

FIGURA 1

COPERTURA AL TEST PREVENTIVO NEGLI ULTIMI 3 ANNI IN DONNE 25-64ENNI.
FONTE: PASSI 2010-12 (N=43.118) [5]



La distribuzione geografica della copertura dello screening cervicale disegna un gradiente geografico a svantaggio delle Regioni meridionali: la percentuale di donne che effettua lo screening cervicale a scopo preventivo è pari all'84% fra le residenti nel Nord Italia (nella P.A. di Bolzano raggiunge il 90%), all'83% al Centro ed ancor più bassa nel Sud e nelle Isole, dove coinvolge solo il 62% della popolazione target (la percentuale più bassa si registra in Calabria con il 56%) (Figura 2) [5].

Relativamente ai confronti temporali, considerando solo le ASL che hanno partecipato alla sorveglianza per l'intero periodo 2008-2011, la sorveglianza PASSI ha rilevato che la quota delle donne che ha eseguito lo screening secondo le linee guida ha avuto un incremento significativo tra il 2009-2010 ed è rimasta stabile tra il 2010 e il 2011, come mostrato in Tabella 4 [6].

Osservando i trend mensili di screening per la neoplasia cervicale nel periodo 2008-2012 a livello di pool di ASL omogeneo, la sorveglianza Passi ha registrato una variazione significativa nella prevalenza delle donne che hanno effettuato un test di screening per la neoplasia cervicale, secondo i tempi raccomandati, su tutto il pool nazionale. L'incremento statisticamente significativo osservato sia nel Nord che nel Centro Italia, non raggiunge la significatività statistica nelle ASL del Sud (Figura 3) [6].

Vari interventi sono stati proposti a livello

nazionale ed internazionale per risolvere il problema della scarsa partecipazione ai programmi di screening [7]:

- interventi rivolti alla popolazione target,
- interventi in grado di rendere più accettabile o più semplice il test di screening,
- interventi rivolti agli operatori sanitari,
- interventi diretti all'organizzazione del servizio sanitario.

I primi consistono in inviti e solleciti a soggetti già invitati e non rispondenti (tramite lettera o chiamate telefoniche), o alla popolazione, mediante educazione sanitaria e campagne informative su mass-media o attraverso contatto diretto tramite gli operatori sanitari (medici, altri). A tal proposito dalla revisione di Giorgi Rossi e colleghi, è stato riscontrato che i più efficaci sono stati il sollecito postale (soprattutto se firmato dal medico di medicina generale - MMG) o telefonico, oltre agli interventi educativi individuali e a quelli di reminder al MMG per le non rispondenti allo screening [7]. Inoltre, i risultati degli studi mostrano un'adesione significativamente maggiore per l'invito con appuntamento prefissato rispetto all'invito aperto con richiesta di fissare un appuntamento e per gli inviti che indicano che il prelevatore per lo screening cervicale sarà una donna [7]. Infine, l'organizzazione sanitaria dovrebbe garantire la rimozione di barriere finanziarie

FIGURA 2

COPERTURA AL TEST PREVENTIVO NEGLI ULTIMI 3 ANNI PER DONNE 25-64ENNI (%)
 FONTE: PASSI 2010-12 (N=43.118) [5]

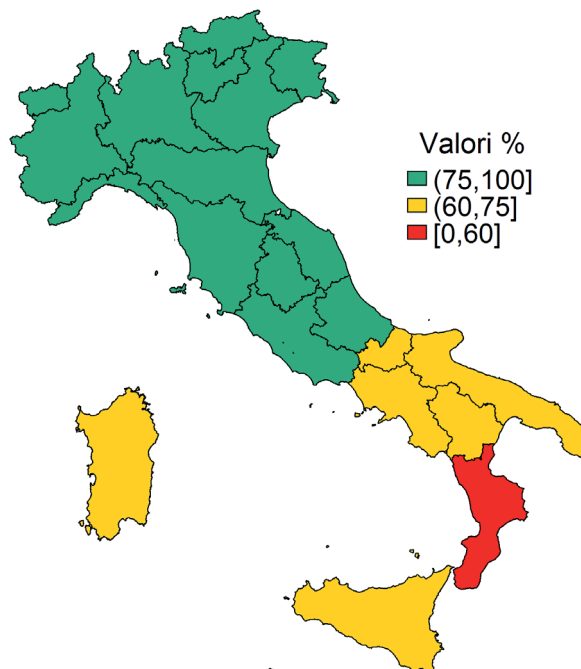


TABELLA 4

TEST DI SCREENING PER NEOPLASIA CERVICALE NEGLI ULTIMI TRE ANNI - DONNE 25-64ENNI [6]

	2008	2009	2010	2011
Test di screening per neoplasia cervicale negli ultimi tre anni - Donne 25-64enni (% con IC95%)	75,5 (74,6-76,4)	74,0 (73,0-74,9)	77,5 (76,6-78,4)	77,6 (76,7-78,5)

ed economiche, la diffusione dei provider e un'adeguata modalità di offerta. In quest'ambito sono stati individuati quattro principali conseguenze sull'organizzazione del servizio sanitario [7]:

- l'aumento indiscriminato dell'uso opportunistico dei test (avendo a disposizione in qualunque momento il test con la possibilità di autoeseguirlo, c'è il rischio che le donne lo possano effettuare anche senza una reale necessità);
- problemi logistici e informatici legati all'uso di provider diffusi e più prossimi al cittadino mediante l'informatizzazione dello screening (es. possibilità di autoinvio da casa e invio dati via internet), che porterebbe

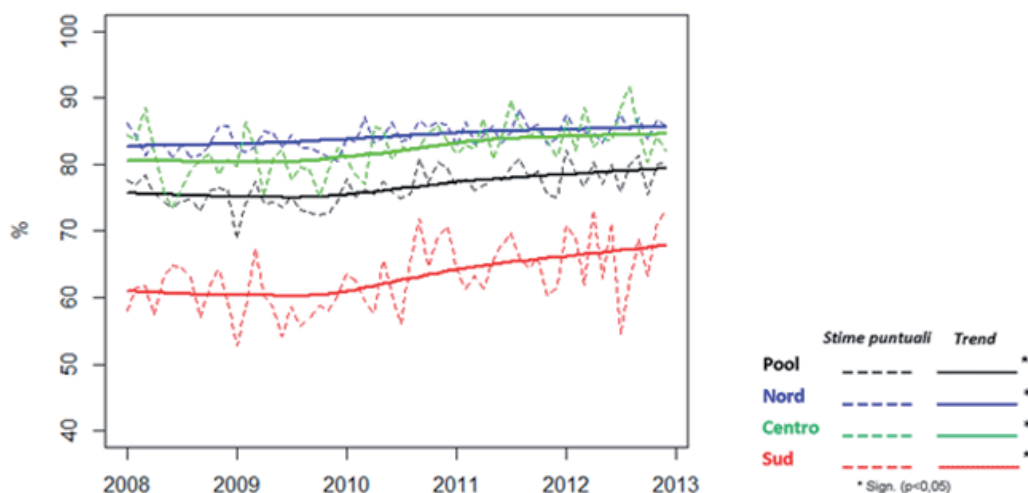
con sé eventuali problemi legati al funzionamento dei sistemi informatici, maggiore impatto sul carico di lavoro dei servizi e un conseguente aumento dei tempi d'attesa;

- la diminuzione del carico di lavoro per i servizi di accettazione in seguito all'invio postale di eventuali dispositivi di autoprelievo.

Considerando invece il coinvolgimento attivo del MMG, le principali difficoltà riguardano la contrattualizzazione e, se basato sulla partecipazione volontaria, la bassa adesione, mentre l'utilizzo della firma digitalizzata sulle lettere d'invito è già stato adottato con successo in molti programmi [7].

FIGURA 3

TREND DEL TEST DI SCREENING PER LA NEOPLASIA CERVICALE [6]



L'INTRODUZIONE DELL'HPV-DNA TEST COME SCREENING DI ELEZIONE POTRÀ ESSERE UNA STRATEGIA ADOTTABILE DAL DECISORE PUBBLICO?

Grazie alla ormai consolidata evidenza sulla relazione causale tra CCU e infezione persistente da HPV ad alto rischio oncogeno (HR-HPV), i test molecolari per la ricerca di quest'ultimo stanno trovando applicazione nella pratica clinica, sia come test di screening primario del CCU, sia nella gestione della paziente con Pap-test anormale, sia nel follow-up della paziente trattata per neoplasia cervicale [8-11].

Nella diagnostica di routine si usano correntemente due tipologie di HPV-DNA Test, validati in trial di ampie dimensioni [11,12]:

- test di ibridazione basati sull'amplificazione del segnale usato per la rilevazione semiquantitativa della presenza del DNA di HPV ad alto rischio, come il test *Hybrid Capture*® II (HC2, Diogene);
- test basati sull'amplificazione del target mediante polymerase chain reaction (PCR), grazie all'impiego di *primers consensus* che riconoscono una regione conservata del gene L1 dell'open reading frame di HPV.

L'alta sensibilità dell'HPV-DNA Test per lo screening del CCU è stata riportata in diversi studi: l'HPV-DNA Test, eseguito unitamente al Pap-test, sta diventando lo standard - come riportato

nelle linee guida delle principali organizzazioni mediche - come "trriage test" per stratificare il rischio, in donne con diagnosi citologica tradizionale di ASC-US (cellule squamose atipiche di significato non determinato), nel follow-up di donne con CIN1 (neoplasia intraepiteliale cervicale lieve) o con colposcopia negativa in precedente diagnosi citologica di ASC-US, ASC-H (lesione intraepiteliale squamosa di alto grado), LSIL (lesione intraepiteliale squamosa di basso grado), nel follow-up dopo trattamento per CIN2 e CIN3; più dibattuto risulta invece l'utilizzo nel follow-up delle lesioni LSIL [13-20].

L'approccio all'HPV-DNA Test come test di screening primario, resta comunque attualmente disomogeneo. Secondo l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [14], il test per la ricerca dell'HPV-DNA nello screening primario trova applicazione a completamento della citologia in donne di età superiore a 30 anni. Situazione analoga è stata riconosciuta anche dall'American Cancer Society (ACS), secondo cui tale test può essere utilizzato in combinazione (ma non in sostituzione) con il Pap-test per lo screening del carcinoma cervicale [15]. Nel nostro Paese la Società Italiana di Virologia (SIV) ha sottolineato come l'HPV-DNA Test, usato da solo nei programmi di screening del CCU, sia più sensibile rispetto alla citologia nell'identificare il CIN2+ e come tale test possa essere usato, in alternativa all'esame citologico, nei protocolli di screening del CCU, per la sua

elevata sensibilità e specificità nell'identificare le lesioni CIN2+ (raccomandazioni di grado IA) [11]. Per quanto concerne l'utilizzo dell'HPV-DNA Test come test primario di screening per il CCU, recentemente è stato pubblicato in Italia, da Ronco et al., uno specifico rapporto di Health Technology Assessment (HTA) con lo scopo di valutare l'efficacia dell'HPV-DNA Test, con particolare attenzione alle migliori politiche di screening e condizioni di utilizzo dell'HPV-DNA Test rispetto allo screening citologico, nonché ad aspetti costo-economici, di fattibilità e di impatto sull'organizzazione dei servizi in Italia [12]. Il documento italiano di HTA recentemente pubblicato considera quindi raccomandabile il test HPV per lo screening primario, a condizione che vengano applicati protocolli appropriati, anche al fine di contenere un aumento di colposcopie e trattamenti non necessari. In particolare, ne sottolinea l'utilizzo non prima dei 30-35 anni (al di sotto di tale fascia resta raccomandato lo screening citologico), inoltre le donne positive al test HPV non devono essere inviate direttamente a colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di triage (Pap-test) [12].

Lo stesso rapporto sottolinea la necessità di centralizzare tali test in un numero limitato di laboratori di riferimento a garanzia di maggiore qualità e minori costi, oltre che a scopo di monitoraggio. Lo screening con il test HPV infatti implica problemi organizzativi legati alla necessità di triage, alla complessità dei protocolli ed alla riconversione delle attività di lettura della citologia [12]. Per quanto riguarda i costi complessivi dello screening basato sul test HPV, il rapporto di HTA di Ronco et al. dimostra che i costi per i singoli round di screening con test HPV sono superiori a quelli con citologia. Tuttavia, andando a considerare i costi totali dello screening (per donna), emerge che i costi con screening HPV appaiono inferiori del 22% rispetto allo screening con Pap test (284 euro vs. 366 euro). Includendo i trattamenti delle CIN di alto grado, si otterrebbe un costo complessivo per lo screening di donne tra i 34 e i 64 anni di 338 euro con il test HPV e di 423 euro con l'utilizzo del Pap-test. Pertanto i costi complessivi dello screening basato sul test HPV ogni 5 anni sono risultati inferiori a quelli di uno screening citologico convenzionale ogni 3 anni, mentre al contrario le stime mostrano un aumento dei costi del 10% qualora il test HPV fosse effettuato con un intervallo di screening di 3 anni [12]. Il requisito fondamentale per introdurre programmi di screening basati sul test HPV come

test primario è quindi l'applicazione di protocolli di screening appropriati, in quanto protocolli di screening inadeguati potrebbero causare aumenti considerevoli degli effetti indesiderati e dei costi rispetto allo screening citologico.

L'ONS propone l'allungamento del periodo tra due round di screening a cinque anni, l'impiego di un sistema di triage dopo test HPV positivo e l'uso dell'HPV test solo dopo i 30-35 anni, ribadendo come requisito fondamentale per introdurre programmi di screening con HPV-DNA Test, la capacità di garantire l'applicazione di protocolli di screening appropriati, al fine di ridurre effetti indesiderati e costi. Inoltre, per garantire la sicurezza del processo di transizione dal Pap-test tradizionale all'HPV-DNA Test, l'ONS ritiene necessario che le attività di screening organizzato con HPV siano strettamente monitorate e che venga costituito un coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio stesso [21-23].

Un esempio di come l'approccio allo screening del CCU stia cambiando proprio sulla base dei risultati di tali studi, è rappresentato dalle recenti esperienze di alcune Regioni Italiane che hanno deliberato e stanno pianificando il passaggio dalla citologia all'HPV-DNA come test primario di screening per il CCU. I programmi di screening interessati da tale cambiamento costituiscono una preziosa fonte di informazioni per il progredire della ricerca e per la definizione di linee guida che rispondano agli interrogativi che non avrebbero potuto essere esauriti dai progetti pilota.

Tra i vari progetti è da citare il Progetto MIDDIR, coordinato da Age.Na.S, e finanziato dal Ministero della Salute [24]. Specificatamente per quanto concerne il "Programma di screening, in particolare il test HPV nello screening primario", gli ultimi dati disponibili riportano che al 31/12/2013 le Regioni Basilicata, Emilia-Romagna, Liguria, Piemonte, Toscana, Veneto e Provincia Autonoma di Trento, hanno applicato il protocollo del Report HTA di Ronco et al., con citologia come triage delle donne HPV positive. La fascia d'età per il test HPV è 30-64 anni in 3 regioni, 34-64 anni in 2 regioni e 35-64 anni in 2 regioni [25].

Come sottolineato in diversi documenti, le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione. È quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Tali modifiche potranno derivare anche

dai risultati di validazione di nuovi ulteriori test. Si prevede inoltre, per il futuro, la necessità di stabilire specifiche raccomandazioni per quelle donne che arriveranno allo screening già vaccinate per HPV in età adolescenziale, e per le quali l'efficacia dello screening con HPV-DNA Test potrà cambiare [12,21-23].

Il successo del nuovo screening con HPV-DNA Test e l'effettiva possibilità di essere esteso in tutte le fasce di età (quindi a partire dai 24 anni) dipende in maniera evidente dai livelli di copertura vaccinale raggiunti, dal momento che una quota troppo elevata di donne non vaccinate sarebbe causa di inefficienza del programma stesso. In questa logica appaiono ineludibili programmi di promozione e sensibilizzazione, nonché la disponibilità di registri vaccinali adeguati; infatti la presenza di una popolazione non vaccinata o

con notizie incomplete sull'anamnesi vaccinale, rischia di mantenere un doppio percorso nei programmi di screening con difficoltà anche di tipo organizzativo.

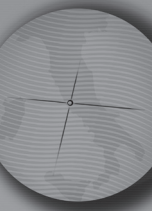
La prevenzione primaria (vaccinazione) e secondaria (screening) sono un unico processo che interviene a partire dalla stessa premessa scientifica, su fasi diverse della storia naturale di questo tumore. Questa unitarietà dell'intervento deve essere valorizzata negli aspetti sia comunicativi che organizzativi. Inoltre, il superamento del Pap-test (che ha segnato la "cultura" degli screening) e la prospettiva di intervalli di almeno 5 anni (lungi rispetto alle "abitudini consolidate" di ripetizione dei controlli) richiedono interventi forti a sostegno del nuovo scenario sia nelle donne che nelle diverse specialità coinvolte (MMG, ginecologi, etc.).

Bibliografia

- [1] Commissione Oncologica Nazionale. Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervico-carcinoma uterino. In: "Linee guida elaborate dalla Commissione Oncologica Nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata 'Prevenzione e cura delle malattie oncologiche, concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia". Supplemento Ordinario, Gazzetta Ufficiale n.127,1.6.1996.
- [2] Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Provvedimento 8 marzo 2001. Accordo tra il Ministro della Sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle linee guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia. Gazzetta Ufficiale, 2.5.2001.
- [3] Ministero della Salute. Screening Oncologici - Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Disponibile online: http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/publicazioni/Screening_oncologici.pdf (Ultimo accesso: 23 giugno 2014).
- [4] Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2649-58.
- [5] Osservatorio Nazionale Screening. I programmi di screening in Italia 2014. Disponibile online: http://www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/Screening_2014_web.pdf (Ultimo accesso: 14/11/2014).
- [6] EpiCentro - CNESPS. Sorveglianza Passi. Disponibile online: <http://www.epicentro.iss.it/passi/infoPassi/infoGen.asp> (Ultimo accesso: 13/08/2013).
- [7] Giorgi Rossi P, Camilloni L, Cogo C, et al. Health Technology Assessment – Metodi per aumentare la partecipazione ai programmi di screening oncologici. *Epidemiologia & Prevenzione* 2012;1(Suppl.1).
- [8] Arbyn M., Anttila A, Jordan J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *Annals of Oncology* 2010;21:448-458.
- [9] Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. Disponibile online al sito: http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_hpv.pdf (Ultimo accesso: 24/07/2013).
- [10] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 90. Lyon, IARC, 2007.
- [11] Linee Guida della Società Italiana di Virologia (SIV) sulle strategie di prevenzione primaria e secondaria delle neoplasie della cervice uterina dopo l'introduzione del Vaccino anti-HPV. Disponibile online al sito: http://www.siv-virologia.it/files/linee_guida/HPV_Linee%20Guida_SIV.pdf (ultimo accesso: 24/07/2013).

- [12] Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. Health technology assessment. Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. *Epidemiol Prev* 2012;36(3-4) Suppl. 1: e1-72.
- [13] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Ca Cancer J Clin* 2012;62:147-172.
- [14] ACOG Practice Bulletin. Cervical Cytology Screening. Clinical Management Guidelines For Obstetrician-Gynecologists 2009;109.
- [15] American Cancer Society. Cervical Cancer: Prevention and Early Detection. Disponibile online al sito: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003167-pdf.pdf> (Ultimo accesso: 24/07/2013).
- [16] GISCI, documento di consenso "Utilizzo del test HPV nel triage delle diagnosi citologiche". In: http://www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_gisci_hpvr.pdf Ultimo aggiornamento: giugno 2007.
- [17] Magnani C, Gillio Tos A, De Marco L, et al. Results and cost evaluation of triage with high risk HPV test in cervical cancer screening. A pilot study in Piedmont (North-West Italy). *Epidemiol Prev*. 2012;36(2):88-94.
- [18] Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946-949.
- [19] Ronco G, Cuzick J, Segnan N et al. HPV triage for Low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007;43:476-480.
- [20] Association of Reproductive Health Professionals (ARHP) - Managing HPV: A New Era in Patient Care Screening for HPV-Related Cancer: HPV DNA Testing, June 2009. Disponibile online al sito: <https://www.arhp.org/publications-and-resources/clinical-proceedings/Managing-HPV/DNA-Testing> (Ultimo accesso: 20/11/2013).
- [21] Osservatorio Nazionale Screening - Decimo Rapporto. *Epidemiol Prev* 2012;36(6). Suppl.1: 1-96.
- [22] Osservatorio Nazionale Screening - Dieci anni di programmi di screening in Italia. Disponibile online al sito: http://www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/Brochure_10anni.pdf (Ultimo accesso: 30/07/2013).
- [23] Ministero della Salute. Piano nazionale della prevenzione 2010-2012 - Azione centrale prioritaria concernente la definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio. Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. Disponibile online al sito: <http://www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf> (Ultimo accesso: 30/07/2013).
- [24] MIDDIR - Methods for investments/disinvestments and distribution of health technologies in Italian Regions. Disponibile online al sito: <http://www.agenas.it/innovazione-hta-e-dispositivi-medici/methods-for-investments-disinvestments-and-distribution-of-health-technologies-in-italian-regions> (Ultimo accesso: 16/11/2014).
- [25] CPO Piemonte - Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte. MIDDIR - Metodi per l'investimento/disinvestimento e la distribuzione di tecnologie sanitarie nelle Regioni Italiane. Ramo "Conversione al test HPV come test primario nello screening del cervicocarcinoma". Disponibile online: <http://www.cpo.it/it/chi-siamo/progetti/show/2312/> (Ultimo accesso: 16/11/2014).

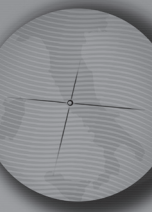




QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

**ASPETTI ORGANIZZATIVI E STRUMENTI
PER MIGLIORARE L'ADESIONE
ALLA VACCINAZIONE**



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

ASPETTI ORGANIZZATIVI LEGATI ALLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Chiara Cadeddu, Emanuela Lovato

ORGANIZZAZIONE DELL'OFFERTA VACCINALE

In base a quanto già discusso nelle altre sezioni del presente report appare evidente come, oltre alla grande eterogeneità nell'offerta della vaccinazione anti-HPV, si sia ancora lontani dal raggiungimento degli obiettivi prefissati in termini di copertura vaccinale, sebbene l'Italia sia stato di fatto il primo Paese europeo a lanciare la campagna anti-HPV con una vaccinazione universale. I bassi tassi di copertura vaccinale potrebbero essere dovuti a una certa inerzia nell'offerta così come nell'informazione. Inoltre, considerando che la campagna di vaccinazione non è stata avviata contemporaneamente in tutte le Regioni, potrebbe essere necessario un tempo di osservazione più lungo per valutare con maggiore affidabilità lo stato di avanzamento nel raggiungimento dell'obiettivo di copertura [1].

In virtù dei bassi tassi di copertura finora raggiunti dalla maggior parte delle Regioni, appare evidente la necessità di ripensare o riadattare una strategia globale contro il tumore della cervice, che è il vero obiettivo di salute. Come osservato infatti da Castiglia, è più corretto parlare di "strategie contro il tumore della cervice uterina" piuttosto che di "strategie vaccinali", in quanto è fondamentale strutturare un piano a lungo termine teso ad un obiettivo (in questo caso il carcinoma della cervice uterina appunto), che prevede una battaglia combattuta su diversi fronti (screening, educazione sanitaria, vaccinazione) e perseguita attraverso differenti tattiche (educazione delle mamme, delle bambine, vaccinazione coorte singola, multicoorte, screening citologico spontaneo od organizzato, ricerca HPV-DNA, ecc.). Pensare di ottenere il controllo della patologia combattendo solo sul fronte vaccinale, infatti, è una prospettiva illusoria [1].

Prendendo in considerazione l'obiettivo

strategico vaccinale e le tattiche vaccinali ad esso orientate, il primo dato che emerge, come già sottolineato, è la scarsa copertura, ben lontana dagli obiettivi prefissati. Questo è sicuramente legato a vari aspetti, primo fra tutti la grande eterogeneità dell'offerta riscontrata sia tra i diversi Paesi europei, sia all'interno di singoli Paesi. Il federalismo in campo vaccinale, infatti, dà origine a problemi di equità, creando diverse opportunità di accesso alla prevenzione da parte di cittadini dello stesso Paese [1]. In Italia l'offerta è diversificata nelle varie Regioni: è attiva e gratuita in tutte le Regioni per la coorte delle dodicenni e, in alcuni casi, anche per altre coorti [1].

Nel nostro Paese le strutture deputate a mettere in atto le politiche vaccinali e a rendere operativo quanto stabilito in quest'ambito da Ministero della Salute, Conferenza Stato-Regioni e Regioni sono le ASL e i Dipartimenti di Prevenzione [2]. Nello specifico, essi hanno come responsabilità e compiti quelli di:

- chiamare i soggetti da sottoporre alle vaccinazioni e fornire il counseling;
- somministrare i vaccini attraverso il Dipartimento di Prevenzione stesso, il Dipartimento Materno-Infantile, Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta, specialisti;
- eseguire il catch-up e successivo follow-up dei non vaccinati;
- migliorare la capacità di raggiungere le persone ad alto rischio cui offrire le vaccinazioni necessarie;
- mettere in atto la sorveglianza attiva delle malattie infettive [2,3].

Nel nostro Paese le modalità con cui i soggetti target di una vaccinazione vengono contattati dal centro vaccinale prevedono solitamente l'invio di una lettera, accompagnata talvolta da una telefonata. È auspicabile che in tale lettera sia presente anche materiale informativo e recapiti del servizio vaccinale che permettono così di

prendere appuntamento per la somministrazione del vaccino stesso. In termini organizzativi, inoltre, come per le altre vaccinazioni, così anche per quella contro l'HPV è auspicabile che la seduta vaccinale segua il classico iter: dopo aver accuratamente informato la ragazza e il genitore, viene sottoposto il consenso informato e somministrata la vaccinazione, dopodiché l'operatore sanitario trasmette informazioni su eventuali eventi avversi che si potrebbero manifestare.

Un'attività di prevenzione primaria, in ragione del processo organizzativo che vi è a monte, implica, pertanto, un investimento in termini economici spesso non trascurabile. La sua realizzazione, infatti, comporta il consumo non solo del vaccino stesso, ma anche di altre risorse economiche che possono rappresentare, talvolta, un costo non trascurabile. Se prendiamo in considerazione un centro vaccinale bisogna valutare il coinvolgimento delle diverse figure professionali nelle fasi di preparazione, somministrazione e vigilanza. Tali fattori, infatti, incidono più di quanto si creda e possono essere, in alcuni casi, anche superiori al costo d'acquisto del vaccino stesso [4].

Pertanto, i costi sanitari diretti legati a una vaccinazione possono essere di diversa natura e possono essere sinteticamente classificati in:

1. costo dell'organizzazione della strategia di vaccinazione;
2. costo della chiamata attiva;
3. costo di acquisto del vaccino;
4. costo di stoccaggio;
5. costo dei materiali per la preparazione e la somministrazione dei vaccini;
6. costo dello smaltimento rifiuti;
7. costo del lavoro per la preparazione e la somministrazione dei vaccini;
8. costo del monitoraggio generale:
 - registrazione della vaccinazione;
 - monitoraggio della copertura vaccinale;
 - monitoraggio delle malattie infettive prevenute dal vaccino;
 - eventuale riadeguamento della strategia;
9. costo delle reazioni avverse (ricovero ospedaliero, terapia intensiva, diagnostica di laboratorio e strumentale, trattamento specifico, invalidità permanente, morte) [4].

Per ottimizzare tempi e risorse coinvolte

all'interno di questo processo si potrebbe pensare ad inserire l'intero ciclo della vaccinazione anti-HPV per le dodicenni in concomitanza con le altre vaccinazioni indicate per quella età (dTpa: difto-tetano-pertussico; MenC: meningococcico C coniugato; eventuale dose di catch-up MPR+V: Morbillo, Rosolia, Parotite, Varicella) [1], in questo modo si riuscirebbe ad incidere meno anche sui costi indiretti che, sebbene difficilmente quantificabili, non vanno ignorati.

Una riflessione interessante a proposito della modalità con cui è organizzata l'offerta vaccinale deriva dal raggiungimento di più alti livelli di copertura tra le adolescenti laddove i programmi prevedano un'offerta della vaccinazione a livello scolastico piuttosto che nelle strutture sanitarie, anche se supportate da chiamata attiva. In Scozia, ad esempio, così come in quei distretti della Spagna dove la vaccinazione viene offerta a livello scolastico, vengono superate nella coorte target coperture del 90%. Tassi di copertura elevati si sono raggiunti anche in Paesi come la Danimarca con offerta da parte dei medici di medicina generale [1].

In merito al processo organizzativo che sottende una campagna vaccinale non bisogna dimenticare, inoltre, la fase di monitoraggio degli eventi avversi dopo l'autorizzazione alla commercializzazione, che viene definita "sorveglianza post-marketing" e per i vaccini rappresenta una componente essenziale delle strategie di vaccinazione [5]. La sicurezza dei vaccini, infatti, costituisce una condicio sine qua non per il loro utilizzo perché, a differenza dei farmaci a scopo terapeutico, essi vengono somministrati ad individui sani per prevenire l'insorgenza di malattie, piuttosto che per curare una condizione morbosa [6]. Il successo dei programmi di vaccinazione crea una situazione paradossale nei Paesi sviluppati: mentre la percezione del rischio associato a malattie prevenibili diminuisce, aumenta la paura di eventi avversi alla vaccinazione (Adverse Events Following Immunization: AEFI). Questo può ridurre la compliance alla vaccinazione stessa [7]. La prevenzione e il controllo degli AEFI rappresenta, quindi, un aspetto centrale per migliorare la sicurezza e mantenere la fiducia nei vaccini da parte della popolazione. La fiducia, infatti, è un elemento cruciale per raggiungere un livello di copertura vaccinale ottimale [8].

Bibliografia

- [1] Documento sulla vaccinazione anti-HPV: L'esperienza, Le evidenze, Il futuro. Italian Journal of Public Health. Year 9, Volume 8, Number 3, Fall 2011, Suppl. 1.
- [2] Specchia ML, Capizzi S, Malaj A, Valerio L, La Torre G, Ricciardi W. Aspetti organizzativi relativi all'introduzione di Prevenar13® nel contesto di cura italiano. In Rapporto di Health Technology Assessment della vaccinazione anti-pneumococcica con Prevenar 13. IJPH 2010;7(2 Suppl.1):S46-60.
- [3] Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_543_allegato.pdf (Ultimo accesso: 06.03.2014).
- [4] Colombo GL, G. Serra G, L. Morlotti L, G.M. Fara GM. Ruolo della valutazione economica nell'implementazione di strategie vaccinali. Ann Ig 2005; 17: 179-190.
- [5] Spilker B. Guide to clinical trials. New York, NY: Raven Press; 1991; Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, Crowcroft NS, Manuel D. Vaccine and Immunization Surveillance in Ontario (VISION) – Using linked health administrative databases to monitor vaccine safety. Vaccine 30 (2012) 6115– 6120.
- [6] AIFA. Bollettino d'informazione sui farmaci. 2008;XV(2):72-74; Waldman EA, Luhm KM, Monteiro SAMG, de Freitas FRM. Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs. Rev Saude Publica. 2011 Feb;45(1):173-84.
- [7] Waldman EA, Luhm KM, Monteiro SAMG, de Freitas FRM. Surveillance of adverse effects following vaccination and safety of immunization programs. Rev Saude Publica. 2011 Feb;45(1):173-84.
- [8] Zanoni G, Berra P, Lucchi I, Ferro A, O'Flanagan D, Levy-Bruhl D, Salmaso S, Tridente G. Vaccine adverse event monitoring systems across the European Union countries: Time for unifying efforts. Vaccine 27 (2009) 3376–3384.



COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE, FATTORI CHIAVE PER MIGLIORARE L'ADESIONE ALLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Chiara Crescini

Direzione Communication, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona

INTRODUZIONE

A fine 2012 la copertura nazionale media per il ciclo completo di vaccinazione della coorte di nascita del 1997 è risultata pari al pari a 68.5%.

La percentuale risulta di gran lunga inferiore rispetto alle aspettative e soprattutto conferma come esista un'estrema variabilità tra le diverse regioni, con tassi che vanno dal 25.2% all'84.1%, e discrepanze anche a livello delle singole ASL di una stessa regione. Nel contempo, anche il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 aveva rimodulato gli obiettivi di copertura definendo il raggiungimento di coperture vaccinali per 3 dosi di vaccino pari almeno al 70% nella popolazione target a partire dalla coorte del 2002, con l'ambizioso obiettivo del 95% per cento nelle dodicenni nate a partire dal 2003.

Il raggiungimento di questi target appare comunque complesso in mancanza di un'efficace strategia di informazione e comunicazione nei confronti delle famiglie e delle stesse dodicenni, strategia che deve necessariamente offrire precise motivazioni in grado di favorire l'adesione alla vaccinazione e, al contempo, di ridurre le disomogeneità territoriali che non consentono risultati uniformi su tutto il territorio nazionale e addirittura nell'ambito di una stessa regione.

LE CAUSE DELLA CARENTE ADESIONE ALLA VACCINAZIONE: L'IMPATTO DELLA COMUNICAZIONE

Tra luglio 2011 e giugno 2012 è stata realizzata una specifica analisi sulle

campagne di vaccinazione, in collaborazione con ASL e Regioni, coordinata dal CNESPS dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del Progetto VALORE (VALutazione Locale e Regionale delle campagne di vaccinazione contro l'HPV). Lo studio ha previsto la realizzazione di questionari elettronici (uno per la Regione/PA, l'altro per la ASL) per valutare gli aspetti logistici e organizzativi ma soprattutto gli aspetti comunicativi della campagna per la vaccinazione, comprendendo anche fattori esterni come la presenza di gruppi di antivaccinatori e gruppi di difficile raggiungimento nel territorio competente e le criticità presentatesi nella campagna. Sono state prese in considerazione le campagne che hanno visto invitate le ragazze delle coorti 1997 e 1998, e hanno partecipato 20 regioni e 133 ASL.

In termini generali, appare chiaro come i diversi target potenzialmente coinvolti nell'informazione che favorisce la scelta vaccinale siano stati considerati in maniera disomogenea: a fronte del coinvolgimento pressochè totale degli operatori dei servizi vaccinali, elevata è risultata la percentuale di coinvolgimento dei pediatri di famiglia (70-80%), mentre minore è risultato l'impatto della comunicazione nei confronti dei medici di medicina generale, dei pediatri e dei ginecologi ambulatoriali. Va poi sottolineato che la condivisione dei messaggi scientifici nei confronti dei potenziali "sostenitori sanitari" delle campagne vaccinali è stata in molti casi realizzata solo nei momenti di partenza delle campagne stesse, senza i necessari "richiami" in termini di congressi e corsi.

Questa variabile si è rivelata particolarmente importante nel consentire un innalzamento delle percentuali di vaccinazione: basti pensare che la ripetizione di iniziative di formazione risulta significativamente associata con tassi di copertura superiori al 70%.

Per quanto riguarda la popolazione generale, anche in questo caso tutte le ASL e le regioni hanno strutturato specifiche campagne informative, spesso realizzate in associazione a quelle che hanno coinvolto gli operatori. A fianco della classica chiamata attiva alla vaccinazione, portata avanti praticamente da tutte le ASL coinvolte nell'indagine, va segnalato come l'impiego di strumenti di informazione di massa risulti correlato ad un più elevato tasso di copertura. Purtroppo a fronte di questa osservazione, va ricordato come i media locali delle varie aree sono stati impiegati da meno del 50% di ASL e regioni e la scuola, altro elemento potenzialmente essenziale per la buona riuscita della campagna vaccinale vista l'età delle candidate alla vaccinazione, solo in poco più di un caso su tre.

LE CARATTERISTICHE DEI MESSAGGI E DEGLI STRUMENTI

Analizzando 149 strumenti di comunicazione raccolti nell'ambito del Progetto VALORE ci si accorge di come i mezzi siano fondamentalmente quasi sempre i medesimi: per coinvolgere le famiglie il messaggio è stato trasmesso attraverso lettere mirate, mentre per la popolazione femminile ed i medici sono stati spesso realizzati poster e pieghevoli dal contenuto estremamente sintetico e facilmente fruibile. Risulta quasi del tutto assente, in ogni caso, il mezzo di comunicazione più frequentemente impiegato dal target effettivo della vaccinazione, ovvero le giovanissime: nelle varie strategie utilizzate, infatti risulta minimo l'impatto del messaggio istituzionale in rete e in particolare sui social network.

Sul fronte dei messaggi maggiormente ricorrenti, quasi sempre si è preferito lo stile informativo che propone argomentazioni di carattere razionale, cadendo a volte nella "trappola" informativa dell'eccessiva awareness, con ricorso a testi che potevano indurre "paura" nell'interlocutore, o con uno stile paternalistico. Non si è mai fatto ricorso, sull'intero territorio nazionale, alla figura del testimonial, forse anche per la difficoltà di individuare soggetti

che potessero assicurare un vantaggio sulla popolazione target ed avere un legame con la tematico in questione. Purtroppo, sul fronte prettamente linguistico, ancora una volta si è ecceduto con messaggi scritti in "medichese", ovvero con una terminologia efficace tra gli addetti ai lavori ma di difficile comprensione per gli utenti finali. Ad esempio in molti casi non si è provveduto a spiegare termini scientifici, acronimi o sigle che non fanno parte del linguaggio comune, con evidenti difficoltà a recepire i messaggi da parte della popolazione.

L'IMPATTO SUL TARGET FAMIGLIE E GIOVANISSIME

Al fine di comprendere i motivi di mancata adesione alla vaccinazione, nell'ambito dello stesso Progetto VALORE è stata realizzata un'analisi attraverso un questionario inviato direttamente alle famiglie delle ragazze target. Lo studio è stato realizzato nel periodo dicembre 2012-marzo 2013 e ha coinvolto 56 ASL in dieci regioni. Il tasso di risposte è risultato più elevato al nord, per poi scendere progressivamente al centro e al sud. Sono stati analizzati 2110 questionari e i risultati dello studio confermano che il fattore informazione è cruciale nella scelta di aderire o meno alla vaccinazione. In particolare, gli elementi che hanno sostenuto la scelta di non aderire alla vaccinazione sono stati collegati alla sicurezza del vaccino (in quattro casi su cinque il timore di eventi avversi è stato il fattore basilare), alla recente introduzione dello stesso (considerato "nuovo" dal 76% di chi non ha aderito alla vaccinazione), alla poco chiara posizione della comunità scientifica (molte persone hanno riferito la discordanza tra i sanitari consultati in merito) e più globalmente alla scarsa informazione relativa alla vaccinazione (54% dei non aderenti). Da queste osservazioni emergono alcuni aspetti di grande significato nella definizione di future strategie di informazione:

- la popolazione appare in grande confusione su questa tematica, e necessita di informazioni precise e chiarificatrici, in particolare sulla sicurezza del vaccino, tanto che alcune scelte contrarie alla vaccinazioni non sarebbero in realtà tali, ma piuttosto giustificabili in virtù della poca chiarezza sul tema;
- le persone considerano ancora gli

operatori sanitari come elemento discriminante per le loro scelte in ambito vaccinale: i pareri discordanti di questi “opinion makers” rappresentano un fattore importante, e quindi è necessario studiare progetti di comunicazione espressamente dedicati a questo target;

- la stessa chiarezza ed univocità scientifica nei messaggi dovrebbe essere riportata dai generatori di opinione nei confronti dei media, specificando al meglio il valore della vaccinazione nella prevenzione del tumore della cervice uterina, obiettivo primario delle strategie vaccinali.

I MEDIA GENERALISTI E IL LORO RUOLO INFORMATIVO

I quotidiani, nazionali, regionali e locali, e i periodici hanno progressivamente “virato” i messaggi informativi legati alla vaccinazione nei confronti dell'HPV. E' quanto emerge da un'indagine interna di GSK, che ha preso in esame nel periodo gennaio 2011-maggio 2012 circa 200 articoli cartacei reperiti dal proprio sistema di rassegna stampa quotidiana, attraverso una ricerca per parole chiave. Pur nell'oggettiva incompletezza dei dati, dall'analisi emerge che in questo periodo storico il messaggio risulta spesso diverso rispetto al target prefissato, ovvero la comunicazione della possibilità di una vaccinazione in grado di proteggere dallo sviluppo futuro del tumore del collo dell'utero. Dal 2011, infatti, si è assistito ad un progressivo spostamento del “topic” dei diversi articoli considerati, tanto che nel periodo di valutazione ben il 42% degli articoli hanno trattato temi come la vaccinazione nella popolazione maschile e nella prevenzione di altre patologie oncologiche, contro un 58% dei testi che invece hanno correttamente approcciato il tema parlando di popolazione femminile, cancro della cervice e lesioni precancerose. Nel 2009, un'analisi analoga sempre realizzata da GSK aveva mostrato un quadro informativo estremamente diverso in termini di argomentazione. Allora la gran massa dell'informazione cartacea era fondamentalmente concentrata sulla patologia, sul ruolo del virus nella genesi del tumore e sull'importanza della prevenzione dell'infezione da parte del vaccino. Oltre a

questo tema, rilevabile come centrale nel 58% degli articoli, esistevano ancora spazi dedicate alle caratteristiche dei due vaccini disponibili che hanno impattato percentualmente per circa il 30%. In questo caso, in ogni modo, l'informazione è rimasta totalmente concentrata sulla vaccinazione: solo il 7% degli articoli, infatti, verteva allora su aspetti legali, concentrati sulle gare di approvvigionamento dei vaccini da parte delle diverse regioni.

Sicuramente, in termini di coinvolgimento della popolazione nei confronti della scelta vaccinale, questa modificazione dei messaggi che in qualche modo hanno “spiazzato” il focus informativo sul vaccino non è risultata positiva e probabilmente ha contribuito a creare quel meccanismo di poca chiarezza che sicuramente viene oggi recepito come caratterizzante dalle persone che si dicono dubbiose nei confronti della vaccinazione. Sottolineando i potenziali bias dell'indagine, l'analisi offre comunque uno spaccato affidabile della situazione. Va comunque considerato che non sono stati presi in esame altri media che hanno un elevatissimo impatto informativo sui diversi target compresi nel percorso che porta alla scelta o meno della vaccinazione: è il caso ad esempio di radio e Tv ma soprattutto del web, dove sono presenti non solo articoli ma anche numerosi forum di discussione e blog che riportano impressioni sulla tematica ed offrono all'utente quella bidirezionalità che manca sia negli altri mezzi informativi sia, soprattutto nelle strategie di informazione della popolazione fino ad oggi adottate.

OBIETTIVO: COINVOLGERE I TARGET

Sviluppare una strategia comunicativa specifica mirata alla diffusione di una maggior informazione sulla vaccinazione anti-HPV appare oggi, sulla scorta di quanto riportato, basilare per il raggiungimento degli obiettivi proposti dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale attualmente vigente. Altrettanto importante è che la comunicazione sia partecipata, identificando correttamente le istituzioni e le fonti destinate a creare informazione e fare formazione in base ai target, agli strumenti, ai tempi e alle risorse. Per ottenere risultati efficaci è quindi fondamentale dotarsi di uno specifico piano di comunicazione che nasca da una progettualità istituzionale, che coinvolga poi a cascata tutti gli attori del processo informativo.

Fondamentale, per chi vuole informare correttamente sui vaccini e in particolare sul vaccino anti-HPV, è quindi un'adeguata preparazione che consideri la necessità di sviluppare una spiccata attitudine per i nuovi mezzi e la bidirezionalità che impongono, oltre ad una capacità di sintesi massima, che possa consentire di fare arrivare alle orecchie di chi ascolta messaggi chiari e impressivi. Oggi un discorso relativo alla vaccinazione si può sviluppare solamente considerando accuratamente il target e il mezzo. Prima di comunicare, infatti sarebbe in primo luogo importante considerare a chi ci si rivolge perché non tutte le persone sono uguali in

termini di competenza, emotività e background sui temi di salute, e non tutte le persone chiedono le stesse cose. Ogni mezzo di informazione ha le sue caratteristiche: per questo occorre prepararsi, evitare di parlare in medichese, ricordare che non si può dire tutto ciò che si sa ma avere precisi messaggi da comunicare e ribadirli spesso. In questo modo, probabilmente, sarà più facile consentire alle persone di individuare la loro personale idea nei confronti della vaccinazione, riducendo lo spazio per le informazioni fuorvianti che oggi hanno un effetto così deleterio sulla Sanità Pubblica e sulle scelte del singolo.



IL CALL CENTER SANITARIO COME STRUMENTO DI FACILITAZIONE DEL SISTEMA PER LA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Marco Bertuzzi⁽¹⁾, Roberta Tosatto⁽²⁾, Rosaria Silvestri⁽³⁾

(1)Direzione Marketing Vaccini, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona; (2)Direzione Medica Vaccini, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona; (3)Direzione Payers and Evidence Solutions, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona

RAZIONALE DEL PROGETTO

Contestualmente all'introduzione, nel 2008, della vaccinazione anti-HPV per le ragazze 12enni il Ministero della Salute aveva dato una serie di indicazioni utili ad implementare con successo la campagna vaccinale e a raggiungere l'obiettivo di copertura vaccinale fissato, allora, al 95% per 3 dosi di vaccino entro 5 anni.

Tra queste, vi erano la formazione di tutti gli operatori sanitari coinvolti nella vaccinazione, un alto livello di coerenza nella comunicazione e un'informazione chiara ed univoca alle famiglie, azioni che sarebbero poi state misurate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso la raccolta dei dati di copertura delle varie corti di ragazze 12enni chiamate negli anni con successiva pubblicazione di report semestrali sul sito di Epicentro.

Molte delle iniziative di formazione e comunicazione realizzate dalle Regioni e dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL) hanno avuto l'effetto sperato tanto che la copertura vaccinale nazionale si è assestata ad un valore medio del 69%; tuttavia è proprio la comprensione delle motivazioni che hanno portato/portano, nella popolazione oggetto della chiamata attiva, alla mancata adesione alla vaccinazione, che può consentire di identificare azioni mirate su questo specifico target.

Partendo quindi dalla necessità da un lato di comprendere le principali resistenze alla vaccinazione anti-HPV da parte delle famiglie, e in particolare delle mamme, depositarie della gestione della salute dei diversi componenti famigliari, e dall'altro di migliorare i dati di copertura vaccinale in alcune realtà regionali o

locali (singola ASL), è stato ideato il progetto "Call Center Sanitario", dedicato alle ragazze che, malgrado avessero ricevuto la chiamata attiva, non avevano aderito alla vaccinazione.

Nella fase previsionale in cui si è delineata l'architettura del progetto, sono state ovviamente valutate variabili e aspetti rilevanti a disposizione utili a costruire uno strumento (il Call Center) in grado di supportare le ASL per migliorare l'aderenza a questa vaccinazione e i cittadini a esserne maggiormente informati.

PRINCIPALI OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto è stato costruito e realizzato tenendo conto di alcuni obiettivi fondamentali:

1. Utilizzare una nuova modalità di comunicazione con le famiglie, ovvero differente dalle modalità di comunicazione adottate in precedenza dalla ASL quali la stessa lettera di chiamata attiva alle ragazze, la realizzazione di opuscoli informativi e di poster, l'organizzazione di incontri aperti al pubblico, le interviste su radio e TV, etc..
2. Contattare un target preciso della popolazione, ovvero quella non aderente alla vaccinazione.
3. Personalizzare la comunicazione, rispondendo alle diverse domande sulla vaccinazione anti-HPV espresse dalle mamme.
4. Dare la possibilità alla mamme di prenotare una seduta vaccinale per la figlia 12enne nel caso in cui i dubbi

sulla vaccinazione fossero stati chiariti, o una seduta di counselling presso la struttura vaccinale per approfondire con un operatore qualificato le tematiche relative alla vaccinazione anti-HPV.

5. Dare la possibilità alla ASL di raccogliere una serie d'informazioni sulle motivazioni della mancata adesione.

Essendo il canale telefonico uno tra i più semplici per poter contattare una persona e intervistarla, oltre che uno dei mezzi di comunicazione oggi maggiormente utilizzato, è stato messo a disposizione delle famiglie un servizio di "Call Center" qualificato che operasse per conto della ASL.

GLI ATTORI DEL PROGETTO

Il progetto ha visto la partecipazione di 3 diversi soggetti: la ASL, GlaxoSmithKline (GSK) e un Provider di servizi qualificato nelle attività di "Call Center" (Mercurio srl).

Un Protocollo d'Intesa firmato tra le parti ha stabilito i principi della collaborazione, il rationale, gli obiettivi, le azioni, la durata dell'accordo e le responsabilità di ciascuna delle Parti coinvolte, riassunte nella Tabella 1.

Nel Protocollo d'Intesa GSK ha inserito l'esplicito divieto al Provider di svolgere attività di promozione dei farmaci e vaccini di cui è titolare, unitamente a quello di entrare in possesso dei dati personali della persone contattate; nello stesso documento, GSK ha chiesto, nell'ambito dei propri programmi di "continuous improvement" per lo sviluppo delle proprie offerte terapeutiche e di prevenzione, di comprendere le ragioni e le motivazioni della mancata adesione alla chiamata attiva e di avere accesso all'insieme dei dati raccolti esclusivamente in forma aggregata e totalmente anonima (nel massimo rispetto della Privacy delle persone contattate), al fine di poter meglio focalizzare le proprie future iniziative educazionali, d'informazione medico-scientifica e comunicazionali.

COME HA OPERATO IL "CALL CENTER" SANITARIO

Il flusso del progetto, descritto in Figura 1, prevedeva alcuni passaggi "chiave", qui riassunti:

1. La ASL ha fornito a Mercurio il proprio database contenente i nominativi delle adolescenti 12enni non rispondenti alla chiamata attiva per la vaccinazione anti-HPV; nel contempo, Mercurio ha creato l'Agenda Web condivisa con la ASL per il monitoraggio delle prenotazioni/vaccinazioni.
2. Le famiglie delle ragazze non rispondenti alla chiamata attiva sono state contattate telefonicamente da operatrici donne (per facilitare l'interazione con le mamme) che hanno ricevuto l'adeguata formazione.
3. Nel corso della telefonata veniva proposto il questionario messo a punto dalla ASL per conoscere meglio le ragioni della mancata adesione alla vaccinazione e, al contempo, fornire un servizio di informazione qualificata per rispondere alle domande più frequenti sulla vaccinazione stessa.
4. Attraverso il "Call Center", veniva data la possibilità di prenotare direttamente la seduta vaccinale o di counselling con un Operatore Sanitario della ASL.
5. Il "Call Center" riportava alla ASL le prenotazioni effettuate (per la vaccinazione o la seduta di counselling) e una sintesi delle ragioni del rifiuto alla vaccinazione o dei dubbi in merito.

GLI INDICATORI DI MONITORAGGIO

Il progetto è stato sottoposto a monitoraggio continuo affinché la ASL potesse controllarne l'andamento; sono stati pertanto identificati alcuni indicatori che sono stati inviati dal Provider alla ASL come Report quindicinali su:

- numero delle telefonate effettuate
- numero degli appuntamenti per le sedute vaccinali prenotate
- numero degli appuntamenti per gli incontri di counselling prenotati

Attraverso l'estrazione dei dati dall'Agenda Web condivisa, la ASL ha avuto la possibilità di monitorare il numero delle vaccinazioni realmente effettuate.

Inoltre, il Provider provvedeva ad inviare alla ASL un Report mensile contenente le seguenti informazioni:

- efficacia delle attività di comunicazione

TABELLA 1

RESPONSABILITÀ DELLE PARTI COINVOLTE NEL PROGETTO, COME DEFINITE NEL PROTOCOLLO D'INTESA		
ASL	PROVIDER (MERQUIRIO)	GSK
<ol style="list-style-type: none"> 1. Definire la coorte di ragazze 2. Fornire al Provider il database con i dati delle ragazze (nominativo, indirizzo, telefono famiglia, pediatra) 3. Fornire al Provider copia dei materiali di comunicazione utilizzati durante la campagna di vaccinazione, inclusa la lettera di invio 4. Verificare la formazione degli Operatori del "Call Center" 5. Definire la lista di domande effettuate dagli Operatori del "Call Center" 6. Definire i centri vaccinali da coinvolgere nel progetto, i giorni e gli orari per le vaccinazioni e le sedute di counselling 7. Identificare un responsabile di progetto per ogni centro. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ottemperare alla normativa sulla Privacy e sulla gestione dei dati sensibili 2. Essere registrato presso l'albo del Garante della Privacy 3. Avere sistemi di sicurezza della gestione dei dati con certificazione ISO su queste attività 4. Avvalersi di Operatori laureati in discipline scientifiche, formati sulla specifica tematica della vaccinazione anti-HPV (da GSK) e della Privacy (da uno studio legale) 5. Creare, con il supporto di collaboratori tecnici e informatici, un'Agenda Web condivisa (piattaforma) che permettesse all'Operatore del "Call Center" di registrare le prenotazioni vaccinali/di counselling e all'Operatore della ASL di vedere gli appuntamenti e confermare le vaccinazioni avvenute 6. Fornire agli Operatori Sanitari della ASL un training sull'utilizzo della piattaforma e supporto per la gestione delle problematiche tecniche 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Garantire il finanziamento del progetto incaricando il Provider a svolgere le attività secondo le indicazioni fornite dalla ASL

messe in atto dalla ASL

- ricerca o meno, da parte delle mamme, di conferma della validità della vaccinazione attraverso la consultazione di un medico
- parere del medico consultato
- principali perplessità sulla vaccinazione

L'insieme di queste informazioni sarebbe stato poi utile alla pianificazione di attività di comunicazione mirate sia alle famiglie che agli Operatori Sanitari coinvolti nella vaccinazione.

SINTESI DEI RISULTATI

Il progetto è stato realizzato in diverse ASP della Regione Calabria, nelle ASL di Genova, Bari, Savona ed è attualmente in partenza in altre realtà locali e Regionali.

Pur interessando coorti di età differenti, ha sempre coinvolto ragazze che erano state chiamate alla vaccinazione anti-HPV al compimento del 12° anno di età e che conservavano la gratuità della vaccinazione secondo le disposizioni Regionali; questo affinché la proposta di vaccinazione rientrasse nel rispetto della completa "appropriatezza terapeutica".

Il progetto può essere valutato attraverso aspetti sia quantitativi che qualitativi:

Aspetti quantitativi

- incremento delle coperture: crescita della % di copertura per la prima dose
- redemption delle telefonate: % di appuntamenti vaccinali e di sedute di counselling sul totale delle famiglie contattate

FIGURA 1

IL FLUSSO DEL PROGETTO

*Aspetti qualitativi*

- efficacia della campagna vaccinale: chiarezza delle informazioni riportate sulla lettera di chiamata
- sostegno alla vaccinazione da parte dei diversi medici consultati: % dei medici consultati, % sostenitori della vaccinazione
- raccolta delle principali motivazioni della mancata vaccinazione
- gradimento del servizio da parte della famiglie: indice di gradimento, numero di lamentele

Risultati quantitativi

Il "Call Center" ha consentito di raggiungere in poco tempo numerose famiglie.

In tutte le realtà coinvolte nel progetto è stato rilevato un aumento della copertura vaccinale, maggiormente significativo nelle coorti più vicine temporalmente alla chiamata attiva (ragazze nate negli anni 2000-2001). Nella Tabella 2 è riportato il dettaglio dei risultati per Regione/ASL e per coorti coinvolte.

Risultati qualitativi

In base a quanto riportate dal totale delle famiglie intervistate, sono emersi i seguenti aspetti:

- Le informazioni riportate nella lettera di chiamata attiva sono state ritenute per lo più chiare e dettagliate dal 75-100% degli intervistati che ricordavano di avere ricevuto la lettera di chiamata attiva
- Il 53-80% delle famiglie si rivolge ad un medico per un parere sulla vaccinazione
- Il 50-70% delle famiglie consulta il pediatra
- Il 40-60% dei pediatri ha dato un parere non favorevole alla vaccinazione

La Figura 2 illustra le maggiori motivazioni riportate dalle mamme nella regione Reggio Calabria per la non adesione alla vaccinazione

Nell'ASL di Genova il gradimento del servizio fornito dal "Call Center", raccolto attraverso interviste a campione, è stato del 99%. Nella ASL di Bari il "Call Center" è stato definito dalle famiglie intervistate come un servizio utile per aumentare nella popolazione la consapevolezza sul tumore della cervice uterina, valorizzando la capacità di coinvolgimento della popolazione e il corretto utilizzo delle informazioni sanitarie di supporto.

TABELLA 2

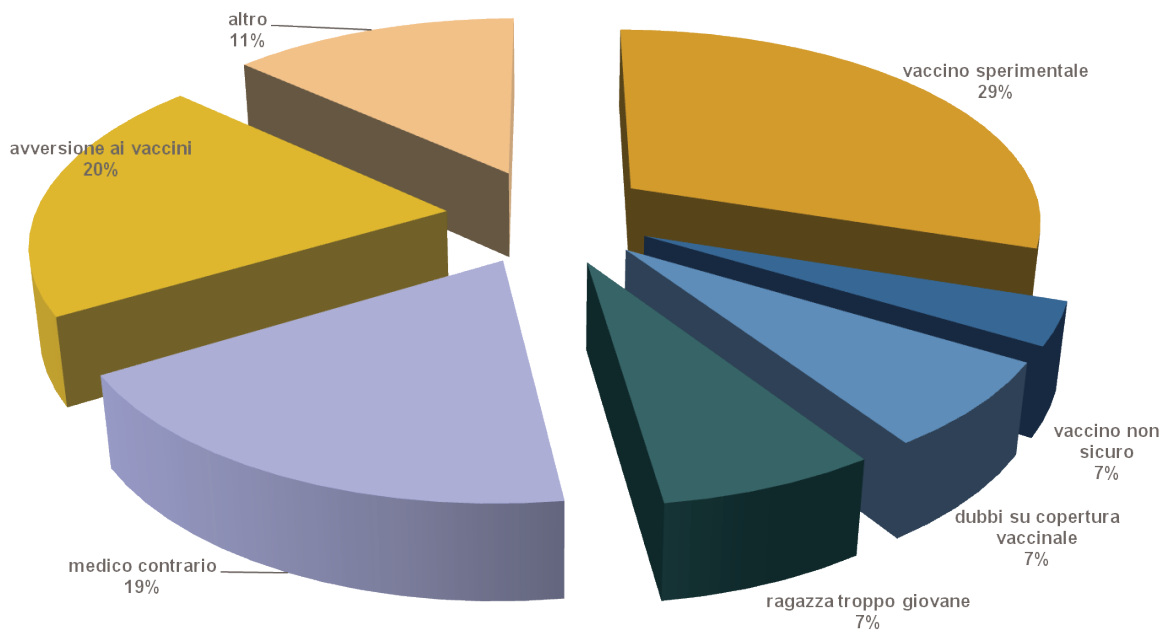
INCREMENTO DELLA COPERTURA VACCINALE PER LA PRIMA DOSE NELLE 4 REALTÀ CONSIDERATE

Regioni/ASL	Coorti	Partenza	Fine progetto	Durata del progetto	Numero chiamate	% pren Vaccinazioni su contatti chiusi	% pren Counselling su contatti chiusi	copertura iniziale	copertura finale	% aumento coperture
Calabria	1997	mar-12	dic-12	8 mesi	11800	25,80%	8,80%	67,8%	76,40%	7,40%
	1998							66,40%	74,10%	8,70%
Genova Wave1	1997	set-12	gen-13	5 mesi	8929	23,10%	2,60%	74,32%	77,60%	3,30%
	2000							63,08%	71,51%	8,40%
Genova Wave2	1999	giu-13	feb-14	8 mesi	11185	26,30%	0	69,48%	74,04%	4,60%
	2001							61,74%	68,98%	7,20%
Bari	1995	dic-12	giu-13	6 mesi	15610	27,30%	25,70%	47,40%	57,30%	9,90%
	2001							51,30%	64,50%	13,20%

FIGURA 2

MOTIVAZIONI PER LA MANCATA ADESIONE ALLA VACCINAZIONE ANTI-HPV

Quale è stata la motivazione che l'ha convinta a non far vaccinare sua figlia?



CONCLUSIONI

Il "Call Center" Sanitario è stato sviluppato da GSK insieme al Dipartimento di Prevenzione dell'ASL di Genova e della Regione Calabria, esperienze "pilota" del progetto, partendo dai bisogni del primo attore responsabile della vaccinazione.

I risultati del progetto hanno evidenziato che in tutte le coorti richiamate c'è stato un aumento della copertura vaccinale, più rilevante nelle coorti 2000 e 2001 oggetto di

chiamata attiva più recente.

Sotto il profilo del gradimento del servizio i risultati sono stati molto buoni superando completamente il timore iniziale dell'utilizzo di una modalità di contatto diretto alle famiglie spesso utilizzato per proposte commerciali.

La chiamata telefonica è stata vissuta dalle famiglie come un servizio utile e in favore della salute delle ragazze, oltre che un ottimo strumento di comunicazione alle famiglie messo in atto dalle ASL.

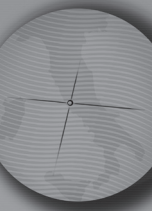
La raccolta delle informazioni qualitative

permette la messa in atto di un piano di comunicazione alle famiglie mirato nei messaggi e di pianificare eventi di formazioni per gli Operatori Sanitari Specialisti che necessitano di maggiori informazioni sulla vaccinazione.

Si tratta di un progetto a favore sia delle ragazze, che hanno così la possibilità di essere maggiormente protette dal cancro della cervice uterina, sia della ASL/Regione, che

ha uno strumento utile per poter raggiungere l'obiettivo di salute pubblica e di efficienza di allocazione delle risorse; è inoltre un esempio di collaborazione trasparente tra pubblico e privato in cui entrambe le Parti mettono a disposizione competenze e risorse per risolvere un problema complesso, definendo chiaramente gli obiettivi reciproci, i ruoli e le responsabilità.

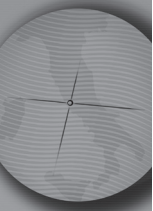




QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

NUOVI DATI SCIENTIFICI DEI VACCINI ANTI-HPV



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

I VACCINI ANTI-HPV: LE NUOVE EVIDENZE CLINICHE

Chiara de Waure, Andrea Poscia, Francesco Di Nardo, Rita Saioni, Carlo Favaretti

INTRODUZIONE

Lo sviluppo dei vaccini anti-HPV ha preso impulso dopo la dimostrazione che l'espressione di proteine capsidiche L1 in cellule eucariote risultava nell'auto-assemblaggio in particelle simil-virali (Virus-Like Particles - VLP) strutturalmente simili ai virus HPV, ma prive di materiale genetico (quindi non infettanti).

La vaccinazione ha lo scopo di prevenire l'infezione tramite l'induzione di una risposta umorale: gli anticorpi neutralizzanti si legano ai siti presenti sul capsido impedendo l'infezione della cellula ospite [1]. Gli anticorpi neutralizzanti, che raggiungono il sito dell'infezione per trasudazione/essudazione [2], sono quindi riconosciuti come il meccanismo attraverso cui i vaccini anti-HPV esercitano la loro protezione [3].

Esistono due vaccini anti-HPV, uno quadrivalente e l'altro bivalente; entrambi contengono VLP L1 di HPV16 e HPV18 (Tabella 1), sono commercializzati in sospensione e vanno somministrati per iniezione intramuscolare [4,5]. Entrambi i vaccini hanno recentemente ottenuto l'approvazione, da parte dell'European Medicine Agency (EMA), per la modifica della schedula vaccinale in funzione dell'età, aspetto che è approfondito nella sezione dedicata di questo report.

Negli studi registrativi dei due vaccini anti-HPV sono stati utilizzati, come parametri per la valutazione di efficacia, sia endpoint virologici (infezioni incidenti/persistenti da HPV16 e HPV18) che clinici (lesioni intraepiteliali di basso e alto grado); in particolare, le Autorità Regolatorie hanno richiesto, come endpoint di efficacia, la prevenzione della neoplasia intraepiteliale cervicale di grado pari o superiore a 2 (Cervical Intraepithelial Neoplasia 2+, o CIN2+, comprendente CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ (AIS) e cancro della cervice uterina (CCU)). Tuttavia, è noto

che la diagnosi di CIN2 è meno riproducibile e meno attendibile rispetto alla diagnosi di CIN3. Inoltre le lesioni displastiche di grado moderato mostrano una maggior probabilità di regressione spontanea (~ 40%) rispetto alle lesioni di grado severo [6,7]. Infine, nel corso del processo di carcinogenesi, la CIN3 costituisce il precursore immediato del CCU essendo pertanto considerata un endpoint di efficacia maggiormente predittivo rispetto alla CIN2. A questo si aggiunga che la distribuzione dei diversi genotipi di HPV nelle lesioni CIN3 è più simile a quella riscontrata nel CCU rispetto alla distribuzione dei ceppi isolati nelle lesioni CIN2 [8,9].

Il risultato atteso della vaccinazione profilattica, il cui obiettivo primario è la prevenzione del CCU e delle lesioni cervicali precancerose, è la riduzione dell'incidenza di queste patologie che risultano associate ad alcuni genotipi di HPV, in primis il 16 e il 18, responsabili di oltre il 70% dei CCU [10].

Va in questa sede ricordato che l'HPV è tuttavia associato, seppur in misura diversa, anche ad altri tumori a minor impatto epidemiologico (vulva, vagina, ano, pene, testa/collo); ne consegue che ci si attende che la vaccinazione possa ridurre anche la loro incidenza, così come quella dei condilomi genitali, lesioni benigne causate dai genotipi non oncogeni HPV 6 e 11 [3].

Col fine di descrivere l'efficacia clinica dei due vaccini anti-HPV si è scelto di riportare separatamente i dati relativi agli endpoint primari, intesi come CIN, AIS e CCU, e quelli riguardanti gli endpoint secondari, tra i quali, per importanza, ricordiamo le lesioni precancerose e cancerose vulvari, vaginali, peniene e anali così come i condilomi anogenitali. Nella sezione relativa agli endpoint primari è stata inoltre ricompresa la trattazione dei dati sulla cross-protection, ossia sulla capacità dei due vaccini

TABELLA 1

CARATTERISTICHE DEI DUE VACCINI ANTI-HPV				
	AZIENDA	ANNO DI APPROVAZIONE	COMPOSIZIONE	INDICAZIONE
Vaccino quadrivalente (Gardasil®)	Merck/Sanofi Pasteur MSD	2006	VLP L1 HPV16: 40 µgr VLP L1 HPV18: 20 µgr VLP L1 HPV6: 20 µgr VLP L1 HPV11: 40 µgr Adiuvante: alluminio idrossifosfato solfato amorfo (AAHS)	A partire dai 9 anni di età per la prevenzione di*: - lesioni precancerose a carico della cervice uterina, della vulva, della vagina e dell'ano causate da determinati genotipi oncogeni di HPV, - cancro del collo dell'utero e anali causati da determinati genotipi oncogeni di HPV, - lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da genotipi specifici di HPV
Vaccino bivalente (Cervarix®)	GlaxoSmithKline Biologicals	2007	VLP L1 HPV16: 20 µgr VLP L1 HPV18: 20 µgr Adiuvante: monofosforil lipide A (ASo ₄), nuovo lipopolisaccaride detossificato adsorbito su idrossido di alluminio	Dai 9 anni di età per la prevenzione di^: - lesioni genitali precancerose (della cervice uterina, della vulva e della vagina) e cancro della cervice uterina causati da determinati genotipi oncogeni di HPV

* L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia in donne di età compresa tra 16 e 45 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità in bambine e adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni [4]

^ L'indicazione si basa sulla dimostrazione di efficacia in donne di età compresa tra i 15 e i 55 anni e di immunogenicità in bambine e donne vaccinate tra i 9 e i 55 anni [5]

TABELLA 2

RISULTATI DELLA METANALISI DI LU ET AL. [14]. EFFICACIA VACCINALE (IC 95%)		
	POPOLAZIONE PER-PROTOCOL	POPOLAZIONE INTENTION TO TREAT
CIN 2+ da HPV 16	96% (89-99%) ^a	53% (39-64%) ^b
CIN 2+ da HPV 18	90% (62-97%) ^c	84% (66-92%) ^d

a: Koutsky & Mao, FUTURE II, PATRICIA; b: Koutsky & Mao, Harper, FUTURE II, PATRICIA; c: FUTURE II, PATRICIA; d: Harper, FUTURE II, PATRICIA

di conferire protezione nei confronti di genotipi non vaccinali (non HPV 16/18). Tale aspetto rappresenta un punto rilevante essendo i genotipi non vaccinali coinvolti nella patogenesi di circa il 30% dei CCU [11]. Il capitolo tratterà i soli dati di efficacia derivanti dai trial clinici, mentre non si soffermerà sulla disamina dell'effectiveness, ossia dell'efficacia rilevata sul campo dei due vaccini, aspetto sul quale, tuttavia, la letteratura ha

iniziato a fornire importanti evidenze, tanto per il vaccino bivalente che per quello quadrivalente.

DATI DI EFFICACIA NEI CONFRONTI DEGLI ENDPOINT PRIMARI

Al fine di identificare i lavori che hanno valutato l'efficacia dei vaccini anti-HPV nei

TABELLA 3

STUDI PRIMARI NON RICOMPRESI NELLE METANALISI DESCRITTE				
	STUDIO	VACCINO	POPOLAZIONE IN STUDIO	ENDPOINT IN STUDIO
1	Clark LR, et al. J Adolesc Health 2013 [29]	Gardasil®	Donne nere 16-24 anni	Lesioni cervicali e genitali esterne
2	Yoshikawa H, et al. Cancer Sci 2013 [30]	Gardasil®	Donne 18-26 anni	Infezioni persistenti, lesioni cervicali e genitali esterne
3	Herrero R, et al. Cancer Discov 2011 [31]	Cervarix®	Donne 18-25 anni	Infezioni persistenti
4	Roteli-Martins CM, et al. Hum Vaccin Immunother 2012 [32]	Cervarix®	Donne 15-25 anni	Infezioni incidenti e persistenti, CIN2+
5	Lehtinen M, et al. Lancet Oncol 2012 [33]	Cervarix®	Donne 15-25 anni	CIN3+
6	Szarewski A, et al. Int J Cancer 2012 [34]	Cervarix®	Donne 15-25 anni positive per HPV 16 e/o 18	Infezioni persistenti, CIN 1+, CIN 2+
7	Haupt RM, et al. Int J Cancer 2011 [35]	Gardasil®	Donne 16-26 anni positive per HPV 16 e/o 18	CIN2-3/AIS
8	Dillner J, et al. BMJ 2010 [36]	Gardasil®	Donne 16-26 anni	Lesioni cervicali, vulvari e vaginali di basso grado, lesioni neoplastiche intraepitaliali, condilomi anogenitali

confronti degli endpoint primari è stata condotta una revisione di letteratura sulla banca dati PubMed con le seguenti parole chiave: "HPV vaccine" OR "Human Papillomavirus vaccine" OR "HPV vaccination" OR "Human Papillomavirus Vaccination". La ricerca è stata ristretta agli RCT (Trials Clinici Randomizzati) e alle revisioni sistematiche di letteratura/metanalisi. Dalla trattazione sono stati inoltre esclusi gli studi condotti su popolazioni specifiche (es. donne HIV positive).

I dati di efficacia nei confronti degli endpoint primari sono stati oggetto di diverse revisioni sistematiche con metanalisi pubblicate dal 2007 in poi. Tra queste ricordiamo quella di La Torre et al. del 2007 [12], quella di Rambout et al., anch'essa del 2007 [13], e le più recenti di Lu et al. del 2011 [14] e di Rey-Ares et al. del 2012 [15], di seguito approfondite.

La metanalisi di Lu et al. [14] ha considerato sette RCT: Koutsky & Mao [16,17], Harper et al. [18,19], Villa et al. [20,21], FUTURE I [22-24], FUTURE II [25], PATRICIA [26] e Munoz et al. [27] e ha analizzato l'efficacia del vaccino nei confronti delle CIN. In Tabella 2 sono sintetizzati i risultati ottenuti nei confronti delle CIN2+ (comprendenti CIN2, CIN3, AIS e CCU).

La metanalisi di Rey-Ares et al. [15] ha analizzato l'efficacia vaccinale nei confronti delle CIN 2/3 e del CCU. Lo studio ha considerato solo tre RCT: quello di Harper et al. [18,19], gli studi FUTURE I e II [24,28] e il PATRICIA [26]. La metanalisi, condotta esclusivamente sulla popolazione intention to treat, ha mostrato un'efficacia vaccinale del 55% (IC 95%: 46-72%) e dell'86% (IC 95%: 75-92%) nei confronti delle CIN 2+ rispettivamente associate a HPV 16 e 18.

La ricerca di letteratura che è stata condotta ha esitato in diversi studi primari sull'efficacia clinica della vaccinazione anti-HPV: parte di essi sono ricompresi nelle metanalisi descritte mentre altri, riportati brevemente in Tabella 3, non lo sono [29-36].

Si tratteranno ora i lavori che hanno valutato l'efficacia nei confronti delle CIN2+ mettendo in particolare risalto i dati di follow-up più aggiornati e quelli sulle donne non naive, ossia quelle già venute a contatto con il virus.

Con riferimento al primo punto, due lavori hanno valutato l'efficacia del vaccino bivalente [32,33] mentre uno si è soffermato su quella del vaccino quadrivalente [36].

I due lavori sul bivalente sono rappresentati dall'analisi a 48 mesi di follow up dello studio

TABELLA 4

RISULTATI A 48 MESI DELLO STUDIO PATRICIA [33]. DATI DI EFFICACIA (IC 95%)		
	TOTALE	DONNE NAIVE
CIN 2+	60,7% (49,6-69,5%)	99% (94,2-100%)
CIN 3+	45,7% (22,9-62,2%)	100 (85,5-100%)
AIS	70% (<0-94,7%)	100 (15,5-100%)

PATRICIA [33] e da un'analisi a 8,4 anni di follow up che ha riguardato le sole donne arruolate presso il centro brasiliano dello studio 001/007 che hanno partecipato allo studio HPV-023 (433 donne) [32].

Lo studio che riporta i risultati del trial PATRICIA a 48 mesi [33] ha permesso di analizzare l'efficacia vaccinale verso le CIN, gli AIS e il CCU associati a HPV 16 e/o 18. I risultati sono sintetizzati in Tabella 4, stratificati per popolazione in studio (totale e naive, ossia negativa per HPV al baseline).

Lo studio di Roteli-Martins [32] ha dimostrato che a 8,4 anni di follow up l'efficacia complessiva nei confronti delle CIN1+ e delle CIN2+ è stata pari al 100% in entrambi i casi (IC 95%: 35-100% e <0-100% rispettivamente). Questi risultati sono stati confermati anche nella recente analisi a 9,4 anni di follow-up [37].

Lo studio sul vaccino quadrivalente [36] si è invece limitato a valutare l'efficacia nei confronti delle CIN1 restituendo valori del 95,9% (IC 95%: 91,3-98,4%) nella per-protocol population, del 94,9% (IC 95%: 90,9-97,4%) nella popolazione unrestricted susceptible (donne che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino e negative per HPV al baseline) e del 69% (IC 95%: 61,6-75,1%) nella popolazione intention to treat.

Rispetto all'efficacia nella popolazione non naive si discutono di seguito due lavori, uno sul vaccino bivalente [34] e uno su quello quadrivalente [35]. Si tratta essenzialmente di due sottoanalisi degli studi PATRICIA e FUTURE I/II non paragonabili tra loro per i diversi criteri di selezione della popolazione in studio rappresentata, nel primo caso, da donne HPV DNA negative, ma con evidenza sierologica di pregressa infezione e, nel secondo, da donne HPV DNA positive e con evidenza sierologica di infezione. Nello studio di Szarewski et al. [34] 1.701 donne nel braccio di vaccinazione e 1.750 in quello di controllo hanno presentato evidenza sierologica di pregressa infezione. Focalizzando l'attenzione sulle sole lesioni

CIN2+ associate a HPV 16 e/o 18 ne emerge un'efficacia del vaccino bivalente pari a 68,8% (IC 95%: <0-95%). Applicando tuttavia l'HPV type assignment algorithm per l'attribuzione causale in presenza di genotipi multipli (basata sul genotipo identificato all'ultima delle precedenti due analisi citologiche), l'efficacia vaccinale raggiunge valori dell'88,5% (IC 95%: 10,8-99,8%) con una sola lesione nel braccio di vaccinazione e nove in quello di controllo. Interessante è osservare come in tutti i casi il genotipo chiamato in causa sia stato l'HPV 16 e come l'efficacia vaccinale sia invece risultata rispettivamente del 94,6% (IC 95%: 86,3-98,4%) e del 97,7% (IC 95%: 91,1-99,8%) in caso di mancata evidenza di pregressa infezione.

Il lavoro di Haupt et al. [35] ha invece avuto l'obiettivo di verificare l'efficacia del vaccino quadrivalente nella prevenzione della progressione dell'infezione in donne HPV DNA positive e con evidenza sierologica di infezione al baseline. Lo studio ha messo in evidenza l'inefficacia vaccinale nel prevenire la progressione delle lesioni. Infatti, nel protocollo 013 sono state rilevate 33 CIN2-3/AIS tra le 121 donne con infezione sottoposte a vaccinazione e 21 casi su 114 nel braccio di controllo per un'efficacia di -54,9% (IC 95%: -181,7-13%). Nel protocollo 015 sono stati rilevati 49 casi tra 298 donne vaccinate e 62 tra 332 controlli per un'efficacia del 12,2% (IC 95%: -29,8-40,9%).

Cross-protection nei confronti dei genotipi non vaccinali

L'immunità umorale indotta dalle VLP contenute nei vaccini anti-HPV sembra essere tipo-specifico, ma esiste la possibilità di una protezione crociata verso i genotipi filogeneticamente vicini. Ciò comporta un impatto in termini di benefici clinici e, dunque, di costo-efficacia [38]. Sono circa 15 i genotipi non vaccinali di HPV associati allo sviluppo del tumore della cervice uterina: appartengono alle

specie A7 (HPV 18, 39, 45, 59, e 68) e A9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52 e 58) [39] e comprendono anche HPV 51 e 56 [24].

La World Health Organization (WHO) Expert Committee on Biological Standardization raccomanda che la cross-protection venga dimostrata attraverso la valutazione delle infezioni persistenti e delle CIN di ogni grado dovute ai genotipi non vaccinali [24].

I dati di cross-protection dei vaccini bivalente e quadrivalente

Nei grandi RCT relativi all'efficacia dei vaccini bivalente e quadrivalente è stato dato spazio anche all'analisi della cross-protection secondo le indicazioni della WHO.

Con riferimento al vaccino bivalente, dopo quattro anni di follow-up dello studio internazionale PATRICIA, è stata realizzata un'analisi [40] per valutarne l'efficacia verso 12 genotipi oncogeni non vaccinali (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), considerati individualmente e globalmente. L'analisi è stata condotta su tre coorti: la coorte according to protocol (vaccino n=8067, controllo n=8047), ossia quella che ha rispettato in modo rigoroso il protocollo ed è stata seguita fino alla fine, la coorte total vaccinated HPV-naive, con nessuna evidenza di infezione dovuta ai genotipi oncogeni di HPV (i 12 in studio più HPV 16 e 18) al baseline (vaccino n=5824, controllo n=5820), assimilabile quindi alla popolazione delle 12enni, e la coorte total vaccinated, rappresentata da tutte le donne che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino (vaccino n=9319, controllo n=9325). L'efficacia del vaccino contro le CIN2+ dovute ai 12 genotipi oncogeni non vaccinali, con o senza co-infezione da HPV 16 e/o 18, è risultata del 46,8% (IC 95%: 30,7-59,4%), del 56,2% (IC 95%: 37,2-69,9%) e del 34,2% (IC 95%: 20,4-45,8%) rispettivamente nelle coorti according to protocol, naive e total vaccinated. I rispettivi valori per le CIN3+ sono stati 73,8% (IC 95%: 48,3-87,9%), 91,4% (IC 95%: 65,0-99,0%) e 47,5% (IC 95%: 22,8-64,8%). In un'analisi restrittiva, che ha escluso le co-infezioni con HPV 16 e/o 18, l'efficacia nei confronti delle lesioni CIN2+ e CIN3+ associate a 12 genotipi non vaccinali è risultata, nella coorte naive, pari al 17,1% e all'81,9% rispettivamente. Il dato relativo alle lesioni associate ai singoli genotipi oncogeni ha mostrato, nella coorte naive, un'efficacia

significativa nei confronti delle CIN2+ da HPV 31 (87,5%, IC 95%: 68,3-96,1%), HPV 33 (68,3%, IC 95%: 39,7-84,4%), HPV 39 (74,9%, IC 95%: 22,3-93,9%), HPV 45 (81,9%, IC 95%: 17,0-98,1%) e HPV 51 (54,4%, IC 95%: 22,0-74,2%).

La cross-protection del vaccino quadrivalente, oggetto di due lavori [23,24], è stata testata nei confronti delle lesioni causate dai 10 genotipi oncogeni non vaccinali: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, e 59. I dati usati per entrambe le analisi provengono dagli studi FUTURE I e II per un totale di 17.622 donne. Lo studio di Brown et al. [23] ha considerato solo le donne sieronegative a HPV 6, 11, 16, 18 e ai 10 genotipi non vaccinali in studio. L'efficacia contro le CIN2-3 e gli AIS associati ai 10 genotipi non vaccinali è risultata complessivamente del 32,5% (IC 95%: 6,0-51,9%), più spiccata nei confronti di HPV 31. Infatti, i risultati relativi all'efficacia nei confronti delle lesioni associate ai singoli genotipi oncogeni hanno mostrato una significatività rispetto al solo HPV 31 (55,6%, IC 95% 26,2-74,1%). Lo studio di Wheeler et al. [24] ha arruolato donne naive così come pazienti con pregresse infezioni o patologie da HPV. I risultati hanno mostrato che il vaccino quadrivalente, nella popolazione intention to treat, riduce complessivamente l'incidenza di CIN1-3/AIS dovute ai genotipi 31, 33, 45, 52 e 58 del 18,8% (IC 95%: 7,4-28,9%): in particolare l'incidenza risulta ridotta del 26% (IC 95%: 6,7-41,4%), del 28,1% (IC 95%: 5,3-45,6%) e del 37,6% (IC 95%: 6,0-59,1%) per le lesioni associate a HPV 31, 58 e 59 rispettivamente. Nonostante sia stata osservata una riduzione nelle CIN2+ dovute ai genotipi 31, 33, 45, 52 e 58, questa non è risultata statisticamente significativa.

Una recente revisione sistematica [41] ha comparato l'efficacia dei due vaccini nei confronti di alcuni genotipi oncogeni non vaccinali. Sono stati inclusi gli RCT che hanno valutato l'efficacia contro l'infezione persistente (di durata ≥ 6 mesi) e le CIN causate da alcuni genotipi non vaccinali (31, 33, 45, 52 e 58). Gli studi selezionati - due, FUTURE I e II, sul vaccino quadrivalente e tre, PATRICIA, HPV-007 e HPV-023, sul vaccino bivalente - includono soggetti HPV DNA negativi a tutti i genotipi in oggetto prima della vaccinazione. L'efficacia dei due vaccini nei confronti degli endpoint in studio è sintetizzata in Tabella 5 che riporta i dati emersi dalla comparazione dei dati dei FUTURE I/II e del PATRICIA sulla popolazione negativa al baseline che ha ricevuto almeno una dose vaccinale.

TABELLA 5

RISULTATI DELLA METANALISI DI MALAGÓN ET AL. [41]. EFFICACIA VACCINALE NEI CONFRONTI DELLE CIN2+ (IC 95%)			
		VACCINO BIVALENTE	VACCINO QUADRIVALENTE
INCLUDENDO LE CO-INFEZIONI DA HPV 16 E 18	Da HPV31	89,4% (65,5-97,9%)	70% (32,1-88,2%)
	Da HPV33	82,3% (53,4-94,7%)	24% (<0-67,2%)
	Da HPV45	100% (41,7-100%)	<0% (<0-82,6%)
	Da HPV52	30,4% (<0-67,5%)	25,2% (<0-62,5%)
	Da HPV58	36,1% (<0-75,6%)	18,9% (<0-60,7%)
ESCLUDENDO LE CO-INFEZIONI DA HPV 16 E 18	Da HPV31	83,4% (43,3-96,9%)	57,4% (<0-83,9%)
	Da HPV33	76,3% (35,5-93%)	<0% (<0-51,9%)
	Da HPV45	100% (<0-100%)	NA
	Da HPV52	<0% (<0-16,2%)	<0% (<0-51,4%)
	Da HPV58	<0% (<0-61,7%)	<0% (<0-47%)

Il confronto tra gli studi indica che la cross-protection contro le infezioni e le lesioni associate a HPV 31, 33 e 45 è più alta per il vaccino bivalente rispetto al vaccino quadrivalente. E' tuttavia fondamentale una giusta cautela nell'interpretazione dei dati, in quanto l'esclusione delle lesioni con co-infezione da HPV 16 e 18 riduce l'efficacia vaccinale, benché rimanga significativa contro HPV 31 e 33 nel caso del vaccino bivalente. Inoltre, nonostante la cross-protection sembri ridursi con l'aumentare del follow up [39], va sottolineato che gli studi inclusi non erano stati disegnati per valutare l'efficacia cross-protettiva e che gli autori non hanno considerato nell'analisi i dati relativi alle lesioni CIN3+, endpoint più stringente e riproducibile per valutare l'efficacia nei confronti del CCU.

Come discusso precedentemente, infatti, la CIN3 costituisce il precursore immediato del CCU; tuttavia il suo utilizzo necessita, in virtù della sua minore incidenza rispetto alla CIN2, di un campione di ampie dimensioni e di un periodo di follow-up più lungo.

A tal proposito ricordiamo che, grazie all'ampia popolazione inclusa nello studio PATRICIA e al lungo periodo di follow up, è stato possibile valutare l'efficacia del vaccino bivalente non solo verso le infezioni persistenti a 6 mesi, le CIN1+ e le CIN2+, ma anche verso le lesioni CIN3+ [33]. L'analisi indica che, nella popolazione naive, comprensiva di tutte le donne che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino, HPV DNA negative per i 14 genotipi oncogeni considerati nell'analisi, sieronegative per HPV 16 e 18 e con citologia negativa al basale, il vaccino bivalente ha un'efficacia pari al 93,2% verso le CIN3+ indipendentemente dal

genotipo associato alla lesione. Infatti, come si evince dalla Figura 1, nel gruppo vaccinato con il vaccino bivalente non è stata riscontrata alcuna lesione CIN3+ associata a HPV 16 e/o 18 (con o senza co-infezioni con altri genotipi non vaccinali) di contro a 27 casi nel gruppo controllo; inoltre, sono stati registrati solo tre casi di CIN3+ associati a genotipi non vaccinali o nei quali non è stata rilevata la presenza di HPV rispetto ai 17 del gruppo controllo.

Quindi il dato di efficacia verso le CIN3+ comprende il 100% di efficacia contro le lesioni associate a HPV16 e 18 cui si aggiunge l'efficacia del vaccino verso i genotipi non vaccinali. Sempre nella popolazione naive, l'efficacia verso l' AIS indipendentemente dal genotipo rilevato nella lesione, è risultata pari al 100%.

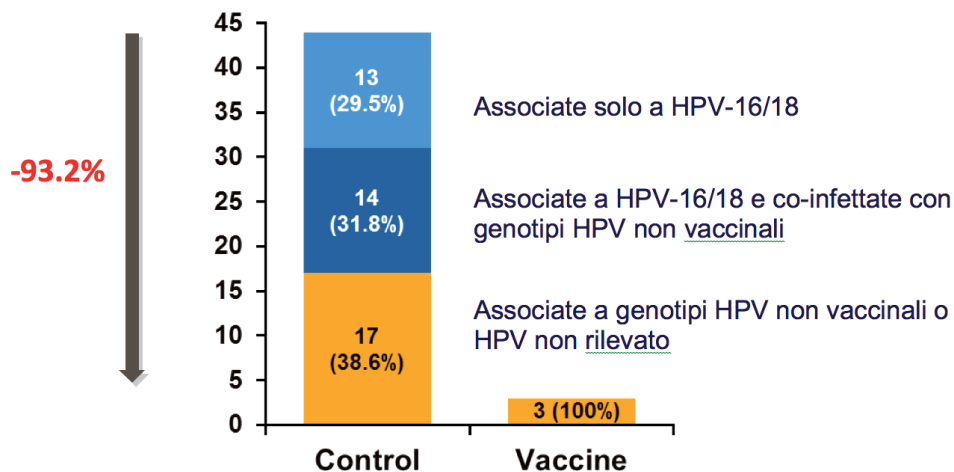
Sulla base dei dati disponibili è quindi possibile concludere che l'efficacia globale del vaccino bivalente verso le CIN3+, il più stringente precursore del CCU, è associata alla protezione esercitata verso le lesioni sia da HPV16 e 18 che da genotipi oncogeni non vaccinali e che l'impatto clinico nella popolazione naive (assimilabile alla coorte delle 12enni) è altamente rilevante dalla prospettiva della Sanità Pubblica.

Per quanto riguarda il vaccino quadrivalente, negli studi FUTURE I e II è stata riscontrata un'efficacia verso le CIN3 indipendentemente dal genotipo pari al 43% nella popolazione naive intention to treat, costituita da donne che non avevano avuto contatto con il virus [42].

Una recente analisi ha valutato il potenziale declino di CCU e decessi derivante dalla vaccinazione di adolescenti naive con il vaccino bivalente allo steady-state. L'analisi è stata condotta considerando tutte le lesioni,

FIGURA 1

EFFICACIA DEL VACCINO BIVALENTE NEI CONFRONTI DELLE CIN3+ [33]



indipendentemente dal genotipo coinvolto, e ha quindi considerato il dato di efficacia nei confronti delle CIN3+ e i dati di incidenza di patologia mondiali e specifici per alcuni paesi (Africa, America, Asia Europa, Oceania) [43]. L'analisi ha stimato quindi i costi evitati grazie alla diminuzione dei CCU in Messico, Canada, Germania, Tailandia e Repubblica Sud Africana. Parallelamente è stata realizzata un'analisi dei costi risparmiati per l'abbattimento dei casi di CIN2/3 in Italia e Malesia. Rispetto alla sola prevenzione delle lesioni di alto grado associate a HPV16 e 18, l'efficacia del vaccino bivalente contro le lesioni CIN3+, indipendentemente dal genotipo, aumenta il numero potenziale di CCU e decessi prevenibili del 27% globalmente e, rispettivamente, del 34% in Africa, 27% in America, 26% in Asia, 21% in Europa e 18% Oceania. Nel medesimo paper ritroviamo anche un'analisi dei costi evitati associati alla prevenzione delle lesioni di CIN2/3 che ha messo in luce che, nei cinque Paesi considerati, il risparmio va dai 10 milioni (Canada) agli 86 milioni (Messico) di dollari internazionali. In Italia, l'efficacia del vaccino bivalente oltre i genotipi vaccinali consentirebbe di evitare ulteriori 1.553 casi di CIN2/3 (33% in più) e di risparmiare circa €1,5 milioni di Euro.

DATI DI EFFICACIA NEI CONFRONTI DEGLI ENDPOINT SECONDARI

L'infezione da HPV 16 e 18 costituisce un importante fattore di rischio anche per le

lesioni precancerose e i carcinomi vulvare, vaginale penieno ed anale, patologie il cui impatto clinico ed epidemiologico è comunque meno rilevante rispetto al CCU e alle CIN; i genotipi 6 e 11 sono invece responsabili dei condilomi, la manifestazione clinica benigna più frequente dell'infezione da HPV sia nel sesso maschile che in quella femminile [44]. Al di fuori della sfera anogenitale, l'HPV è inoltre risultato associato a diverse patologie, tra cui il carcinoma orofaringeo, polmonare, esofageo, della mammella, del colon-retto e della vescica [45,46]. In particolare si stanno iniziando a evidenziare gli effetti benefici della vaccinazione contro il carcinoma orofaringeo (cfr. dopo).

E' utile ricordare che l'endpoint di maggiore interesse, ovvero la prevenzione dei tumori anogenitali, è di difficile registrazione nei trial già pubblicati e in quelli in corso. Considerando, infatti, la lunga latenza tra l'infezione e lo sviluppo della neoplasia, la numerosità campionaria degli studi, nonché le implicazioni di carattere etico, i pazienti vengono in genere seguiti per lo sviluppo di lesioni precancerose aggredibili chirurgicamente. Di seguito si riporta quanto emerso dalla revisione di letteratura relativa all'efficacia dei vaccini anti-HPV nei confronti dei diversi endpoint secondari sopra elencati.

Lesioni anogenitali femminili

La maggior parte della letteratura relativa all'efficacia vaccinale nei confronti delle

lesioni anogenitali femminili è di pertinenza del vaccino quadrivalente dal momento che ricomprende la valutazione contestuale delle neoplasie intraepiteliali vulvo/vaginali (VIN/VaIN) e dei condilomi anogenitali.

In particolare, di interesse risultano la metanalisi condotta da Rambout et al. [13], che prende in considerazione lo studio FUTURE I e lo studio di Villa et al., e gli studi di Dillner et al., che unisce i risultati del FUTURE I e del FUTURE II [36] e di Kjaer et al. [47] di cui si riportano sinteticamente, in Tabella 6, i risultati in quanto comprensiva dei dati ottenuti da tutti e tre i grandi studi sul vaccino quadrivalente sopracitati. Si evidenzia come l'efficacia del vaccino nei confronti delle lesioni genitali esterne da HPV 6, 11, 16 e 18 nella popolazione per-protocol sia pari al 100% (IC 95%: 82,6-100%), mentre nella popolazione intention to treat sia del 79% (IC 95%: 56,4-91%) [47].

Risultati simili sono stati riscontrati, relativamente alle sole VIN/VaIN associate ai genotipi 16 e 18, in un'ulteriore analisi pooled degli stessi tre trial: efficacia del 100% nella popolazione per-protocol (IC 95%: 72-100%) e del 71% nella popolazione intention to treat (IC 95%: 37-88%) [48,49].

Per completezza si riportano anche i dati riportati nello studio di Dillner et al. [36] riguardanti solamente i condilomi associati ai

genotipi 6, 11, 16 e 18: gli autori, nell'analisi per protocol, hanno dimostrato un'efficacia pari al 99% (IC 95%: 96-100%) mentre, includendo nell'analisi i soggetti che avessero ricevuto almeno una dose di vaccino ma comunque negativi per i genotipi vaccinali al baseline (unrestricted susceptible population) l'efficacia è risultata del 96% (IC 95%: 92,5-98,1%). Gli autori hanno inoltre condotto un'ulteriore analisi su questa seconda popolazione analizzando tutte le lesioni, indipendentemente dal genotipo, riscontrando un'efficacia pari all'83% (IC 95%: 74-89%). L'efficacia risulta inferiore, ma comunque significativa, nella popolazione intention to treat (Tabella 7) [36].

L'efficacia della vaccinazione anti-HPV nei confronti delle lesioni genitali esterne è stata dimostrata anche nelle donne con età compresa tra 25 e 45 anni: il lavoro di Castellsague et al. ha confermato i risultati dell'analisi ad interim proposta da Munoz et al. [27], riportando un'efficacia del vaccino quadrivalente pari al 100% (IC 95%: 30,8-100%) nella popolazione per-protocol [50].

Anche nell'RCT PATRICIA è stato osservato, nella coorte according to protocol (donne che hanno ricevuto tre dosi di vaccino, HPV DNA negative e sieronegative al baseline), un minor numero di casi di VIN e VaIN associate ai genotipi 16 e 18 (2 casi) rispetto al gruppo

TABELLA 6

IMPATTO DELLA VACCINAZIONE QUADRIVALENTE SULLE LESIONI GENITALI DA HPV 6, 11, 16, E 18 [47]

			VACCINO QUADRIVALENTE (n=9075)		PLACEBO (n=9075)		EFFICACIA OSSERVATA [IC 95%]
			n	CASI	n	CASI	
PER PROTOCOL	SEVERITÀ DELLA LESIONE	VIN 2/3, VAIN 2/3 o peggiore	7900	0	7902	23	100,0 [82,6-100,0]
		VIN 2/3	7900	0	7902	13	100,0 [67,2-100,0]
		VAIN 2/3	7900	0	7902	10	100,0 [55,4-100,0]
	PER TIPO DI HPV	HPV 6	6932	0	6856	6	100,0 [15,8-100,0]
		HPV 11	6932	0	6856	1	100,0 [<0-100,0]
		HPV 16	6654	0	6467	17	100,0 [76,5-100,0]
		HPV 18	7414	0	7343	2	100,0 [<0-100,0]
INTENTION TO TREAT	SEVERITÀ DELLA LESIONE	VIN 2/3, VAIN 2/3 o peggiore	8956	9	8969	43	79,0 [56,4-91,0]
		VIN 2/3	8956	8	8969	30	73,3 [40,3-89,4]
		VAIN 2/3	8956	2	8969	14	85,7 [37,6-98,4]
	PER TIPO DI HPV	HPV 6	8956	1	8969	9	88,9 [19,5-99,7]
		HPV 11	8956	0	8969	2	100,0 [<0-100,0]
		HPV 16	8956	8	8969	36	77,7 [51,2-91,1]
		HPV 18	8956	1	8969	3	66,5 [<0-99,4]

di controllo (7 casi). Nonostante lo studio non avesse la potenza statistica sufficiente per dimostrare una significativa differenza tra il vaccino e il gruppo di controllo per tali endpoint, i dati sono stati ritenuti utili per ampliare l'indicazione del vaccino bivalente alla prevenzione delle lesioni precancerose vaginali e vulvari [51]. Recentemente, inoltre, l'Agenzia di Sanità Pubblica dell'Inghilterra ha riportato una riduzione fino al 20,8% delle lesioni genitali esterne di nuova diagnosi tra le donne sotto i 19 anni da quando è stato introdotto il programma nazionale di vaccinazione con il vaccino bivalente [52]. A seguito di ciò, alcuni autori hanno effettuato un'analisi post-hoc dell'RCT PATRICIA per accertare la protezione del vaccino contro i genotipi HPV a basso rischio. Poiché nell'RCT non era prevista la raccolta sistematica delle informazioni relative alle lesioni genitali esterne, gli autori hanno valutato l'efficacia del vaccino a 48 mesi contro l'infezione persistente a 6 e 12 mesi da HPV 6, 11 e altri genotipi non oncogeni a basso rischio, dimostrandone un'inattesa efficacia. In particolare lo studio mostra un'efficacia pari al 34,5% (IC 95%: 11,3-51,8%) nei confronti dell'infezione persistente a 6 mesi da HPV 6 o 11 nella popolazione naive che ha ricevuto almeno una dose di vaccino [53]. Ciò potrebbe contribuire a spiegare la riduzione dell'incidenza delle lesioni genitali esterne nella coorte di adolescenti inglesi sottoposta al programma di vaccinazione.

Sempre con riferimento al vaccino bivalente, l'efficacia è stata dimostrata anche contro l'infezione anale da HPV 16 e 18 in una coorte innestata sull'RCT "Costa Rica" [54].

Lo studio ha dimostrato un'efficacia del 62,0% (IC 95%: 47,1-73,1%) nelle giovani donne di età compresa tra 18 e 25 anni, leggermente inferiore a quella dimostrata a livello cervicale. D'altra parte, l'analisi effettuata sulla coorte ristretta (negativa per HPV DNA 16 e 18 e sieronegativa) ha mostrato dati di efficacia sovrapponibili rispetto a quelli cervicali, ovvero dell'83,6% (IC 95%: 66,7-92,8%).

Lesioni anogenitali maschili

Come per le lesioni a carico del genere femminile, anche in questo caso la letteratura si riferisce prevalentemente al vaccino quadrivalente. Un RCT condotto su 4.065 uomini provenienti da 18 nazioni ha dimostrato un'efficacia del 90,4% (IC 95%: 69,2-98,1%) e del 65,5% (IC 95%: 45,8-78,6%) verso i condilomi acuminati e i carcinomi o le neoplasie intraepiteliali di qualsiasi grado perianali e perineali dovuti ai genotipi 6, 11, 16 e 18, rispettivamente nella popolazione per-protocol e intention to treat [55]. Inoltre, gli autori riportano, nella popolazione per-protocol, un'efficacia dell'89,4% (IC 95%: 65,5-97,9%) verso i soli condilomi e del 100% verso la neoplasia intraepiteliale peniena, perianale o perineale (PIN) (anche se non significativa in relazione al basso numero di casi) [56].

Lesioni cancerose a carico di altri distretti

Sebbene la maggior parte dei dati presenti in letteratura riguardino l'efficacia della vaccinazione

TABELLA 7

EFFICACIA DEL VACCINO QUADRIVALENTE NEI CONFRONTI DEI CONDILOMI, DISAGGREGATI PER GENOTIPO E POPOLAZIONE IN STUDIO [36]

GENOTIPO HPV	POPOLAZIONE					
	PER-PROTOCOL*		UNRESTRICTED SUSCEPTIBLE**		INTENTION TO TREAT***	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
6, 11, 16 e 18	99	96,2-99,9	96	92,5-98,1	79,5	73,0-84,6
6 o 11	99	96,1-99,9	96,3	92,9-98,3	79,3	72,7-84,5
16	100	83,1-100	96,3	77,5-99,9	90,6	70-98,2
18	100	60,5-100	100	78,4-100	95,4	71,8-99,9
Qualsiasi	-	-	82,8	74,3-88,8	62	53,5-69,1

*soggetti che hanno effettuato il ciclo completo di vaccinazione e negativi per HPV al baseline; **soggetti che hanno effettuato almeno una dose di vaccino e negativi per HPV al baseline; ***soggetti che hanno effettuato almeno una dose di vaccino indipendentemente dallo status HPV al baseline

nei confronti delle lesioni anogenitali, molti lavori iniziano a evidenziare il ruolo che la vaccinazione anti-HPV potrebbe avere nei confronti delle lesioni a carico degli altri distretti nei quali il virus è stato riconosciuto come una delle cause di patologia neoplastica. Attualmente, il dato più consistente è quello derivato dal Costa Rica Trial e relativo all'efficacia del vaccino bivalente nei confronti delle infezioni da HPV dell'orofaringe [57]. Gli autori riportano, infatti, che a distanza di quattro anni dalla vaccinazione, si osserva un'efficacia vaccinale nei confronti delle infezioni orali da HPV 16/18, nella coorte costituita da tutte le donne che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino, pari al 93,3% (IC 95%: 63-100%).

SICUREZZA

Fino al 2013 sono state distribuite nel mondo circa 175 milioni di dosi di vaccini anti-HPV [58]. I dati emersi dalla sorveglianza sono stati giudicati rassicuranti per entrambi i vaccini dal Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) della WHO e, sebbene i dati sul vaccino quadrivalente siano maggiori rispetto a quelli su bivalente, il profilo di sicurezza dei due è stato considerato sovrapponibile [58]. Uno studio di Slade et al. del 2009 sui dati di sorveglianza del Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS, il sistema di sorveglianza post-marketing dei vaccini statunitense) ha riportato un buon profilo di sicurezza del vaccino quadrivalente [59], emergendo solamente una probabile associazione con la sincope (8,2 casi su 100.000 dosi somministrate), successivamente confermata e verosimilmente correlata alla popolazione che riceve il vaccino e al contesto nel quale esso viene somministrato [58,60]. Al 2013 il VAERS continua a suggerire che il vaccino quadrivalente, che rappresenta il vaccino somministrato nel 99% dei casi negli USA, è sicuro. Su circa 56 milioni di dosi di vaccino quadrivalente somministrate sono stati infatti registrati 21.194 eventi avversi, di cui il 92,1% è stato definito non serio. Fatta eccezione per gli svenimenti, i quali si sono rivelati piuttosto comuni, la frequenza degli altri eventi avversi è risultata sovrapponibile a quella suggerita dagli studi clinici e non sono stati osservati decessi riconducibili sicuramente al vaccino [59,60]. La britannica Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ha raccolto i dati relativi alla

somministrazione di oltre 6 milioni di dosi di vaccino bivalente, avvenuta tra il 2009 ed il 2012 nel Regno Unito, e ha valutato come nettamente positivo il rapporto rischi/benefici di tale vaccino [61]. In totale, è stato riportato un evento avverso ogni 1.000 dosi somministrate (14.300 reazioni avverse). Il 31% delle reazioni avverse è stato considerato serio, ma di queste la maggior parte è stata rappresentata da disturbi di natura psicogena (svenimenti o attacchi di panico all'atto della somministrazione). Solo due pazienti sono decedute successivamente alla somministrazione, ma nessun decesso è stato attribuito al vaccino. Anche per il vaccino bivalente, quindi, i dati osservati durante la sorveglianza sono risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli emersi dagli studi clinici [61].

In Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità e le Regioni hanno collaborato alla sorveglianza attiva della popolazione di ragazze di età compresa tra 9 e 26 anni che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HPV. In particolare, lo studio condotto ha avuto una durata di tre anni, da giugno 2009 ad aprile 2012, e ha riguardato sia il vaccino bivalente che quello quadrivalente [62]. Hanno partecipato allo studio 35 ASL o Distretti vaccinali di nove Regioni e di una Provincia Autonoma. Sono state incluse nella sorveglianza 12.990 ragazze che hanno ricevuto la prima dose di vaccino tra il 1 giugno 2009 e il 31 dicembre 2011 per un totale di 38.173 dosi somministrate. Sono state vaccinate 3.420 ragazze con il vaccino quadrivalente e 9.570 ragazze con il vaccino bivalente; il ciclo vaccinale è stato interrotto da 176 ragazze, 53 dopo la somministrazione del vaccino quadrivalente (1,5% delle pazienti vaccinate) e 123 dopo quella del vaccino bivalente (1,3% delle pazienti vaccinate). La maggior parte delle interruzioni è stata dovuta al rifiuto a continuare il ciclo vaccinale, mentre 18 ragazze hanno interrotto la vaccinazione per la comparsa di una reazione avversa al vaccino (11 dopo la prima dose e sette dopo la seconda dose). Dopo la prima dose, 7.603 ragazze (il 63% delle ragazze che hanno riconsegnato il diario vaccinale) hanno riportato almeno un evento avverso entro 15 giorni dalla somministrazione (il 36% delle pazienti vaccinate con il vaccino quadrivalente e il 72% delle vaccinate con il bivalente). Non sono stati riportati decessi e la maggior parte degli eventi è risultata di lieve o

moderata rilevanza clinica e in linea con quanto già descritto (Figura 2) [62].

I dati italiani di sorveglianza post-marketing più aggiornati risalgono al 2012 [63]. Dai dati di sorveglianza emerge che nel 2012 le segnalazioni riguardanti i vaccini anti-HPV sono state 293, di cui 118 attribuite al vaccino quadrivalente e 170 a quello bivalente. Il decremento osservato per il vaccino bivalente, secondo l'AIFA, è probabilmente dovuto alla conclusione del progetto di sorveglianza attiva. A differenza del 2011, la percentuale di reazioni avverse gravi è simile per i due vaccini. Infatti, mentre nel 2011 sono state registrate come reazioni avverse gravi il 13,2% delle segnalazioni relative al vaccino quadrivalente contro l'1,2% di quelle riferite al vaccino bivalente, nel 2012 sono risultate reazioni gravi rispettivamente il 6,8% e il 6,4% [63]. Non si notano differenze rilevanti nella distribuzione degli eventi avversi per apparato rispetto ai dati emersi dal precedente rapporto [62,63].

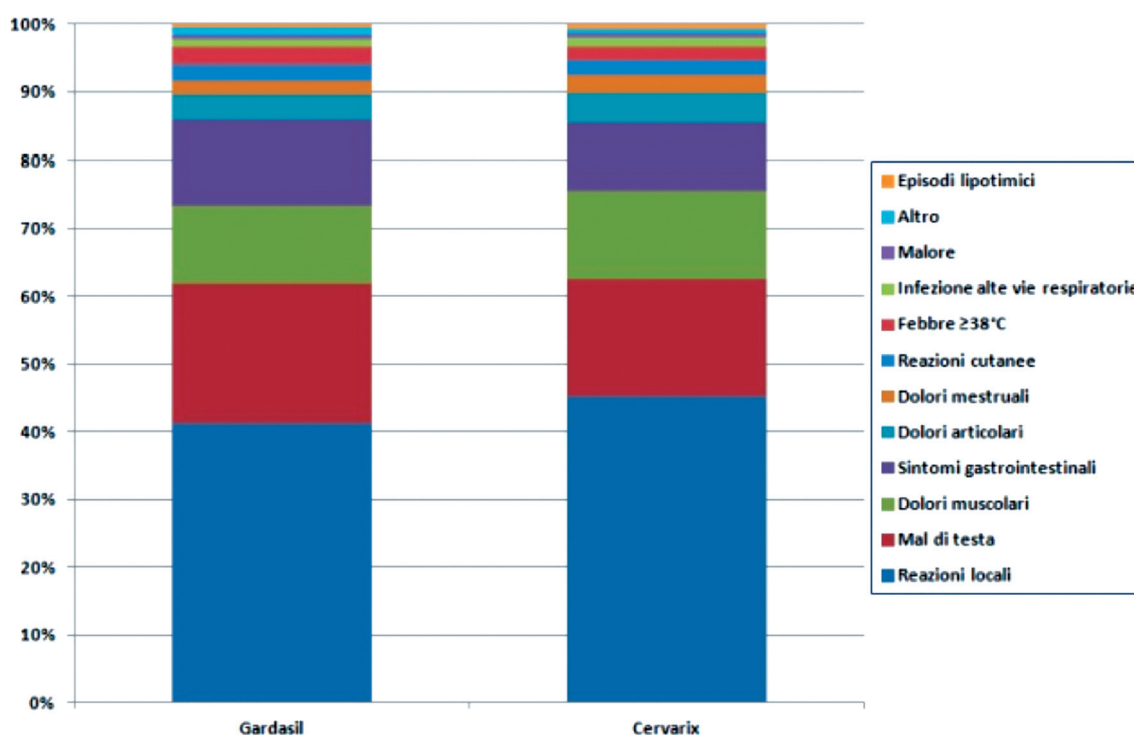
Nel 2013 l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) si è espressa favorevolmente sulla sicurezza di entrambi i vaccini disponibili, revisionando

tutti i dati disponibili. L'unico evento avverso che, secondo la FIGO, si associa realmente alla somministrazione dei due vaccini è la sincope, ma questa non si verifica più comunemente rispetto ad altri vaccini. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, la FIGO conferma che il dolore al sito di iniezione si verifica spesso, ma trattandosi di un fenomeno auto-limitantesi che regredisce spontaneamente, e visto l'eccellente profilo globale di sicurezza, la vaccinazione anti-HPV è comunque raccomandata [64].

Dalla revisione della letteratura scientifica condotta su PubMed è emerso che un solo trial ha messo direttamente a confronto i due vaccini in termini di sicurezza [65,66]. In tale studio, di cui i primi dati sono stati pubblicati nel 2009, sono state randomizzate 1.106 donne di età compresa tra 18 e 45 anni, seguite per 12 mesi. Dalle analisi ad interim [65] è emerso che almeno una reazione avversa è stata osservata nel 95% delle donne vaccinate col vaccino bivalente rispetto all'85% di quelle vaccinate col quadrivalente. In entrambi i gruppi il sintomo più comune è stato il dolore alla sede dell'iniezione (93% vs 72%, di grado 3 nel 17% vs 3% delle donne). L'astenia è stata osservata nel 50%

FIGURA 2

DISTRIBUZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI REGISTRATI ENTRO 15 GIORNI
DALLA SOMMINISTRAZIONE DELLA PRIMA DOSE DI VACCINO HPV IN ITALIA [62]



delle donne vaccinate con il vaccino bivalente rispetto al 40% di coloro che hanno ricevuto il vaccino quadrivalente, mentre la mialgia è stata osservata rispettivamente nel 28% e nel 20% dei casi. La durata media dei sintomi è stata di 3,3 giorni nel gruppo vaccinato col bivalente e di 2,7 in quello vaccinato col quadrivalente [65]. Sebbene non siano state osservate differenze significative in termini di malattie croniche di nuova insorgenza e di eventi avversi seri, il 30% delle donne vaccinate con il vaccino bivalente ha riportato condizioni mediche clinicamente rilevanti contro il 27% di quelle vaccinate con il quadrivalente, mentre rispettivamente il 43% e il 37% hanno lamentato altri sintomi non ricercati attivamente nel protocollo di studio [65]. Tale indagine è proseguita per ulteriori 12 mesi [66], con risultati che si mantengono coerenti con quelli già osservati. Solo un decesso è stato osservato, ma per cause non imputabili al vaccino (carcinoma renale). Le condizioni mediche clinicamente rilevanti osservate più frequentemente nei soggetti arruolati nel gruppo del vaccino bivalente e in quello del quadrivalente sono state bronchiti (2,7% vs 1,6%) e depressione (2,0% vs 2,0%) [66].

Una recente meta-analisi [67] ha infine confrontato indirettamente i due vaccini in termini di effetti collaterali. La meta-analisi ha raccolto i dati di 12 trial contro placebo con follow up minimo di sette mesi (otto studi per il vaccino bivalente e quattro per il quadrivalente). Dal confronto emerge che sia i sintomi locali che quelli sistemici sembrano verificarsi più frequentemente nei soggetti vaccinati con il vaccino bivalente (Tabella 8). Per il resto i risultati della meta-analisi confermano il buon profilo di sicurezza di entrambi i vaccini e non si discostano dai dati della sorveglianza

post-marketing, confermando che gli effetti collaterali più comuni sono dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione (Figura 3).

Un'ulteriore review di Macartney et al. [68] riassume il profilo di sicurezza dei vaccini anti-HPV. Secondo tale review, entrambi i vaccini sono associati a un rischio relativamente elevato di reazioni al sito di iniezione, in particolare dolore, ma queste durano poco e si risolvono spontaneamente. Le reazioni sistemiche sono generalmente lievi e auto-limitantesi. La sincope post-vaccinazione può essere gestita facilmente e l'anafilassi è rara. Infine, sebbene la vaccinazione non sia raccomandata per le donne in gravidanza, non esistono prove di disordini della gravidanza o a carico del nascituro nelle donne incinte vaccinate [68].

Recentemente alcuni autori hanno suggerito una possibile associazione tra la somministrazione dei vaccini anti-HPV e lo sviluppo di varie malattie perlopiù autoimmuni, in particolare la sclerosi multipla e le malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, la sindrome di Guillain-Barré, il lupus sistemico eritematoso, l'artrite reumatoide e altre forme di artrite, le malattie infiammatorie croniche intestinali e l'insufficienza ovarica primitiva [69]. Tale associazione è, per ammissione degli stessi autori, tuttavia incerta, probabilmente spuria, visto che le malattie autoimmuni sono piuttosto frequenti nelle giovani adolescenti. Inoltre, altri recenti studi sembrano escludere per ora tale associazione [68,70-72].

CONCLUSIONI

- I vaccini anti-HPV bivalente e quadrivalente sono stati sviluppati con

TABELLA 8

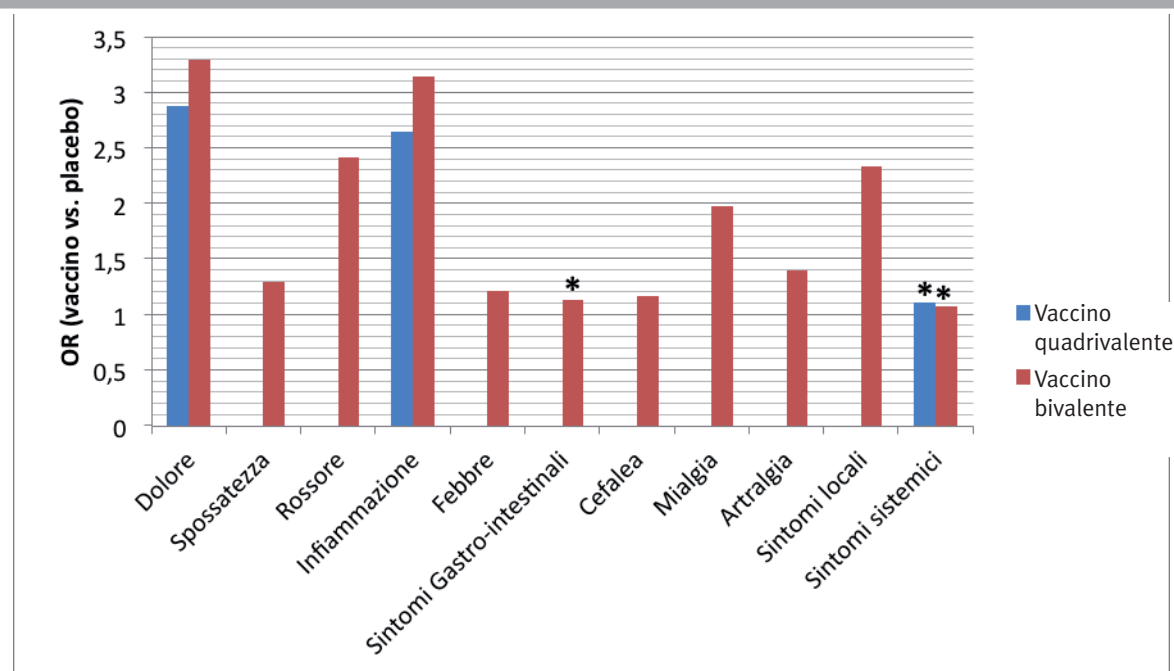
RISULTATI DELLA META-ANALISI DI GONÇALVES ET AL [67]. VACCINI BIVALENTE E QUADRIVALENTE A CONFRONTO RISPETTO AGLI EFFETTI COLLATERALI			
EFFETTO COLLATERALE	VACCINO QUADRIVALENTE (N PAZIENTI STUDIATI)	VACCINO BIVALENTE (N PAZIENTI STUDIATI)	OR (IC95%)
Dolore	1608	4818	0,97 (0,85-1,11)
Infiammazione	1491	4670	1,38 (1,20-1,59)
Febbre	579	4499	1,19 (0,84-1,68)
Sintomi locali	1889	679	4,08 (2,98-5,59)
Sintomi sistemici	3498	702	4,37 (3,64-5,24)

Il gruppo vaccinato con il vaccino quadrivalente è considerato gruppo di controllo, mentre quello vaccinato con il bivalente è considerato il gruppo sperimentale

l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle lesioni precancerose e cancerose a carico della cervice uterina, associate all'infezione da parte dei genotipi oncogeni 16 e 18, responsabili di circa il 70% dei casi. Tuttavia, accanto all'endpoint primario [lesioni neoplastiche intraepiteliali (CIN), in situ (Adenocarcinoma In Situ - AIS) e invasive (CCU) della cervice uterina] possiamo riconoscere degli endpoint secondari come le lesioni precancerose e cancerose della vagina, della vulva, dell'ano e del pene e le lesioni genitali esterne benigne (condilomi).

- Con riferimento all'endpoint primario, i due vaccini sono considerati sovrapponibili in termini di efficacia nei confronti delle lesioni associate a HPV 16 e 18. L'efficacia vaccinale risulta superiore al 90% nei confronti delle lesioni CIN 2+ nella popolazione per-protocol, negativa per HPV al baseline e che ha ricevuto tutte le dosi vaccinali, mentre si riduce in quella che riceve una sola dose vaccinale e include anche donne non negative per HPV al baseline, con differenze rispetto al genotipo (efficacia maggiore nei confronti delle lesioni da HPV 18). Questi risultati trovano conferma anche agli ultimi follow-up disponibili.
- Sempre con riferimento all'endpoint primario, va fatta una considerazione specifica sui dati di cross-protection, intesa come capacità del vaccino di proteggere anche nei confronti di genotipi non vaccinali. Tale aspetto è molto rilevante essendo tali genotipi, in particolare HPV 31, 33, 45, 52 e 58, coinvolti nella patogenesi di circa il 30% dei tumori della cervice uterina. I dati di una recente metanalisi mettono in evidenza livelli più alti di cross-protection nei confronti di HPV 31, 33 e 45 del vaccino bivalente rispetto al quadrivalente (efficacia nei confronti delle CIN 2+ pari a 83,4% versus 57,4%, 76,3% versus 0% e 100% versus nessuna stima disponibile, rispettivamente). Similari invece risultano i dati relativi alla cross-protection dei due vaccini verso HPV 52 e 58.
- Complessivamente, tenendo conto dell'efficacia del vaccino nei confronti delle lesioni associate ai genotipi

FIGURA 3

 EFFETTI COLLATERALI DEI VACCINI ANTI-HPV.
ODDS RATIO VERSUS PLACEBO CALCOLATI DA GONÇALVES ET AL. [67]


* Incremento del rischio non statisticamente significativo

vaccinali e non, i dati di letteratura dimostrano che, nella popolazione naive (ossia che non è venuta a contatto con il virus precedentemente e, quindi, assimilabile alla coorte delle 12enni) che ha ricevuto almeno una dose, il vaccino bivalente ha un'efficacia del 93,2% verso le CIN3+ indipendentemente dal genotipo associato alla lesione, confermando quindi il rilevante impatto clinico per la Sanità Pubblica nella prevenzione del CCU.

- In riferimento agli endpoint secondari, la maggior parte dei dati riguarda il vaccino quadrivalente, diretto nei confronti dei genotipi 16, 18, 6 e 11. L'efficacia vaccinale sembrerebbe raggiungere, nella popolazione per-protocol, valori del 100% nei confronti sia dei condilomi sia delle lesioni precancerose a carico della vulva e della vagina. I valori di efficacia si riducono al di sotto dell'80% nella popolazione che ha ricevuto almeno una dose e comprende anche le donne

non naive. Anche il vaccino bivalente ha evidenziato un'efficacia nel ridurre le lesioni precancerose vulvari e vaginali, così come sembrerebbe avere un'efficacia, seppur modesta, nella prevenzione delle infezioni associate ai genotipi a basso rischio.

- Attualmente si dispone dei dati di farmacovigilanza sui vaccini anti-HPV a livello statunitense, europeo e italiano. Dai dati europei e italiani si può stimare che il numero di reazioni avverse sia pari a circa 1 ogni 1.000 dosi somministrate, la maggior parte di natura lieve. Le più frequenti reazioni locali osservate sono dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione, mentre le più frequenti reazioni generalizzate sono astenia, cefalea, mialgia, sintomi gastrointestinali, altralgia e febbre. In conclusione, entrambi i vaccini anti-HPV sono ben tollerati e sicuri, con un profilo sovrapponibile in termini di possibili reazioni avverse.

Bibliografia

- [1] Gabutti G. Vaccini anti-HPV, risultati di efficacia vaccinale. *Ital J Public Health* 2011;8(S1):6-12.
- [2] Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: Improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 1):S1-10.
- [3] WHO and IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90 Human Papillomaviruses. IARC, Lyon France 2007.
- [4] Gardasil. Summary of Product Characteristics.
- [5] Cervarix. Summary of Product Characteristics.
- [6] Carreon JD, Sherman ME, Guillén D, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynaecol Pathol* 2007;26:441-446.
- [7] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113:18-25.
- [8] Hakama M, Luostarinen T, Hakulinen T. Survival of in situ carcinoma of cervix uteri: a 50-year follow-up in Finland. *Int J Cancer* 2004;112:1072-74.
- [9] Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337:76-84.
- [10] International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbook of Cancer Prevention. Cervical Cancer Screening. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press, 2005.
- [11] De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, Scambia G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):642-51.
- [12] La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007;25(50):8352-8.
- [13] Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007;177(5):469-79.
- [14] Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:13.
- [15] Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis.

- Arch Argent Pediatr 2012;110(6):483-9.
- [16] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
- [17] 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(1):18-27.
- [18] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. 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 control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
- [19] Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. 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.
- [20] 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.
- [21] 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(11):1459-66.
- [22] 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.
- [23] Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199(7):926-935.
- [24] Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199(7):936-944.
- [25] FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
- [26] Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. 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. *Lancet* 2009;374(9686):301-314.
- [27] Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373(9679):1949-1957.
- [28] Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):325-39.
- [29] Clark LR, Myers ER, Huh W, et al. Clinical trial experience with prophylactic human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine in young black women. *J Adolesc Health* 2013;52(3):322-9.
- [30] Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci* 2013;104(4):465-72.
- [31] Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov* 2011;1(5):408-19.
- [32] Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(3):390-7.
- [33] Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):89-99.
- [34] Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer* 2012;131(1):106-16.
- [35] Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer* 2011;129(11):2632-42.
- [36] Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
- [37] Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014 19:10(8).
- [38] Lapinet-Vera J, Bianchi C, La Torre G. I vaccini anti HPV nella prevenzione del CCU: aspetti biotecnologici,

- di immunogenicità e di efficacia. *Ital J Public Health* 2007;6(S1):22-28.
- [39] Herrero R. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: Limited Cross-Protection against Additional HPV Types. *J Infect Dis* 2009;199(7):919-922.
- [40] Wheeler CM, Castellsaguè X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-years end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):100-10.
- [41] Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(10):781-9
- [42] Schiller JT, Castellsaguè X, Garland SM.. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F123-38.
- [43] Van Kriekinge G, Castellsaguè X, Cibula D, Demarteau N. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine* 2014;32:733-739.
- [44] Gabutti G, Tosatto R, Pasciullo G, Cristiani P. Impatto clinico ed epidemiologico dei tumori HPV-correlati in entrambi i sessi. *Minerva Ginecologica* 2013;65(2):223-240.
- [45] Cobos C, Figueroa JA, Mirandola L, et al. The Role of Human Papilloma Virus (HPV) Infection in Non-Anogenital Cancer and the Promise of Immunotherapy: A Review. *Int Rev Immunol* 2014;33(5):383-401.
- [46] Sehnal B, Vojáčková N, Driák D, et al. [Anticipated Efficacy of HPV Vaccination in Prophylaxis Against Nongenital Cancers] *Klin Onkol* 2014;27(4):239-46.
- [47] Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2(10):868-78.
- [48] 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 (9574):1693-702.
- [49] McCormack PL, Joura EA. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women. *Drugs* 2010;70(18):2449-74.
- [50] Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105(1):28-37.
- [51] EMA. Allegato I. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf.
- [52] Health Protection Report 31.05.12, Volume 6, No. 22. Sexually transmitted infection in England, 2011.
- [53] Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Against Low-Risk HPV Types (PATRICIA Randomized Trial): An Unexpected Observation. *J. Infect Dis* 2013;208(9):1391-6.
- [54] Kreimer AR et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncology* 2011;12:862-870.
- [55] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364(5):401-11.
- [56] Garnock-Jones KP, Giuliano AR. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine: for the prevention of genital warts in males. *Drugs* 2011;71(5):591-602.
- [57] Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLOSOne* 2013;8(7):e68329.
- [58] WHO. GACVS Safety update on HPV Vaccines 2013. Disponibile online: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf.
- [59] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302(7):750-7.
- [60] CDC. Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007-2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006-2013-United States. *MMWR*. 2013;62(29):591-5.
- [61] MHRA. Cervarix HPV vaccine: update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme. December 2012. Disponibile online: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con213228.pdf>.
- [62] AIFA. Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia 2011. Disponibile online: http://www.sefap.it/web/upload/Rapporto_vaccini_2011_0.pdf.
- [63] AIFA. Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia 2012. Disponibile online: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_sulla_sorveglianza_postmarketing_dei_vaccin_%20in_Italia_Anno_2012.pdf.
- [64] Denny L; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Safety of HPV vaccination: a FIGO statement. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;123(3):187-8.
- [65] Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of

- the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705-19.
- [66] Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2011;7(12):1343-58.
- [67] Gonçalves AK, Cobucci RN, Rodrigues HM, de Melo AG, Giraldo PC. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Braz J Infect Dis*. 2014.
- [68] Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf* 2013;36(6):393-412.
- [69] Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):736-41.
- [70] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2014;275(4):398-408.
- [71] Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906.
- [72] Caskey R. No association of HPV vaccination with serious adverse events. *J Pediatr* 2014;164(5):1240.



I VACCINI ANTI-HPV - LA SCHEDULA 2-DOSI NELLE ADOLESCENTI

Roberta Tosatto

Direzione Medica Vaccini, GlaxoSmithKline S.p.A., Verona

BACKGROUND

Nonostante la disponibilità di due vaccini anti-HPV, il cancro della cervice uterina (CCU) rimane ancora una patologia ad alto impatto globale [1], sicuramente maggiore nei paesi con risorse limitate che non possono permettersi la vaccinazione, ma anche nei paesi Europei dove la copertura vaccinale è inferiore ai livelli ottimali, ad indicare che una schedula vaccinale più semplice possa favorire il raggiungimento di adeguate coperture vaccinali [2,3].

In Italia le coperture per 3 dosi di vaccino anti-HPV nelle 12enni, oggetto della chiamata attiva e gratuita come da PNPV 2012-2014, sono ancora relativamente basse (asstate al 69% se si considera la media nazionale relativa alle 5 coorti dal 1997 al 2001) e lontane dall'obiettivo >95% definito dallo stesso PNPV [4].

Il progetto VALORE, coordinato dal Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (Cnesps) dell'Istituto Superiore di Sanità, conclusosi a maggio 2013 dopo quasi tre anni di attività, aveva come obiettivo ultimo quello di produrre strumenti operativi di supporto alle Regioni e ASL per incrementare le coperture vaccinali in tutto il territorio nazionale [5].

Una schedula vaccinale in grado di conferire la stessa protezione verso il CCU con un minor numero di dosi può essere lo strumento per aumentare l'aderenza alla vaccinazione, aumentare le coperture e quindi proteggere un maggior numero di ragazze e donne dal CCU, rispondendo ad un obiettivo di salute pubblica con una serie di vantaggi di tipo organizzativo ed economico per il Sistema Sanitario.

Recentemente entrambi i vaccini anti-HPV hanno ottenuto una modifica del rispettivo Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) [6,7] riguardante la schedula vaccinale in

una specifica fascia d'età.

In particolare, a Dicembre 2013 l'European Medicine Agency (EMA) ha approvato una nuova posologia per il vaccino anti-HPV bivalente limitatamente alla fascia di età 9-14 anni inclusi, nelle femmine.

La *Sezione 4.2 - Posologia e modo di somministrazione* del RCP [6] riporta che la schedula di vaccinazione dipende dall'età del soggetto, ed è così specificata:

- Dai 9 ai 14 anni inclusi ----> due dosi a 0 e 6 mesi rispettivamente; in caso sia necessaria flessibilità nella somministrazione della seconda dose, questa deve essere somministrata da 5 a 7 mesi dopo la prima dose.
- Dai 15 anni e oltre ----> tre dosi a 0, 1 e 6 mesi rispettivamente, tenendo conto della flessibilità già prevista per la somministrazione della seconda e terza dose.

A Marzo 2014 l'EMA ha approvato una nuova posologia per il vaccino anti-HPV quadrivalente limitatamente alla fascia di età 9-13 anni inclusi, in entrambi i sessi.

La *Sezione 4.2 - Posologia e modo di somministrazione* del RCP [7] è così specificata:

- Individui dai 9 ai 13 anni inclusi ----> due dosi a 0 e 6 mesi rispettivamente; se la seconda dose viene somministrata prima di 6 mesi dalla prima dose, è raccomandata la somministrazione di una terza dose, in accordo alla schedula a 3 dosi (0, 2, 6 mesi).

Alternativamente, in questa stessa fascia di età il vaccino anti-HPV quadrivalente può essere somministrato in accordo a una schedula a 3 dosi (a 0, 2 e 6 mesi, tenendo conto della flessibilità prevista per la somministrazione della seconda e terza dose).

- Individui di età pari o superiore a 14 anni

Il vaccino anti-HPV quadrivalente deve essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (a 0, 2 e 6 mesi, tenendo conto della flessibilità prevista per la somministrazione della seconda e terza dose).

Nonostante non sia ancora stato identificato un correlato di protezione vs le infezioni persistenti da HPV e le lesioni precancerose, è riconosciuto che la protezione indotta dai vaccini anti-HPV sia mediata dagli anticorpi neutralizzanti; inoltre, i titoli anticorpali vengono abitualmente utilizzati come surrogati della protezione negli studi clinici quando non è possibile valutare in misura diretta l'efficacia clinica.

E' questo il caso di studi condotti in pre-adolescenti nelle quali non è possibile, per motivi etici, effettuare indagini invasive per la raccolta di campioni citologici che sarebbero necessari per la valutazione oggettiva di efficacia dei vaccini anti-HPV. Pertanto, l'indicazione di utilizzo dei vaccini anti-HPV nella popolazione delle pre-adolescenti si è basata, per l'iniziale posologia a 3 dosi, sugli studi di *immunobridging* con i dati ottenuti nelle ragazze/giovani donne nelle quali l'efficacia è stata dimostrata con la misurazione di endpoints clinici.

Questi studi di *immunobridging* avevano dimostrato che la somministrazione di 3 dosi di vaccino bivalente in pre-adolescenti/adolescenti di età 9-14 anni determinava livelli di titoli anticorpali (espressi come medie geometriche, GMT, e misurati con test ELISA) vs HPV-16 e HPV-18 circa 2 volte più elevati di quelli indotti in ragazze/giovani donne di età 15-25 anni (8,9); analoga osservazione era stata ricavata per il vaccino quadrivalente misurando le GMTs (test cLIA) vs HPV-16 e HPV-18 in adolescenti di età 10-15 anni che risultavano circa 2 volte più elevate rispetto a quelle riscontrate nelle ragazze/giovani donne di età 16-23 anni [10].

La maggiore immunogenicità nelle adolescenti, unitamente alle criticità logistiche/organizzative legate al completamento della schedula 3-dosi e al potenziale risparmio di costi, hanno rappresentato il razionale per lo sviluppo clinico della schedula 2-dosi in questa fascia di età.

Per la stessa motivazione etica su menzionata, l'efficacia della schedula 2-dosi non può essere valutata in ragazze di età

minore di 14/15 anni, pertanto anche in questo caso viene ricavata da studi di *immunobridging* con la popolazione di età 15/16-25/26 anni, a seconda del vaccino anti-HPV considerato.

Vengono di seguito presentati i dati che, per ciascun vaccino anti-HPV, hanno supportato l'approvazione della schedula 2-dosi.

VACCINO BIVALENTE ADIUVATO CON AS04 – SCHEDULA 2-DOSI

Sviluppo clinico

Lo sviluppo clinico della schedula 2-dosi nella popolazione di adolescenti di età 9-14 anni del vaccino bivalente ha previsto 3 studi (Tabella 1), di cui 2 (HPV-048 e HPV-070) sono stati inclusi nel dossier registrativo depositato all'EMA ad Agosto 2013.

I risultati dello studio HPV-071 non sono ancora disponibili.

Studio HPV-048

Studio di Fase I/II, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, in cieco per le schedule 2-dosi, avente l'obiettivo di valutare l'immunogenicità di diverse schedule 2-dosi utilizzando la formulazione di vaccino bivalente già disponibile in commercio, contenente 20mcg di ciascun antigene di HPV (20/20F), oltre che una formulazione contenente una quantità doppia di ciascun antigene di HPV (40/40F); la formulazione con dosaggio più elevato è stata valutata come un'alternativa alla formulazione standard autorizzata qualora questa, con la schedula 2-dosi, non avesse indotto una risposta immunitaria accettabile.

Aolessenti/ragazze di età compresa tra 9 e 25 anni sono state randomizzate, stratificate per fasce di età (9-14, 15-29, 20-25 anni), secondo lo schema riportato in Figura 1.

Lo studio prevedeva un follow-up fino a 6,5 anni dalla prima dose di vaccino; ad oggi, sono disponibili i dati fino a 5 anni (Mese 60) [11-13].

Metodi

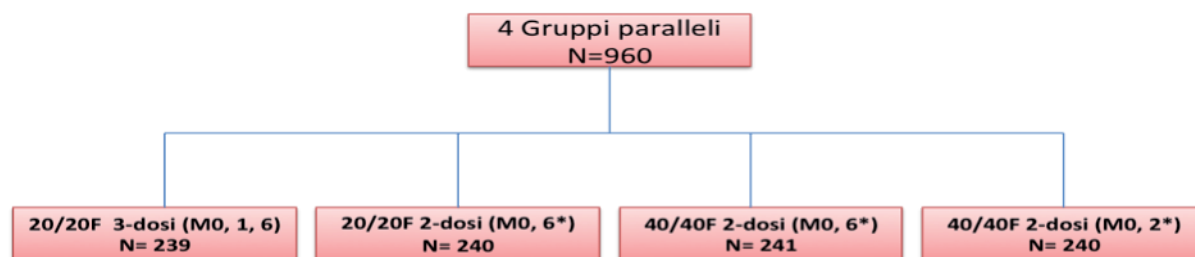
Per la valutazione sierologica è stato raccolto un campione di sangue pre-vaccinazione (Mese 0), al Mese 3 (solo per i gruppi a 2-dosi) e ai

TABELLA 1

PIANO DI SVILUPPO CLINICO DEL VACCINO BIVALENTE SCHEDULA 2-DOSI (9-14 ANNI)			
STUDI CLINICI			
TITOLO	HPV-048: Evaluation of the immunogenicity and safety of Cervarix® administered in healthy females 9-25y using an alternative schedule and dosing as compared to the standard schedule and dosing	HPV-070: Immunogenicity and safety study of Cervarix® administered according to alternative 2-dose schedules in 9-14y old females	HPV-071 (in corso): Immunogenicity and safety study of Cervarix® vs. Gardasil® when administered according to alternative 2-dose schedules in 9-14y old females
METODO	Studio di <i>Immunobridging</i> : schedula 2-dosi in adolescenti 9-14 anni vs schedula 3-dosi in ragazze/giovani donne 15-25 anni		Studio "Head-to-head": Cervarix® schedula 2-dosi vs Gardasil® schedula 2-dosi e 3-dosi in adolescenti 9-14 anni
PRIMARY ENDPOINTS	Non-inferiorità della risposta immunitaria a HPV16 e 18 con la schedula 2-dosi (9-14 anni) vs la schedula 3-dosi (15-25 anni) valutata fino a 5 anni	Non-inferiorità del tasso di sieroconversione con la schedula 2-dosi (9-14 anni) va la schedula 3-dosi (15-25 anni) al Mese 7. Non-inferiorità dei titoli anticorpali con la schedula 2-dosi (9-14 anni) vs la schedula 3-dosi (15-25 anni) al Mese 7.	Valutare la non-inferiorità/superiorità dell'immunogenicità di Cervarix® schedula 2-dosi vs Gardasil® schedula 2-dosi e 3-dosi

FIGURA 1

SCHEMA DI RANDOMIZZAZIONE DELLO STUDIO HPV-048



*In cieco per i gruppi con la schedula 2-dosi; M=mese; F=formulazione (µg); N=numero di soggetti. Adattato da ref. 10.

Mesi 7, 12, 18, 24, 36, 48, 60. Gli anticorpi per HPV-16 e HPV-18 sono stati misurati con il test ELISA e la sieropositività definita in presenza di una concentrazione di anticorpi ≥ 8 Unità ELISA [EU]/mL per HPV-16 e ≥ 7 EU/mL per HPV-18. Per gli anticorpi per HPV-31 e HPV-45 la sieropositività veniva definita per concentrazioni di anticorpi ≥ 59 EU/mL.

Obiettivi dello studio

Gli obiettivi co-primari erano valutare
a) l'immunogenicità vs HPV-16 e HPV-18

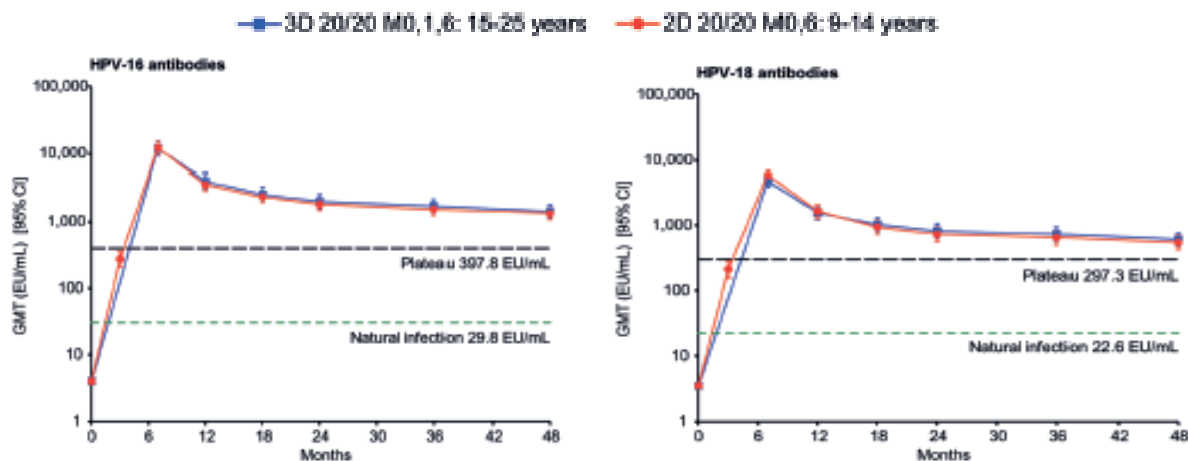
di ciascuna schedula 2-dosi un mese dopo l'ultima dose e confrontarle con quella della schedula 3-dosi; b) la reattogenicità riportata entro 7 giorni dopo la somministrazione di ciascuna dose.

Gli obiettivi secondari erano valutare
a) per ciascun gruppo di età (9-14, 15-19 & 20-25 anni), la non-inferiorità delle GMTs per HPV-16 e HPV-18 di ciascuna schedula 2-dosi vs la schedula 3-dosi nelle donne di 15-25 anni; b) la cinetica della risposta anticorpale; c) la sicurezza.

I rapporti tra le GMTs ottenute con le schedula 3-dosi e 2-dosi sono stati calcolati al

FIGURA 2

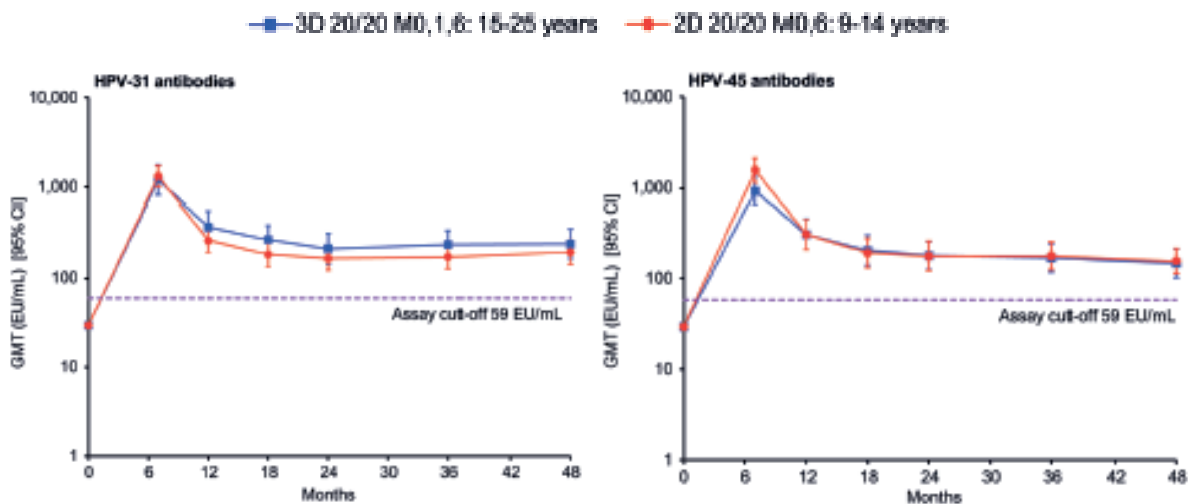
CINETICA DELLA RISPOSTA ANTICORPALE VS HPV-16 E HPV-18 FINO AL MESE 48 (ELISA)



Coorte ATP per l'immunogenicità; M = mese; GMT = Medie Geometriche del Titolo anticorpale

FIGURA 3

CINETICA DELLA RISPOSTA ANTICORPALE VS HPV-31 E HPV-45 FINO AL MESE 48 (ELISA)



Coorte ATP per l'immunogenicità; M = mese; GMT = Medie Geometriche del Titolo anticorpale

95% CI e la non-inferiorità era dimostrata se il limite superiore di tale 95% CI era <2.

761 (79%), 618 (64%) e 548 (57%) soggetti rispettivamente ai Mesi 7, 24, 48 e 60.

Risultati

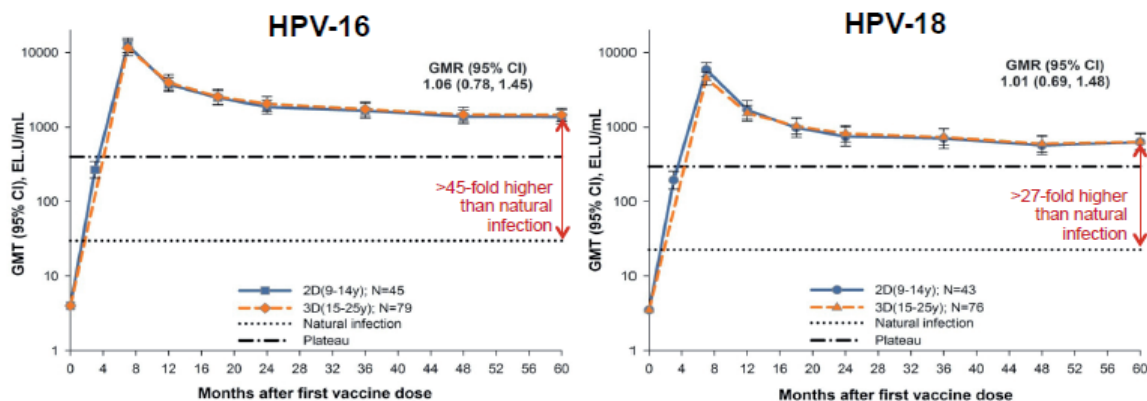
960 soggetti hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino e rappresentano quindi la popolazione Total Vaccinated Cohort (TVC); la popolazione ATP (soggetti negativi al basale) per l'immunogenicità ha incluso 843 (88%),

Immunogenicità

Tutti i soggetti inizialmente sieronegativi per gli anticorpi vs HPV-16 e HPV-18 hanno presentato sierconversione 1 mese dopo l'ultima dose di vaccino (Mese 3 per la schedula M0,2 e Mese 7 per gli altri gruppi);

FIGURA 4

CINETICA DELLA RISPOSTA ANTICORPALE VS HPV-16 E HPV-18 FINO AL MESE 60 (ELISA)



la sieropositività è stata mantenuta in tutti i soggetti valutati ai Mesi 24, 48 e 60.

Poiché un mese dopo l'ultima dose di vaccino la schedula 3-dosi è risultata superiore in termini di anticorpi vs HPV-16 e HPV-18 rispetto alla schedula 40/40F 2-dosi (M0,2), è stato ritenuto inutile proseguire con l'ulteriore sviluppo della formulazione 40/40F [11].

Più specificatamente, nelle adolescenti di età 9-14 anni la schedula 20/20F 2-dosi (M0,6) ha presentato:

- simile cinetica degli anticorpi vs HPV-16 e HPV-18 rispetto a quella osservata con la schedula 3-dosi (15-25 anni), con valori di GMTs superiori al plateau rilevato nelle donne con protezione sostenuta nel tempo e al livello ottenuto dopo infezione naturale, fino al Mese 48 (Figura 2) [12]; il rapporto tra le GMTs è risultato prossimo a 1 al mese 48, indicando una simile risposta anticorpale nei due gruppi;
- simile cinetica degli anticorpi vs HPV-31 e HPV-45 rispetto alla schedula 3-dosi (15-25 anni), con valori di GMTs superiori al valore di cut-off del test (Figura 3), fino al Mese 48.

Anche al follow-up dello studio al Mese 60 le risposte anticorpali, e relative cinetiche, vs HPV-16 e HPV-18 indotte dalla schedula 2-dosi (9-14 anni) e 3-dosi (15-25 anni) risultano confrontabili, quindi anche a 5 anni dalla vaccinazione è stata dimostrata la non-inferiorità della schedula 2-dosi (9-14 anni) rispetto alla schedula 3-dosi (15-25 anni). (Figura 4);

Sulla base dei dati di immunogenicità

ottenuti in questo studio, è stata effettuata una modellizzazione statistica per calcolare la durata della persistenza nel tempo dei titoli anticorpali al di sopra dei livelli indotti dall'infezione naturale almeno nel 95% delle adolescenti vaccinate con 2 dosi e delle ragazze/giovani donne vaccinate con 3 dosi. I modelli matematici utilizzati in questa analisi (*modified power-law model e piece-wise model*) sono gli stessi applicati in precedenza per predire la persistenza nel tempo con la schedula 3-dosi [14].

Per i soggetti nella TVC che hanno ricevuto tutte le dosi di vaccino, la modellizzazione indica che con la schedula 2-dosi la persistenza degli anticorpi al di sopra dei livelli indotti dall'infezione naturale permane per almeno 24 anni, se non per tutta la vita, nel 95% dei soggetti (Tabella 2).

Qualità della risposta immunitaria (Avidity Index)

Una recente pubblicazione ha evidenziato che la qualità della risposta immunitaria, misurata attraverso l'Avidity Index (calcolato come rapporto delle concentrazioni di anticorpi specifici per antigene (ELISA) con/senza co-incubazione con Sodio Tiocianato 1 molare), è simile nelle 2 schedule 2-dosi (M0,6) e 3-dosi (M0,1,6) a partire dal mese 7 e fino a 48 mesi di follow-up [15].

Sicurezza e reattogenicità

Il vaccino bivalente ha mostrato un profilo di safety clinicamente accettabile con entrambe

TABELLA 2

DURATA DELLA PERSISTENZA ANTICORPALE AL DI SOPRA DEI LIVELLI DI INFEZIONE NATURALE NEL 95% DEI SOGGETTI COME PREDETTO DALLA MODELLIZZAZIONE STATISTICA				
ANTIGENE	PIECE-WISE MODEL		MODIFIED POWER LAW MODEL	
	2-DOSI (9-14 ANNI)	3-DOSI (15-25 ANNI)	2-DOSI (9-14 ANNI)	3-DOSI (15-25 ANNI)
HPV-16	24.4 anni	22.0 anni	Sempre	Sempre
HPV-18	27.3 anni	21.5 anni	Sempre	Sempre

TABELLA 3

OUTCOMES DI SAFETY FINO AL MESE 60		
ENDPOINT DI SAFETY	2-DOSI (9-25 ANNI) (N=240)	3-DOSI (9-25 ANNI) (N=239)
	n (%)	n (%)
MSAE	92 (38.3)	89 (37.2)
SAE	19 (7.9)	15 (6.3)
NOCD	14 (5.8)	7 (2.9)
NOAD	5 (2.1)	6 (2.5)

TVC=Total Vaccinated Cohort; MSAE=evento avverso clinicamente significativo; SAE=evento avverso grave; NOCD=patologia cronica di nuovo esordio; NOAD=patologia autoimmune di nuovo esordio; n (%)=nr e percentuale di soggetti che hanno riportato almeno un evento

le schedule 2-dosi e 3-dosi. Durante i 60 mesi di osservazione, nessun evento avverso grave è stato ritenuto correlato al vaccino. La Tabella 3 riporta numero e % di soggetti che, nei due gruppi, hanno riportato almeno 1 evento avverso appartenente alle categorie cliniche più rilevanti.

Studio HPV-070

Studio di Fase III, in aperto, randomizzato, condotto in Canada, Germania, Italia, Taiwan e Thailandia, in cui sono state arruolate 1447 adolescenti/giovani donne di età 9-25 anni suddivise in 3 gruppi paralleli come riportato nel seguente schema:

- ragazze/giovani donne 15-25 anni: 3-dosi (M0,1,6) (n=482)
- adolescenti 9-14 anni: 2-dosi (M0,6) (n= 550)
- adolescenti 9-14 anni: 2 dosi (M0,12) (n=415)

Obiettivi dello studio

Obiettivi co-primari

Dimostrare, al Mese 7, la non-inferiorità della schedule 2-dosi (M0,6) (9-14 anni) rispetto

alla schedule standard 3-dosi (M0,1,6) (15-25 anni), sulla base dei tassi di sierconversione e dei titoli anticorpali vs HPV-16 e HPV-18.

Obiettivi secondari

Misurare, al giorno 0 (pre-vaccinazione) e ai diversi timepoints dello studio fino al mese 36:

- i tassi di sierconversione e i valori di GMTs (sia mediante ELISA che Pseudoviron Based Neutralising Assay, o PBNA) per anti-HPV-16 e anti-HPV-18, in tutti i soggetti
- le risposte immunitarie mediate dalle cellule T e B (CMI) specifiche per HPV-16, HPV-18, HPV-31 e HPV-45, in un sottogruppo di soggetti
- la reattogenicità, la safety e la compliance

Sono ad oggi disponibili i dati al Mese 7 e al Mese 13 [16-19].

Risultati al Mese 7

Risultati vs i tipi HPV contenuti nel vaccino

La non-inferiorità della schedule 2-dosi (M0,6) (9-14 anni) vs la schedule 3-dosi

TABELLA 4

TASSI DI SIEROCONVERSIONE E GMT PER HPV-16 E HPV-18 AL MESE 7 NEI DUE GRUPPI 2-DOSI (M0,6) E 3-DOSI (M0,1,6) (ELISA)

ANTICORPI	GRUPPO	N	% SIEROCONVERSIONE (95% CI)	DIFF. SIEROCONVERSIONE 3D-2D (95% CI)*	GMT EU/ML (95% CI)	RAPPORTO GMT 3D/2D (95% CI)**
HPV-16	2-dosi (M0,6)	488	100 (99.2-100)	0.00 (-1.08; 0.78)	9400.1 (8818.3; 10020.4)	1.09 (0.97; 1.22)
	3-dosi (M0,1,6)	352	100 (99.0-100)		10234.5 (9258.3; 11313.6)	
HPV-18	2-dosi (M0,6)	493	100 (99.3-100)	0.00 (-1.00; 0.77)	5909.1 (5508.9; 6338.4)	0.85 (0.76; 0.95)
	3-dosi (M0,1,6)	382	100 (99.0-100)		5002.6 (4572.6; 5473.1)	

CI=Intervallo di Confidenza; EU=Unità ELISA; GMT=Media Geometrica del Titolo Anticorpale; N=Numero di soggetti sieronegativi, coorte ATP per l'immunogenicità al Mese 7; Test ELISA positivo se GMT ≥ 8 EU/ml per HPV16 e ≥ 7 EU/ml per HPV 18; *la schedula 2-dosi era non-inferiore se il limite superiore 95% CI per la differenza delle % di sieroconversione (3-dosi meno 2-dosi) era $< 5\%$; **la schedula 2-dosi era non-inferiore alla schedula 3-dosi se il limite superiore 95% CI per il rapporto tra GMT (3-dosi/2-dosi) era < 2

TABELLA 5

TASSI DI SIEROCONVERSIONE E GMT PER HPV-16 E HPV-18 AL MESE 7 NEI DUE GRUPPI 2-DOSI (M0,6) E 3-DOSI (M0,1,6) (PBNA)

ANTIGENE	GRUPPO	N	% SIEROCONVERSIONE (95% CI)	GMT ED50 (95% CI)
HPV-16	2-dosi (M0,6)	102	100 (96.4-100)	77625.4 (63204.3; 95336.8)
	3-dosi (M0,1,6)	92	100 (96.1-100)	31206.4 (23990.7; 40592.5)
HPV-18	2-dosi (M0,6)	102	100 (96.4-100)	23005.7 (19326.8; 27385.0)
	3-dosi (M0,1,6)	93	100 (96.1-100)	13958.1 (10915.3; 17849.0)

CI=Intervallo di Confidenza; GMT=Media Geometrica del Titolo Anticorpale; N=sottogruppo di soggetti inizialmente sieronegativi, coorte ATP per l'immunogenicità; PBNA=Pseudovirion Based Neutralising Assay; il PBNA era definito positivo se titolo anticorpale ≥ 40 ED₅₀ per HPV-16 e HPV-18.

(M0,1,6) (15-25 anni) è stata dimostrata in tutti i soggetti attraverso la risposta anticorpale (ELISA) per HPV-16 e HPV-18 (Tabella 4); tutti i soggetti sieronegativi hanno presentato sierconversione per gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18, con valori di GMTs sovrapponibili.

Le risposte degli anticorpi neutralizzanti vs HPV-16 e HPV-18, misurate con il test PBNA, sono risultate superiori nel gruppo 2-dosi (M0,6) (9-14 anni) rispetto al gruppo 3-dosi (M0,1,6) (15-25 anni) e tutti i soggetti sono risultati sieropositivi per HPV-16 e HPV-18 (Tabella 5).

Le CMI (risposte immunitarie delle cellule T-CD4+ e B) per HPV-16 e HPV-18 nei soggetti

inizialmente sieronegativi erano simili tra la schedula 2-dosi (M0,6) (9-14 anni) e la schedula 3-dosi (M0,1,6) (15-25 anni).

Risultati vs i tipi HPV non vaccinali

Almeno il 98.9% dei soggetti inizialmente sieronegativi in entrambi i gruppi 2-dosi (M0,6) (9-14 anni) e 3-dosi (M0,1,6) (15-25 anni) hanno presentato sierconversione per gli anticorpi vs HPV-31 e HPV-45, con valori di GMTs (ELISA) simili (Tabella 6).

Nei due gruppi sono state inoltre rilevate simili risposte CMI (cellule T-CD4+ e B) per HPV-31 e HPV-45.

TABELLA 6

GMT PER HPV-31 E HPV-45 AL MESE 7 NEI DUE GRUPPI 2-DOSI (M0,6) E 3-DOSI (M0,1,6) (ELISA)				
ANTIGENE	GRUPPO	N	% SIEROCONVERSIONE (95% CI)	GMT EU/mL (95% CI)
HPV-31	2-dosi (M0,6)	97	100 (96.3; 100)	1680.9 (1426.4; 1980.7)
	3-dosi (M0,1,6)	91	100 (94.0-100)	1224.9 (955.8; 1569.9)
HPV-45	2-dosi (M0,6)	98	100 (96.3-100)	1798 (1494.2; 2163.6)
	3-dosi (M0,1,6)	92	100 (96.1-100)	1073 (879.7; 1308.8)

N=sottogruppo di soggetti inizialmente sieronegativi, coorte ATP per l'immunogenicità, con valori pre-vaccinazione disponibili; GMT=Media Geometrica del Titolo Anticorpale; CI=Intervallo di Confidenza; EU=Unità ELISA.

Qualità della risposta immunitaria (Avidity Index)

Un'analisi post hoc ha evidenziato che la qualità della risposta immunitaria, misurata al mese 7 ed espressa come Avidity Index degli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18, appare simile tra la schedula 2-dosi (9-14 anni) e la schedula 3-dosi (15-25 anni) [19].

Risultati al Mese 13

Un mese dopo l'ultima dose, le risposte anticorpali (ELISA) anti-HPV-16 e anti-HPV-18 della schedula 2-dosi (M0,12) (9-14 anni) sono risultate non-inferiori a quelle della schedula 3-dosi (M0,1,6) (15-25 anni) e a quelle della schedula 2-dosi (M0,6) (9-14 anni). Inoltre, 6 mesi dopo l'ultima dose, le risposte anticorpali anti-HPV-16 e anti-HPV-18 della schedula 2-dosi (M0,6) (9-14 anni) sono risultate non-inferiori a quelle della schedula 3-dosi (M0,1,6) (15-25 anni).

L'immunogenicità misurata mediante PBNA indica che i livelli di anticorpi neutralizzanti anti-HPV-16 e anti-HPV-18 tendono ad essere più elevati con le due schedule 2-dosi (M0,6 e M0,12) (9-14 anni) rispetto alla schedula 3-dosi (M0,1,6) (15-25 anni) 1 mese dopo l'ultima dose, e simili 6 mesi dopo l'ultima dose.

Le risposte delle cellule CD4+ T e B specifiche per HPV-16 e HPV-18 sono risultate simili tra i gruppi.

Sicurezza e reattogenicità

La Figura 5 indica la percentuale di partecipanti che hanno riportato eventi avversi sollecitati in ogni gruppo nei 6 giorni

successivi alla somministrazione di ciascuna dose di vaccino; l'evento sollecitato locale più frequente è stato dolore nel sito di iniezione, mentre quelli generali più frequenti sono stati affaticamento, mialgia e cefalea.

Eventi avversi non sollecitati sono stati riportati da 165 (34.2%), 99 (18.0%) e 74 (17.8%) soggetti nei gruppi 3-dosi (M0,1,6), 2-dosi (M0,6) e 2-dosi (M0,12), rispettivamente.

Eventi avversi gravi sono stati riportati da 15 (3.1%), 12 (2.2%) e 11 (2.7%) partecipanti, nei gruppi 3-dosi (M0,1,6), 2-dosi (M0,6) e 2-dosi (M0,12), rispettivamente. Non sono stati registrati eventi avversi gravi a esito fatale.

Ulteriori dati di immunogenicità con la schedula 2-dosi del vaccino bivalente

L'analisi ad interim di uno studio condotto in Messico, indipendente, randomizzato, in aperto, ha valutato la non-inferiorità dell'immunogenicità del vaccino bivalente 21 mesi dopo la prima dose di vaccino in adolescenti di età 9-10 anni che hanno ricevuto solo 2 dosi della schedula 2+1 (Mesi 0,6 + 60), rispetto a quella della schedula standard 3-dosi (Mesi 0,1,6 mesi) in adolescenti della stessa età e in donne di età 18-24 anni [20] (Figura 6).

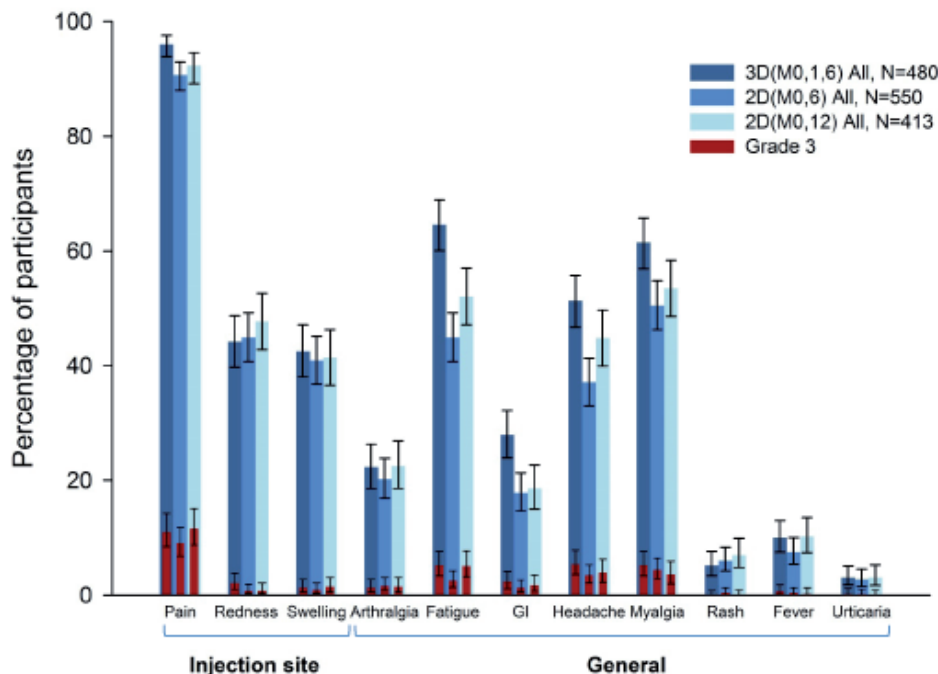
Risultati

Tutte le adolescenti/giovani donne vaccinate sono risultate sieropositive per HPV-16 e HPV-18 dal mese 7 al mese 21, con GMTs (ELISA) per HPV-16 e HPV-18 più elevate nelle adolescenti, indipendentemente dal nr di dosi somministrate, in confronto alle ragazze/giovani donne che hanno ricevuto 3 dosi.

In tutti i gruppi, le cinetiche degli anticorpi

FIGURA 5

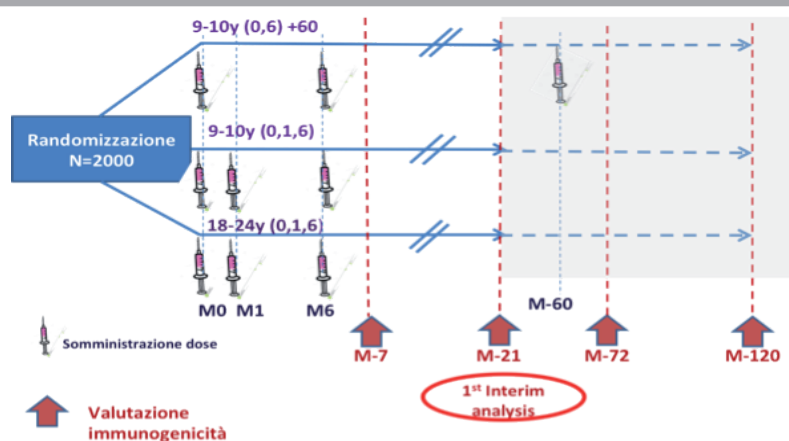
PERCENTUALE DI PARTECIPANTI CHE HANNO RIPORTATO SINTOMI SOLLECITATI ENTRO 6 GIORNI DALLA SOMMINISTRAZIONE DI CIASCUNA DOSE (TOTAL VACCINATED COHORT), IN CIASCUN GRUPPO



2D=schedula 2-dosi; 3D=schedula 3-dosi; M=Mese; GI=Sintomi Gastrointestinali. Sintomi di "Grado 3" erano definiti: dolore significativo a riposo o che impediva la normale attività, arrossamento/gonfiore come un'area al sito di iniezione con diametro >50mm, febbre >39°C; per tutti gli altri sintomi, un "Grado 3" era definito come sintomo tale da impedire le normali attività quotidiane

FIGURA 6

DISEGNO DELLO STUDIO



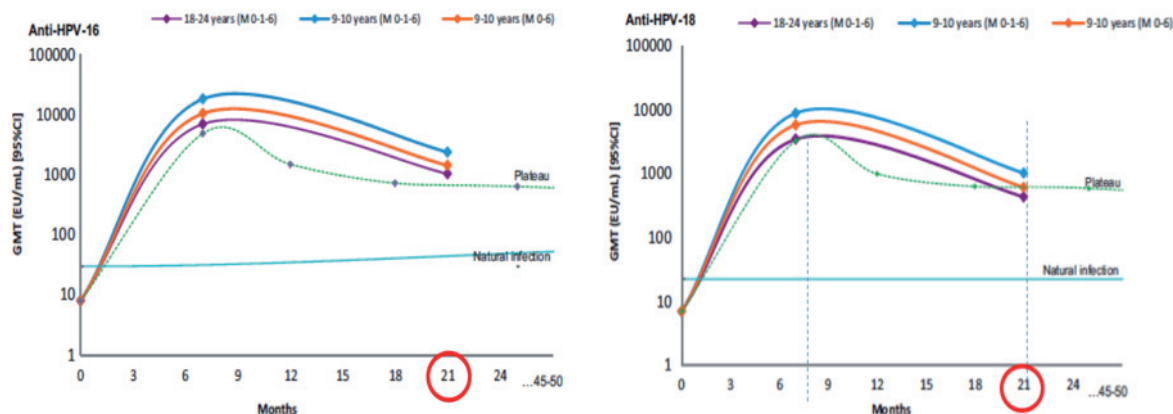
vs HPV-16 e HPV-18 restano dal mese 0 al mese 21 al di sopra del livello di plateau derivato dallo studio HPV-007 [21] e del livello indotto dall'infezione naturale [22] (Figura 7). Il criterio di non-inferiorità dell'immunogenicità tra i gruppi (limite superiore del 95% CI del rapporto tra

GMTs <2) è stato rispettato (Tabella 7).

Nel corso dello studio non si sono verificati eventi avversi gravi o ritiri per eventi avversi gravi.

FIGURA 7

CINETICA DELLE RISPOSTE ANTICORPALI VS HPV-16 E HPV-18 (ELISA)



GMT=Media Geometrica del Titolo anticorpale; EU=Unità ELISA; Natural infection=valori di GMTs in soggetti che hanno eliminato l'infezione naturale: 298 (28.5–31.1 EU/mL) per HPV-16 e 22.7 (21.7–23.7 EU/mL) per HPV-18 (22); Plateau=valori di GMTs nello studio PATRICIA in donne 15-25 anni che hanno raggiunto un plateau (mesi 45–50) con 3-dosi (Mo,1,6) (i.e., 397.8 [95%CI: 344.7–459.1] EU/mL per HPV-16 e 297.3[258.2–342.2] EU/mL per HPV-18) (21)

TABELLA 7

RAPPORTI TRA GMTS DEI DIVERSI GRUPPI

	RAPPORTO GMTS DONNE 3-DOSI/ADOLESCENTI 2-DOSI (95%CI)	RAPPORTO GMTS ADOLESCENTI 3-DOSI/2-DOSI (95%CI)
HPV-16	0.7 (0.7-0.8)	1.7 (1.5-1.8)
HPV-18	0.7 (0.6-0.8)	1.7 (1.5-1.9)

GMT = Media Geometrica del Titolo anticorpale; CI = Intervallo di Confidenza

Dati supportivi la schedula 2-dosi del vaccino anti-HPV bivalente [23]

Sono state eseguite analisi esplorative degli Studi PATRICIA (Studio HPV-008) e Costa Rica Trial (Studio HPV-009) al fine di valutare l'efficacia vaccinale in ragazze/giovani donne (18-24/25 anni) che non hanno completato la schedula standard 3-dosi (M0,1,6) di vaccino anti-HPV; in entrambi gli studi le partecipanti sono state randomizzate in cieco (1:1) al vaccino bivalente o al vaccino anti-epatite B.

Nello studio PATRICIA, l'efficacia vaccinale a fine studio (Mese 48) vs le infezioni da HPV-16 e HPV-18 incidenti e persistenti a 6 mesi nella coorte TVC-naïve (donne negative al DNA per tutti i tipi HPV oncogeni, sieronegative per HPV-16 e HPV-18 e con citologia normale al basale) che

hanno ricevuto solo 2 dosi di vaccino (258 valutabili), è risultata pari a 84.5% (31.7, 98.3) e 100% (33.1, 100), rispettivamente.

Il Costa Rica Trial indica che nelle 802 ragazze/giovani donne che hanno ricevuto 2 dosi (422 vaccino bivalente, 380 vaccino epatite A) l'efficacia vaccinale vs le infezioni da HPV-16 o HPV-18 persistenti a 12 mesi è stata pari a 84.1% (50.3, 96.3).

Va ricordato che questi dati, indicativi di un'efficacia vaccinale di vaccino bivalente a 2-dosi nella popolazione di età 15-25 anni, sono riferiti a soggetti che non hanno completato in modo corretto la schedula 3-dosi (M0,1,6) e che quindi hanno assunto le prime 2 dosi con un intervallo temporale di 1 mese, diverso pertanto da quanto valutato negli studi registrativi della schedula 2-dosi (M0,6/12) nelle adolescenti di età 9-14 anni.

VACCINO QUADRIVALENTE – SCHEDULA 2-DOSI

La schedula 2-dosi del vaccino anti-HPV quadrivalente si basa sui dati di uno studio Indipendente controllato, randomizzato (1:1, solo per i gruppi di età 9-13 anni) e multicentrico, condotto in Canada [24,25].

Popolazione e metodi

Sono state arruolate adolescenti/giovani donne di età 9-26 anni, randomizzate a uno dei 3 seguenti gruppi:

- Gruppo 1: 9-13 anni – 2-dosi (M 0,6)
- Gruppo 2: 9-13 anni – 3-dosi (M0,2,6)
- Gruppo 3: 16-26 anni – 3-dosi (M0,2,6)

I campioni di sangue sono stati raccolti ai Mesi 0, 7, 18, 24 e 36 per la determinazione degli anticorpi vs HPV-16, HPV-18, HPV-6 e HPV-11 mediante test Competitive Luminex immunoassay (cLIA).

Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario era dimostrare (sulla base dei valori di GMTs e dei tassi di sieropositività) la non-inferiorità delle GMTs per HPV-16 e HPV-18 con 2-dosi nelle adolescenti (9-13 anni) rispetto a quelle osservate con 3-dosi nelle ragazze/giovani donne (16-26 anni), al Mese 7.

La non-inferiorità era rispettata se il limite inferiore del 95% CI (aggiustato per la molteplicità) per il rapporto tra GMTs era >0.5 .

Gli obiettivi secondari erano:

- Dimostrare la non-inferiorità (sulla base dei valori di GMTs e dei tassi di sieropositività) per HPV-6 e HPV-11 con 2-dosi nelle adolescenti vs le 3-dosi nelle ragazze/giovani donne e per HPV-16, HPV-18, HPV-6 e HPV-11 tra 2-dosi vs 3-dosi nelle adolescenti, al Mese 7
- Valutare la durata della risposta anticorpale (GMTs e sieropositività) per i 4 tipi vaccinali a 18, 24 e 36 mesi di FU

Risultati

I risultati pubblicati da *Dobson SR et al.* (21) si riferiscono alla "Per Protocol

population" costituita da partecipanti sieronegative (tutte) e negative al test HPV al basale (effettuato solo nelle donne 16-26 anni), che hanno ricevuto le dosi previste e aderito alle procedure dello studio.

Sono state arruolate 830 partecipanti: 261 nel Gruppo 1 (9-13 anni, 2-dosi), 259 nel Gruppo 2 (9-13 anni, 3-dosi) e 310 nel Gruppo 3 (16-26 anni, 3-dosi); 767 partecipanti (92.4%) sono risultate valutabili per l'analisi al Mese 7 nella Per Protocol population. Al Mese 36 è stata valutata la metà dei soggetti.

Al Mese 7, il 99% delle partecipanti ha presentato sierconversione ed è stata dimostrata la non-inferiorità delle GMTs per HPV-16 e HPV-18 ottenute con la schedula 2-dosi nelle adolescenti (9-13 anni) rispetto alle GMTs rilevate con 3-dosi nelle ragazze/giovani donne.

E' stata inoltre dimostrata la non-inferiorità delle GMTs per HPV-6 e HPV-11 con 2-dosi nelle adolescenti vs le GMTs con 3-dosi nelle ragazze/giovani donne, oltre che la non-inferiorità della risposta anticorpale vs i 4 tipi HPV con 2-dosi vs 3-dosi nelle adolescenti.

Al mese 36, è stata rispettata la non-inferiorità delle GMTs per i 4 tipi HPV con 2-dosi nelle adolescenti vs 3-dosi nelle ragazze/giovani donne e $>99\%$ delle partecipanti è rimasta sieropositiva per HPV-16, HPV-6 e HPV-11 fino al Mese 36.

Tuttavia la sieropositività per HPV-18 è diminuita dal Mese 24 in tutti i gruppi, risultando pari a 86% nelle adolescenti che hanno ricevuto 2 dosi; inoltre, confrontando la schedula 2-dosi con quella 3-dosi nelle adolescenti, la non-inferiorità non è stata rispettata per HPV-18 dal Mese 24 e per HPV-6 dal Mese 36.

Durante la valutazione di questi dati il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ha sottolineato l'importanza di un attento e rigoroso follow-up delle adolescenti che hanno ricevuto la schedula 2-dosi del vaccino quadrivalente, al fine di verificare i dati di immunogenicità a 5-10 anni, e chiesta una valutazione dell'effectiveness della nuova schedula ridotta attraverso uno studio osservazionale di effectiveness o, se non fattibile, uno studio di impatto del vaccino (effectiveness del programma di vaccinazione a 2 dosi su outcomes relativi alla patologia cervicale a livello di popolazione).

FIGURA 8

RISPOSTA DELLE CELLULE B NELLE ADOLESCENTI 9-13 ANNI DOPO 2-DOSI (M0,6)

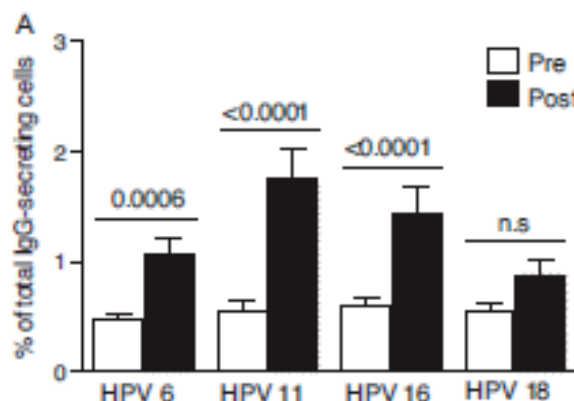
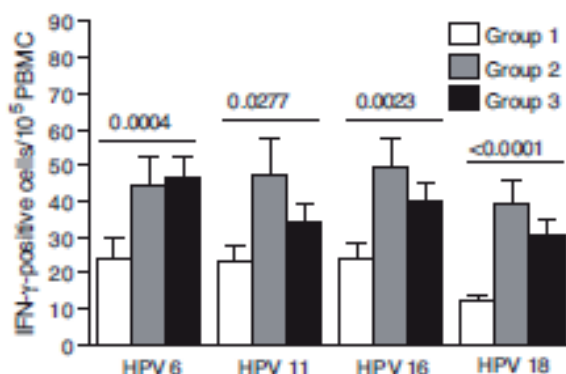


FIGURA 9

CONFRONTO DELLA RISPOSTA DELLE CELLULE T SPECIFICHE PER GRUPPI DI ETÀ E DOSI SOMMINISTRATE



Gruppo 1=9-13 anni, 2-dosi; Gruppo 2=9-13 anni, 3-dosi; Gruppo 3=16-26 anni, 3-dosi

L'analisi pubblicata da *Smolen KK et al.* (25), riferita ad una sottopopolazione dello stesso studio, è stata condotta per determinare l'equivalenza tra i livelli di cellule B della memoria e T specifiche con 2-dosi nelle adolescenti (n=194) e quelli osservati con 3-dosi nelle ragazze/giovani donne (n=203).

Mentre i Gruppi 2 e 3 (entrambi con 3-dosi) presentano un significativo incremento post-vaccinazione delle cellule B di memoria per tutti i 4 tipi vaccinali, questo non è stato riscontrato vs HPV-18 nel Gruppo 1 (2-dosi, 9-13 anni) (Figura 8); inoltre, il Gruppo 1 ha presentato un numero significativamente inferiore di cellule T specifiche per HPV-6, HPV-16 e HPV-18 rispetto agli altri 2 gruppi che hanno ricevuto 3-dosi (Figura 9).

CONCLUSIONI

- Grazie alla sua formulazione e in particolare all'azione esercitata dall'adiuvante AS04 sul sistema immunitario, il vaccino anti-HPV bivalente ha dimostrato negli studi registrativi di "immunobridging" HPV-048 e HPV-070 la non-inferiorità dell'immunogenicità a lungo termine della schedula 2 dosi (M0,6) nelle adolescenti di età 9-14 anni rispetto a quella della schedula 3-dosi (M0,1,6) nelle ragazze/giovani donne di età 15-25 anni.
- Sulla base dei consistenti e solidi dati ottenuti, l'EMA ha approvato la modifica della schedula vaccinale per

la fascia di età compresa tra 9-14 anni ritenendo che l'efficacia ottenuta negli studi condotti nelle ragazze/giovani donne di età 15-25 anni con la schedula 3-dosi (M0,1,6) si possa trasferire alle adolescenti di età 9-14 anni vaccinate con la schedula 2-dosi (M0,6). Si precisa che durante la stampa del presente Report HTA l'EMA ha approvato, sulla base dei risultati al Mese 13 dello studio HPV-070, un'ulteriore modifica della schedula 2-dosi del vaccino bivalente in base alla quale la somministrazione della seconda dose potrà essere effettuata tra i 5 e i 13 mesi successivi la somministrazione della prima [27].

- La schedula 2-dosi del vaccino bivalente, che nelle adolescenti di età 9-14 anni sostituisce quella 3-dosi, si tradurrà quindi nello stesso beneficio clinico ottenuto con le 3 dosi.
- Sulla base di uno studio Indipendente Canadese, l'EMA ha approvato la modifica della schedula vaccinale per la fascia di età compresa tra 9-13 anni aggiungendo la schedula vaccinale

2-dosi (M0,6) come alternativa alla schedula standard 3-dosi (M0,2,6) ma raccomandando, nel contempo, un follow-up attento e rigoroso delle adolescenti vaccinate con la schedula 2-dosi del vaccino quadrivalente, al fine di verificare i dati di immunogenicità nel tempo.

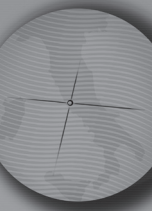
- Con una schedula vaccinale più semplice ci si attende una maggiore aderenza al ciclo vaccinale completo e un aumento delle coperture vaccinali: ciò significa che un maggior numero di ragazze potrà beneficiare dei vantaggi derivanti dalla prevenzione del CCU, in linea con gli obiettivi della Sanità Pubblica.
- La schedula 2-dosi potrà potenzialmente risolvere alcuni problemi relativi all'implementazione della campagna vaccinale attraverso una più facile dispensazione della vaccinazione anti-HPV da parte dei centri vaccinali, con una serie di vantaggi di tipo organizzativo ed economico per il Sistema Sanitario.

Bibliografia

- [1] Ferlay J. Globocan 2012: Estimated cervical cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponibile al sito: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- [2] Kane MA, et al. Implementation of human papillomavirus immunization in the developing world. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 5: F192-F200
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm: ECDC; 2012. Disponibile al sito: http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf
- [4] Giambi C. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/12/2013 - Rapporto Semestrale. Disponibile al sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPv_31122013.pdf
- [5] Progetto VALORE. Disponibile al sito: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/valore.asp>
- [6] RCP Cervarix® - Aggiornamento 18/12/2013
- [7] RCP Gardasil® - Aggiornamento 27/03/2014
- [8] Pedersen C, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J of Adolesc Health* 2007; 40: 564-71
- [9] Petäjä T, et al. Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women. *International Journal of Cancer* 2011; 129: 2147-57
- [10] Block SL, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135-46
- [11] Romanowski B, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule Results from a randomized study. *Human Vaccines* 2011; 7 (12): 1374-86
- [12] Romanowski B, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination. Results from a randomized study. *Human Vaccines &*

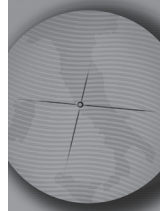
- Immunotherapeutics 2014; 10 (5): 1155-1165
- [13] Romanowski B, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule in adolescent girls: 5-year clinical data and modeling predictions. *ESPID* 2014: abstract 177; disponibile al sito: <http://cmoffice.kenes.com/cddemo/data/HtmlApp/main.html#open-authors>
- [14] David MP, et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses. *Gynecologic Oncology* 2009; 115: S1-S6
- [15] Boxus M, et al. Antibody avidity measurements in recipients of Cervarix® vaccine following a two-dose schedule or a three-dose schedule. *Vaccine* 2014; 32: 3232-3236
- [16] Puthanakit T, et al. Immune responses to a 2-dose schedule of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls (9-14) versus 3 doses in women (15-25): a randomized trial. Presented at Eurogin 2013; Florence, Italy. Disponibile al sito: <http://www.eurogin.com/2013/images/pdf/EUROGIN-2013-Abstracts-Part-2.pdf>
- [17] Summary Report studio HPV-070. Disponibile al sito: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114700?study_ids=114700#rs
- [18] Puthanakit T, et al. Non-inferiority of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as 2-dose schedules in girls (9-14 years) versus 3 doses in women (15-25 years): a randomized trial. *ESPID* 2014: abstract 773; disponibile al sito: <http://cmoffice.kenes.com/cddemo/data/HtmlApp/main.html#open-authors>
- [19] Puthanakit T, et al. Avidity of anti-HPV-16/18 antibodies after 2- or 3-dose vaccination with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: post-hoc analysis results from a randomized trial. *ESPID* 2014: abstract 169; disponibile al sito: [http://cmoffice.kenes.com/cddemo/data/](http://cmoffice.kenes.com/cddemo/data/HtmlApp/main.html#open-authors)
- [20] Lazcano-Ponce E et al. Overcoming barriers to HPV vaccination: Non inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine* 2014; 32: 725-732
- [21] GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009; 374: 1975-1985
- [22] Paavonen J et al. 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: 2161-2170
- [23] EMA/789820/2013 Assessment Report Cervarix® 21 Novembre 2013; disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000721/WC500160885.pdf
- [24] Dobson SR et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2013; 309 (17): 1793-1802
- [25] Smolen KK et al. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. *Vaccine* 2012; 30: 3572-3579
- [26] EMA/CHMP/66618/2014 Assessment Report Gardasil® 20 Febbraio 2014; disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000703/WC500167949.pdf
- [27] RCP Cervarix® - Aggiornamento 21/11/2014



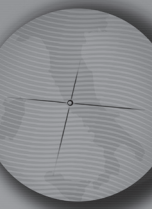


QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



VALUTAZIONE FARMACO-ECONOMICA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

ANALISI DEI COSTI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEL CCU

Stefano Capri⁽¹⁾, Maria Assunta Veneziano⁽²⁾, Giuseppe Avallone⁽³⁾

⁽¹⁾Scuola di Economia e Management, Università LIUC, Castellanza; ⁽²⁾Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma (fino al 31 marzo 2014); ⁽³⁾Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma (fino al 30 Settembre 2014)

PREMESSA

Come evidenziato nei capitoli precedenti, il carcinoma della cervice uterina (di seguito CCU) comporta un notevole carico epidemiologico oltre che economico. Nel corso degli ultimi venti anni diversi studi hanno quantificato gli aspetti economici di tale patologia e delle patologie provocate da infezioni da HPV, analizzando i costi relativi alla prevenzione, ed evidenziandone i vantaggi sia in termini di efficacia che di economicità.

I costi relativi al CCU stanno assumendo un peso sempre maggiore all'interno dei bilanci pubblici dei diversi Paesi.

Il presente capitolo si propone di trattare l'impatto economico associato alle infezioni da HPV, attraverso una revisione dei principali studi presenti in letteratura. Nell'ambito di tale capitolo viene presentato anche l'impatto economico associato all'introduzione dell'HPV-DNA Test.

METODOLOGIA DI ANALISI

L'analisi è stata condotta mediante la consultazione di Pubmed e di motori di ricerca per la letteratura grigia (Google e Google Scholar).

Le stringhe di ricerca sono state le seguenti:

- (("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) AND burden[All Fields]) AND (("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine

cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND HPV[All Fields];

- ((cost) AND HPV) AND CIN1;
- ((cost) AND HPV) AND CIN1 AND CIN 2 AND CIN 3;
- ((economic evaluation) AND HPV) AND CIN;
- ((burden economic) AND CIN) AND HPV;
- (burden economic) AND CIN.

Gli studi presi in considerazione sono stati quelli pubblicati nel periodo compreso tra gennaio 1995 e luglio 2013, in lingua inglese e italiana. Nell'ambito della nostra revisione sono state anche inserite valutazioni economiche parziali.

Contesto internazionale

Di seguito si riportano i principali risultati degli studi condotti a livello internazionale.

Lo studio condotto da Low et al. si proponeva di analizzare, attraverso un modello incidence based, l'impatto delle patologie dovute ad infezioni da HPV (carcinoma della cervice uterina, condilomi e CIN1/2/3) a Singapore entro un orizzonte temporale pari a 25 anni, a partire dal 2008. I dati di incidenza sono stati proiettati sulla base dei dati disponibili dal National Cancer Registry e dalla letteratura. Sulla base di tali dati, sono stati stimati 60.183 nuovi casi, di cui 8.078 CCU, 11.685 CIN2/3, 8.849 per CIN1 e 31.572 condilomi genitali per un totale di costi diretti totali pari a 83,2 milioni

di dollari Singapore entro l'orizzonte temporale di riferimento (57,6 milioni attribuibili al CCU, 13,0 milioni per CIN2/3, 6,83 milioni per CIN1 e 5,70 milioni dovuti ai condilomi genitali).

Un altro studio condotto negli Stati Uniti [1], che si proponeva di quantificare i costi associati al CCU e delle patologie provocate da infezioni da HPV nella popolazione femminile nel 2002, evidenziava un costo medio annuo totale pari a 3,6 miliardi di dollari nel 2002 (US\$ 2005 pari a 4,6 miliardi). Lo studio ha inoltre evidenziato come i costi dovuti al trattamento delle neoplasie cervicali e al follow-up dovuto a condizioni citologiche cervicali anomale fosse pari a US\$3,6 miliardi su una popolazione di donne di età ≥ 15 anni, mentre i costi annui totali per il trattamento del CCU era pari a US\$146.4.

Lo studio condotto da Insinga et al. [2] negli Stati Uniti, si proponeva di analizzare i costi diretti associati alle patologie della cervice dovute ad infezioni da HPV negli Stati Uniti. In particolare, i costi annui totali espressi in US\$ 2002 (e US\$ 2005) sono risultati pari a US\$3,4 miliardi (\$3,8 miliardi) per lo screening, \$300 milioni (\$339 milioni) per i Pap test falsi positivi; 150 milioni (\$169,5 milioni) per CIN 1, \$450 milioni (\$508 milioni) per CIN 2/3 e \$350 (\$395 milioni) per patologie invasive (Figura 1). Lo studio di Insinga et al. evidenziava anche un impiego aggiuntivo di risorse nel caso di

risultati anomali in termini di maggiori visite ambulatoriali (2,6 vs 6,6) e Pap test (2,3 vs 3,7). Anche la durata del follow-up risultava superiore nel caso di risultati anomali da 7,4 a 17,4 mesi per tali pazienti.

Lo studio condotto da Max et al. [4], secondo la prospettiva della società, riportava un costo annuo totale dovuto a CCU pari a US\$ 206 milioni.

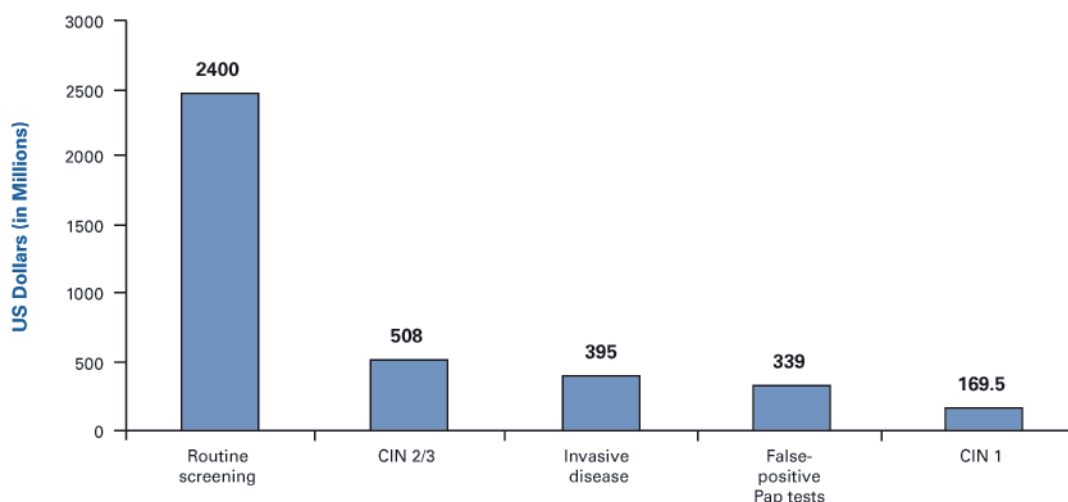
Un altro studio, condotto negli Stati Uniti, a cura del Centre for Disease Control and Prevention [5], riportava un burden economico per patologie dovute a HPV pari a \$1,23 miliardi (US\$ 1991), valore che comprendeva i costi dovuti al follow-up delle lesioni precancerose identificate dal Pap test e il trattamento del CCU (tale valore non comprendeva i costi dovuti alla campagna di screening).

Uno studio condotto in Gran Bretagna nella regione Trent, pubblicato nel 1998, stimava un costo totale di trattamento del CCU pari a 4,2 milioni in 1990 (\$6,8 milioni in 2005 US dollari) [6].

Due studi sono stati condotti invece in Olanda a cura di Van Ballegooijen et al. [7,8]. Il primo studio [7], che si era proposto di quantificare i costi associati al trattamento delle donne affette da CIN, aveva stimato un costo pari a 21,5 milioni Guilders nel 1993 (\$11,6 milioni, US dollari 2005). Il secondo studio

FIGURA 1

COSTI DIRETTI ANNUI PER PATOLOGIE CERVICALI ASSOCIATE AD INFEZIONI DA HPV [3]



HPV indicates human papillomavirus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

Source: Reference 1.

[8] aveva dimostrato che i costi totali per il trattamento del CCU si sarebbero potuti ridurre da 164 milioni a 127 milioni Guilders nel 1991, attraverso l'implementazione di un programma di screening (\$87- \$67 milioni US dollari).

Nella Tabella 1 vengono evidenziati i risultati dei principali studi presenti in letteratura, riportati nella revisione pubblicata da Fleurence RL et al. [9].

Per quel che riguarda i costi indiretti Insinga

[10], su un campione di donne statunitensi nel 2000, aveva stimato che il 75% con diagnosi di CCU era deceduto prima dei 60 anni e il 25% prima dei 40 anni. Prendendo il tasso di attività registrato nel 2000 e applicandolo ai salari annui, la perdita di produttività era risultata di \$1,3 miliardi (in 2000 US dollars). Lo studio condotto da Max et al [4] aveva riportato una perdita di produttività totale (in 1998 US dollars) pari a \$158 milioni (scontata attraverso

TABELLA 1

PRINCIPALI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA [9]

Study	Perspective	Population and costs included	Economic impact	Comparator data
United States				
Chesson et al ¹¹	Third-party payer; prevalence- and incidence-based	All female; costs: management of cervical abnormalities, preinvasive cervical neoplasia, invasive cervical neoplasia, anogenital warts (not reported here)	Annual costs (prevalence-based): \$3.6 billion (abnormal cytology), \$146.4 million (invasive cervical cancer) (2000 US dollars)	Total discounted direct medical costs for in patients 15-24 years (incidence based, 2000 US dollars): HIV, \$3 billion; HPV, \$2.9 billion; genital herpes, \$293 million; chlamydia, \$248 million; gonorrhea, \$77 million; trichomoniasis, \$34.2 million; hepatitis B, \$5.8 million; syphilis, \$3.6 million
Insinga et al ¹²	Third-party payer; prevalence-based	Female, with continuous health plan coverage; costs: screening, management of abnormal cervical smear tests, CIN 1-3, cervical cancer	Annual costs: \$3.4 billion for (2002 US dollars)	
Max et al ¹⁸	Societal perspective; prevalence-based	Female, in California; costs: direct costs, indirect costs (lost productivity because of premature death)	\$207 Million annual cervical cancer costs (1998 US dollars)	Annual costs (1998 US dollars): cervical cancer, \$292 million; uterine cancer, \$126 million
Centers for Disease Control ¹⁹	Third-party payer; prevalence-based	US female population in 1993; direct medical charges: follow-up of precancerous lesions identified by Pap smear test (assuming 82% of after treatment charges are attributable to HPV), treatment of carcinoma in situ, treatment of cervical cancer	\$1.23 Billion annual national costs (1991 US dollars)	Annual costs for other infectious diseases (1991-1993 US dollars): acquired immunodeficiency syndrome, \$5.8 billion; nosocomial infections: \$4.5 billion; foodborne bacteria \$2.9-\$6.7 billion; bacterial vaginosis: \$1 billion; tuberculosis: \$703 million; neonatal group B streptococcal infections: \$294 million
Countries other than the United States				
Wolstenholme and Whynes ¹⁵ (United Kingdom)	National health service; prevalence-based	Female, in the Trent region of England; costs: management of CIN 1-3, invasive cervical cancer	£4.2 Million, 5-year time horizon (1990 UK pounds)	
Van Ballegooijen et al ¹³ (The Netherlands)	National health service; prevalence-based	Female, with histologically confirmed CIN after abnormal Pap smear test; costs: management of CIN 1-3	21.5 Million Guilders (1993 Guilders) for Dutch female population	
Van Ballegooijen et al ¹⁴ (The Netherlands)	National health service; prevalence-based	Female, with advanced cervical disease; costs: management of advanced cervical cancer	127-164 Million Guilders, depending on use of screening program	

un tasso di sconto del 3%) e una perdita pari a \$350.839 per ogni morte da CCU.

Contesto Nazionale

Dall'analisi della letteratura, sono stati reperiti 4 articoli (Tabella 2). Gli studi sono stati pubblicati dal 2007 al 2012.

Lo studio condotto da Marocco A. et al. nel 2007 evidenzia come lo screening mediante Pap test rappresenti attualmente lo strumento preventivo maggiormente utilizzato in Italia per la diagnosi del CCU. Al fine di valutare in modo più completo i costi correlati alla diagnosi, all'eventuale trattamento e al follow-up di un risultato anormale di un Pap test, è stata condotta un'analisi retrospettiva in 7 ospedali italiani, sulla base delle cartelle cliniche delle pazienti che avevano riscontrato un risultato del test citologico anormale. La durata di follow up è stata di due anni. In particolare, nell'analisi delle cartelle SDO del 2003, sono stati selezionati i codici ICD-9CM con diagnosi principale carcinoma in situ della cervice uterina; carcinoma di tipo diffuso (tumori maligni dell'endocervice); tumori maligni dell'esocervice; tumori maligni di altre sedi specificate della cervice e tumori maligni della cervice uterina non specificata. Per ogni ricovero individuato è stato considerato il DRG associato e la relativa tariffa, e si è poi calcolato

il costo medio di ricovero per carcinoma in situ diffuso attraverso la media pesata per frequenza di DRG e tipo di ricovero.

Nella Tabella 3 si riportano il costo medio associato alle indagini diagnostiche e al trattamento delle diverse lesioni precancerose, considerando o meno il follow-up. Il costo annuale per diagnosi chirurgica del cancro ammontava in media a €3.576 (indipendentemente dallo stadio).

Considerando un numero annuo di CIN1 pari a circa 20.000-30.000 casi e un numero annuo di CIN 2/3 di circa 12.000-13.000 casi, la spesa annua delle lesioni CIN è risultato pari ad un ammontare compreso tra €18 milioni e €30 milioni (Tabella 4).

Un secondo studio condotto in Italia, condotto da Rossi et al. [11], si era proposto di stimare i costi relativi allo screening del CCU in Italia su un campione di 6.423.924 donne che si sono sottoposte al Pap test nel 2005. Facendo riferimento al tariffario nazionale, sono stati considerati i costi relativi agli inviti, alle procedure diagnostiche ed al trattamento (Tabella 5). Nei costi relativi alla procedura diagnostica, sono stati inseriti anche quelli relativi all'esame ginecologico.

Dopo aver definito l'ammontare dei costi unitari, sono state stimate le anomalie citologiche che, secondo l'indagine GISCI del 2004, sarebbero di norma pari al 2.4% del totale (153.393 donne). In base ad una

TABELLA 2

STUDI CONDOTTI IN AMBITO NAZIONALE INCLUSI NELLA REVISIONE

AUTORE	TITOLO	ANNO	RIFERIMENTO
Ricciardi A, Langeron N, Rossi PG, Raffaele M, Cohet C, Federici A, Palazzo F	Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy	2009	Tumori. 2009 Mar-Apr;95(2):146-52.
Rossi PG, Ricciardi A, Cohet C, Palazzo F, Fumari G, Valle S, Langeron N, Federici A	Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy	2009	BMC Public Health 2009, 9:71 doi:10.1186/1471-2458-9-71
Marocco A, Mannocci A, Capri S, La Torre G	Analisi dei costi del ricorso alle risorse sanitarie per la prevenzione e il trattamento del carcinoma della cervice uterina	2007	IJPH - Year 5, Volume 4, Number 2, Suppl. 1, 2007
Baio G, Capone A, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G	Economic Burden of Human Papillomavirus-Related Diseases Italy	2012	PLoS ONE 7(11): e49699. doi:10.1371/journal.pone.0049699

stima delle anomalie citologiche, lo studio ha stimato i costi totali associati allo screening che ammonterebbero a €158.541.733. Come riportato nella seguente tabella, il totale è comprensivo sia dei costi connessi ai programmi organizzati di screening sia dei costi relativi agli screening volontari che incidono per €130.140.608, mentre i costi relativi agli screening organizzati rappresentano una quota molto ristretta. I costi annui dovuti allo screening erano pari a circa €158,5 milioni di euro mentre i costi associati al trattamento delle anomalie cervicali ammontavano a 22,9 milioni di euro.

I costi annui attribuibili alla prevenzione del CCU ammontano a 181,5 milioni di euro, di cui i costi dovuti allo screening rappresentano il principale fattore di costo.

Lo studio condotto in Italia da Ricciardi et al. [12] si proponeva di stimare i costi associati al trattamento del carcinoma invasivo della cervice uterina in Italia nel 2005 per ogni stadio FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). I costi medi diretti associati al trattamento del CCU erano pari a: €6.024 (FIGO I); €10.572 (FIGO II); €11.367 (FIGO III); €8.707 (FIGO IV) e €5.854 per la fase terminale (pari a 1 mese di vita).

I costi medi annui totali di trattamento sono risultati pari a 28,3 milioni.

Infine, uno studio condotto di recente da Baio et al ha evidenziato come i costi diretti totali risultano essere pari a 146.9 milioni di euro, di cui il 71,2% attribuibile alle infezioni da HPV 6, 11, 16, 18 (Tabella 8).

Aspetti economici dell'HPV-DNA Test

Nell'ambito della presente sezione si riportano i risultati di uno studio di recente pubblicazione in cui viene valutato l'impatto economico associato all'introduzione dello screening con HPV-DNA Test [13] su una coorte di 100.000 donne e confrontare i costi associati allo screening effettuato tramite tale test con quelli associati allo screening effettuato con Pap test. Nella Figura 2 si riporta il protocollo raccomandato per lo screening con test HPV. Per ogni donna sottoposta a screening è stato calcolato il costo medio di un round di screening. Relativamente ai costi considerati, sono stati incluse le seguenti voci di costo diretto sanitario:

- organizzazione;
- prelievo in sede ambulatoriale;

TABELLA 3

COSTO MEDIO ASSOCIATO ALLE INDAGINI DIAGNOSTICHE E AL TRATTAMENTO DELLE DIVERSE LESIONI PRECANCEROSE, CONSIDERANDO O MENO IL FOLLOW-UP		
	Costi (€)	COSTI (€)+ FOLLOW-UP
DIAGNOSTICA	€26	€34
TRATTAMENTO CIN		
CIN1	€254	€262
CIN2	€1.242	€1.439
CIN3	€1.763	€2.011

TABELLA 4

STIMA DEI COSTI COMPLESSIVI LEGATI ALLA PATOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA			
EVENTI	N°CASI L'ANNO	COSTI UNITARIO	SPESA SSN
Pap test	€4-5 milioni	€26,00	€100-130 milioni
Pap test con risultato anormale	100.000-125.000		
ASCUS (no CIN)	68.000-82.000	€74,54	€5-6 milioni
CIN1 (trattate solo 37%)	20.000-30.000	€288-551	€18-30milioni
CIN 23	12.000-13.000	€1.008-1.049,5	
Cancro	3.500	€11.264	€39,4 milioni
Tot. Spesa			€162-500 milioni

TABELLA 5

COSTI UNITARI RELATIVI AGLI INVITI, DIAGNOSTICA E TRATTAMENTO [11]		
TIPO DI PROCEDURA	CODICE DEL FORMULARIO	TARIFFA (€)
INVITI ALLO SCREENING	NON INCLUSO NEL FORMULARIO	3,33
DIAGNOSTICA		
1. Pap test	91.38.5	11,16
2. HPV test	91.37.01	81,60
3. Colposcopia	70.21	10,74
4. Biopsia endocervicale	67.11	24,79
5. Valutazione istologica e biopsia vaginale	91.45.5	14,10
6. Esame ginecologico	89.26	13,63
TRATTAMENTI		
1. ELIMINAZIONE		
1a. vaporizzazione laser	67.39	Nessuno
1b. crioterapia	67.33	37,18
2. ESCISSIONE		
Conizzazione chirurgica		
2a. day hospital	Codice DRG 630	913,85
2b. degenza ordinaria		1.516,84

TABELLA 6

STIMA DEI COSTI ANNI PER LA DIAGNOSI E LA GESTIONE DEL CARCINOMA CERVICALE [11]	
	COSTI ANNI (€)
PROGRAMMI DI SCREENING:	
1. COSTI PER GLI INVITI	9.293.041
2. COSTI DEL PAP TEST	13.104.094
SCREENING VOLONTARI	130.140.608
PAP TEST RIPETUTI	6.003.989
TOTALI COSTI DI SCREENING	158.541.733

TABELLA 7

COSTI UNITARI RELATIVI ALLE PRESTAZIONI EROGATE NELL'AMBITO DEL TRATTAMENTO DEL CCU [12]	
PRESTAZIONI	COSTI UNITARI (€)
Conizzazione in regime ambulatoriale	908,58
Conizzazione in regime ospedaliero	3.125,41
Isterectomia radicale	6.040,63
Radiochemioterapia	4.900,73
Chemioterapia palliativa	3.794,89
Brachiterapia	1.587,98
Chirurgia palliativa	6.040,63
Ospedalizzazione	2.668,82
Hospice per cure terminali	195,15
Esame ginecologico	13,63
Pap test	11,16
Colposcopia	10,74
Ecografia	30,99
Tomografia computerizzata	88,31
Analisi di laboratorio (stadio IA)	97,67
Analisi di laboratorio (stadio IB-II)	383,54
Analisi di laboratorio (stadio III e IV A)	552,42
Analisi di laboratorio (stadio IV B)	417,85

TABELLA 8

COSTI ASSOCIATI ALLE INFEZIONI DA HPV

Conditions	Total lifetime direct costs per disease (mill Euro)	HPV 16,18 fraction	HPV 6,11 fraction	HPV 6,11,16,18 fraction	Lower bound	Upper bound	HPV 6,11,16,18 attributable costs (mill Euro)	Lower bound	Upper bound
	a			b	c	d	a × b	a × c	a × d
Cervical cancer	€ 73.5	72.1%	0.0%	72.1%	64.9%	84.0%	€ 53.0	€ 47.7	€ 61.8
Repeated Pap smears	€ 6.9	80.0%	11.5%	91.5%	-	-	€ 6.3	€ 6.3	€ 6.3
Management of abnormal Pap smears	€ 32.1	85.0%	9.0%	94.0%	-	-	€ 30.1	€ 30.1	€ 30.1
Diagnosis of cervical dysplasia	€ 14.9	-	-	35.0%	-	-	€ 5.2	€ 5.2	€ 5.2
CIN 1 treatment	€ 6.3	27.6%	10.5%	38.1%	32.2%	45.3%	€ 2.4	€ 2.0	€ 2.9
CIN2 treatment	€ 5.2	55.7%	1.5%	57.2%	46.7%	71.4%	€ 3.0	€ 2.4	€ 3.7
CIN3 treatment	€ 8.0	55.7%	1.5%	57.2%	46.7%	71.4%	€ 4.6	€ 3.7	€ 5.7
Total cervical lesions (h + i + l + m)							€ 15.2	€ 13.4	€ 17.5
Total cervical dysplasia (f + g + n)							€ 51.6	€ 49.9	€ 53.9
Total cervical conditions (e + o)	€ 146.9						€ 104.6	€ 97.6	€ 115.7

FIGURA 2

PROTOCOLLO DI SCREENING CON TEST HPV

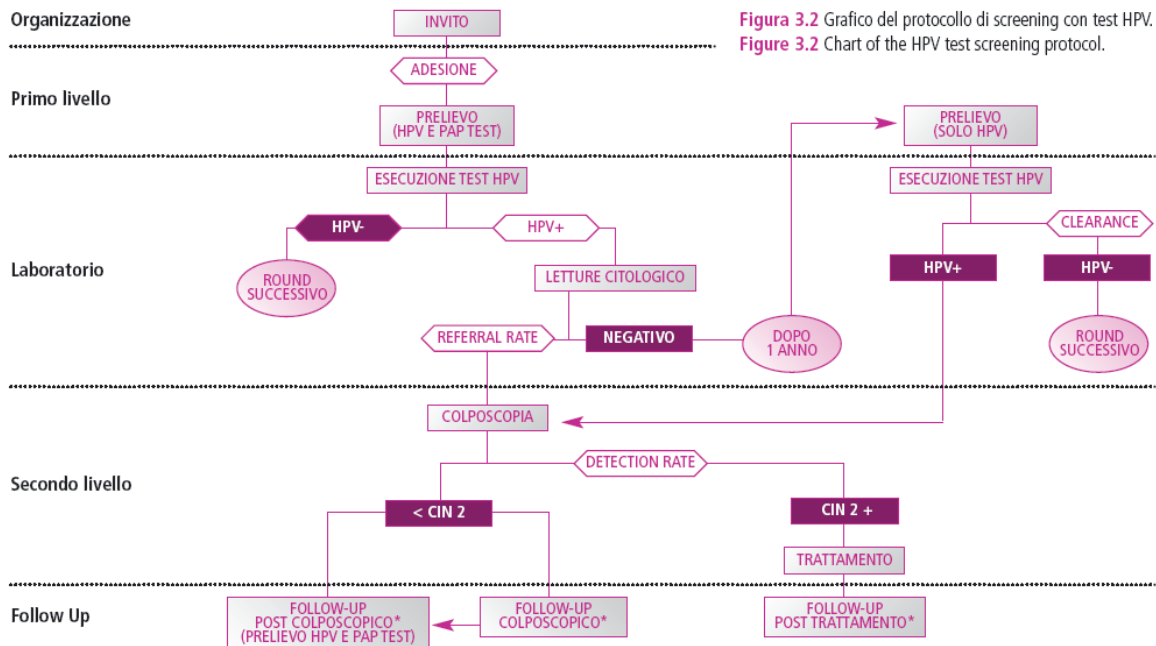


Figura 3.2 Grafico del protocollo di screening con test HPV. Figure 3.2 Chart of the HPV test screening protocol.

*Per agevolare la comprensibilità del grafico, si è preferito non specificare la suddivisione del follow-up tra indagini colposcopiche e prelievi citologici; se ne è, invece, tenuto conto nel calcolo dei costi.

- analisi di laboratorio;
 - approfondimenti diagnostici.
- Per lo screening con HPV-DNA Test, sono stati calcolati separatamente i costi del primo round (indipendentemente dall'aver già effettuato screening con citologia) da quelli dei round successivi in quanto:
- la proporzione di donne positive al test HPV è maggiore al primo ciclo (che individua infezioni presenti anche da molto tempo) rispetto ai round successivi (che individuano solo le infezioni iniziate e persistite dopo il round precedente);

FIGURA 3

COSTO DELLO SCREENING CON HPV-DNA TEST

	PARAMETRO		N.	COSTO UNITARIO (EURO)	COSTO TOTALE (EURO)
Invito			222.222	3,00	666.666,67
Prelievo HPV e Pap test	Adesione	45%	100.000	8,44	844.000,00
Test HPV		100%	100.000	14,57	1.457.000,00
Lettura citologica di triage	HPV+	6%	6.000	16,00	96.000,00
Donne inviate immediatamente a colposcopia	RR	30%	1.800		
Ripetizione HPV a 1 anno			4.200	23,01	96.642,00
Donne inviate a colposcopia per doppio HPV positivo	1-clearance	40%	1.680		
Totale donne inviate a colposcopia (immediata e a 1 anno)			3.480		
Totale colposcopie effettuate (immediate, a 1 anno e FU)		2,40	8.352	95,00	793.440,00
FU post colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate immediatamente a colposcopia		2,10	3.780	35,00	132.300,00
FU post colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate a colposcopia a 1 anno		2,70	4.536	35,00	158.760,00
TOTALE				42,45	4.244.808,67
Trattamenti	Detection rate	0,60%	600	1.785,00	1.071.000,00
TOTALE con Trattamenti				53,16	5.315.808,67

NB: I dati evidenziati contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.2.

Tabella 3.12. Costo dello screening con test HPV al primo round.

FIGURA 4

COSTO HPV-DNA TEST ANNI SUCCESSIVI AL PRIMO

	PARAMETRO		N.	COSTO UNITARIO (EURO)	COSTO TOTALE (EURO)
Invito			222.222	3,00	666.666,67
Prelievo HPV e Pap test	Adesione	45%	100.000	8,44	844.000,00
Test HPV		100%	100.000	14,57	1.457.000,00
Lettura citologica di triage	HPV+	5%	5.000	16,00	80.000,00
Donne inviate immediatamente a colposcopia	RR	30%	1.500		
Ripetizione HPV a 1 anno			3.500	23,01	80.535,00
Donne in colposcopia per doppio HPV positivo	1-clearance	40%	1.400		
Totale donne inviate a colposcopia (immediata e a 1 anno)			2.900		
Totale colposcopie effettuate (immediate, a 1 anno e FU)		2,40	6.960	95,00	661.200,00
FU post colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate immediatamente a colposcopia		2,10	3.150	35,00	110.250,00
FU post colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate a colposcopia a 1 anno		2,70	3.780	35,00	132.300,00
TOTALE				40,32	4.031.951,67
Trattamenti	Detection rate	0,40%	400	1.785,00	714.000,00
TOTALE con Trattamenti				47,46	4.745.951,67

NB: I dati evidenziati contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.2.

Tabella 3.13. Costo dello screening con HPV in round successivi al primo.

- il tasso di identificazione di lesioni di alto grado è maggiore al primo round con HPV rispetto ai successivi.

I costi per ciclo di screening sono stati calcolati considerando il costo complessivo per sottoporre a screening una donna tra 34 e 64 anni con la citologia a intervalli di 3 anni (11 round) e quello per sottoporre a screening

una donna appartenente alla stessa fascia d'età con test HPV ogni 5 anni (7 round), come raccomandato dalle Linee Guida [14].

Nelle Figure 3, 4 e 5, vengono presentati i costi dello screening con test HPV relativi al primo anno e agli anni successivi.

Lo studio dimostra che i costi per i round di screening con test HPV risultano superiori

FIGURA 5

COSTO SCREENING PAP TEST

	PARAMETRO	N.	COSTO UNITARIO (EURO)	COSTO TOTALE (EURO)
Invito		222.222	3,00	666.666,67
	Adesione	45%	100.000	
Prelievo (con ripetizioni)	1+ripetizioni	103,6%	103.600	6,84
Lettura citologico	1+ripetizioni	103,6%	103.600	12,15
Donne inviate a colposcopia	RR	3,3%	3.300	
Totale colposcopie (immediate e FU)		2,2	7.260	95,00
TOTALE				33,24
Trattamenti	Detection rate	0,29%	290	1.785,00
TOTALE con Trattamenti				38,41

NB: I dati evidenziati contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.1.

Tabella 3.14. Costo dello screening con Pap test in un qualsiasi round.

FIGURA 6

COSTI DELLO SCREENING (SENZA TRATTAMENTO)

	HPV	CITOLOGICO
Costo primo round	42,45	33,24
Costo round successivi	40,32	
Costo totale dello screening (34-64 anni)	284,37	365,61

Tabella 3.15. Costo dello screening (senza trattamento) in euro.

FIGURA 7

COSTI DELLO SCREENING (INCLUSO TRATTAMENTO CIN)

	HPV	CITOLOGICO
Costo primo round	53,16	38,41
Costo round successivi	47,46	
Costo totale dello screening (34-64 anni)	337,92	422,55

Tabella 3.16. Costo dello screening (trattamento incluso) in euro.

a quelli con citologia. In particolare, andando a considerare i costi totali dello screening (per donna), emerge tuttavia che i costi con screening HPV appaiono inferiori del 22% rispetto ai costi con screening con Pap test (€284 vs €366) (Figura 6). Includendo i trattamenti delle CIN di alto grado, si otterrebbe un costo complessivo per lo screening di donne tra i 34 e i 64 anni di 338 euro con il test dell'HPV e di 423 euro con

l'utilizzo del Pap test (Figura 7).

In conclusione, gli autori sostengono che, nell'attuale contesto nazionale, il costo complessivo dello screening HPV-based risulterebbe inferiore a quello associato allo screening citologico convenzionale effettuato ad intervalli di 3 anni, nonostante il costo di ogni round di screening risulti superiore.

Bibliografia

- [1] Chesson HW, Blandford JM, Pinkerton SD. Estimates of the annual number and cost of new HIV infections among women attributable to trichomoniasis in the United States. *Sex Transm Dis* 2004;31:547-51.
- [2] Insinga RP, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus- related disease. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:114-20.
- [3] Lipsy RJ. Assessing the Short-term and Long-term Burden of Illness in Cervical Cancer. *Am J Manag Care*. 2008 Jun;14(6 Suppl 1):S177-84.
- [4] Max W, Rice DP, Sung HY, Michel M, Breuer W, Zhang X. The economic burden of gynecologic cancers in California, 1998. *Gynecol Oncol* 2003;88(2):96-103.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Preventing emerging infectious diseases: a strategy for the 21st century: overview of the updated CDC plan, 1998. Report No.: 47 (No.RR-15). Atlanta (GA): Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention; 1998.
- [6] Wolstenholme JL, Whyne DK. Stage-specific treatment costs for cervical cancer in the United Kingdom. *Eur J Cancer* 1998; 34:1889-93.
- [7] Van Ballegooijen M, Koopmanschap MA, Habbema JD. The management of cervical intra- epithelial neoplasia (CIN): extensiveness and costs in The Netherlands. *Eur J Cancer* 1995;31A:1672-6.
- [8] Van Ballegooijen M, Koopmanschap MA, Tjokrowardojo AJ, van Oortmarssen GJ. Care and costs for advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A:1703-8.
- [9] Fleurence RL, Dixon JM, Milanova TF, Beusterien KM. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(3):206-212.
- [10] Insinga RP. Annual productivity costs due to cervical cancer mortality in the United States. *Womens Health Issues*. 2006;16(5):236-242.
- [11] Rossi PG, Ricciardi A, Choet C, Palazzo F, Furnari G, Valle S, Largeron N, Federici A. Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health* 2009; 9: 71.
- [12] Ricciardi et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy. *Tumori*. 2009 Mar-Apr;95(2):146-52.
- [13] Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, Zappa M, Zorzi M, Calvia M, Accetta G, Giordano L, Cogo C, Carozzi F, Gillio Tos A, Arbyn M, Meijer CJ, Snijders PJ, Cuzick J, Giorgi Rossi P Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev*. 2012 May-Aug;36(3-4 Suppl 1):e1-72.
- [14] Gruppo italiano screening del cervicocarcinoma (GISCI). Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. 2010. Disponibile in: www.gisci.it/documenti/documenti_gisci/documento_hpv.pdf Ultimo accesso: 29.08.2013.



ANALISI COSTO-EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV IN ITALIA

Stefano Capri⁽¹⁾, Maria Assunta Veneziano⁽²⁾

⁽¹⁾Scuola di Economia e Management, Università LIUC, Castellanza; ⁽²⁾Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie, Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma (fino al 31 marzo 2014)

INTRODUZIONE

Il presente capitolo è, in parte, un aggiornamento della valutazione economica sulla vaccinazione anti-HPV pubblicata nel 2007 in cui si confrontavano Cervarix 3 dosi e la non vaccinazione (solo screening) [1] ed in parte una valutazione originale.

Condurre tali valutazioni è risultato importante per diverse ragioni: la disponibilità di nuovi dati di efficacia e di una nuova posologia di somministrazione per entrambi i vaccini anti-HPV con la possibilità di essere somministrati in due dosi in una specifica fascia di età (9-14 anni per Cervarix e 9-13 per Gardasil), l'esperienza acquisita in circa 5 anni di vaccinazione e quindi l'aggiornamento di alcuni dati di costo, l'esigenza del decisore di razionalizzare sia i criteri di offerta che quelli di scelta della vaccinazione in modo coerente con i fondi assegnati e disponibili e con le capacità organizzative presenti nel sistema. Inoltre, l'esperienza acquisita nei 5 anni di vaccinazione permette di fare riferimento a dati di copertura vaccinale reali.

La presente analisi si propone di investigare il rapporto costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV, all'interno del contesto nazionale in una coorte di adolescenti femmine di 12 anni, considerando i seguenti confronti:

- vaccinazione anti-HPV con Cervarix verso Gardasil con la schedula 2-dosi per entrambi i vaccini;
- vaccinazione anti-HPV con Cervarix 2-dosi verso Gardasil 3-dosi;
- vaccinazione anti-HPV con Cervarix 2-dosi verso la non vaccinazione.

MATERIALI E METODI

Struttura generale del modello

L'analisi è stata effettuata tramite il Global Cervarix™ Model (GCM) in cui è stato sviluppato un modello di Markov, associato ad un albero decisionale. Il modello, sviluppato attraverso il programma Microsoft Office Excel 2007-2010, comprende diversi stati di salute e simula gli effetti della vaccinazione per la coorte delle 12enni nel corso della vita. La versione precedente del modello simulava i casi di CIN1, CIN2/3 e cancro alla cervice uterina (di seguito, CCU) associato ai tipi HPV oncogeni (Figura 1) [1].

La versione aggiornata del modello (Figura 2) include le infezioni da HPV-non oncogeni a basso rischio, le CIN1 dovute a infezioni da HPV non oncogeni e i condilomi genitali [2]. L'orizzonte temporale secondo cui lo studio è stato condotto è lifetime. Il modello si compone di 95 cicli di Markov e ciascun ciclo ha una durata di un anno.

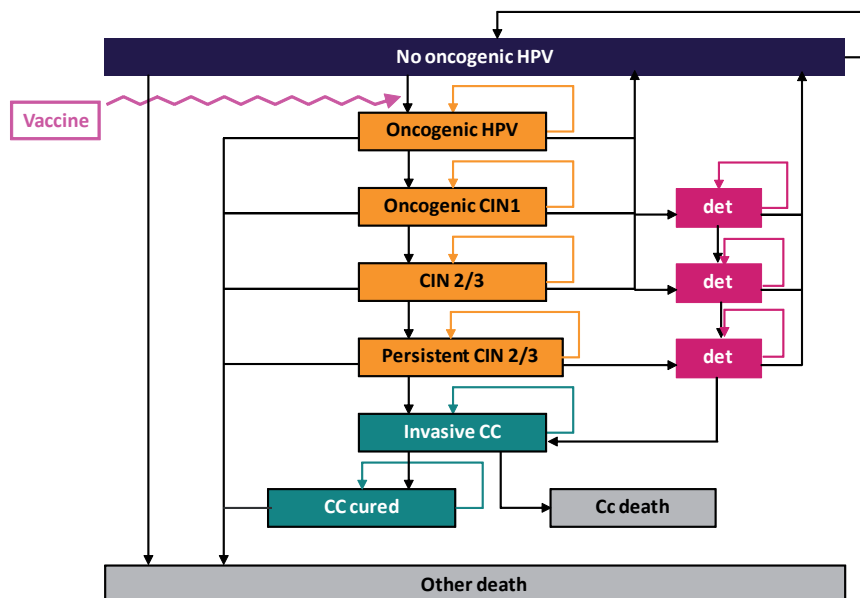
Stati di salute

I soggetti si muovono all'interno del modello passando tra diversi stati di salute, a seconda delle probabilità di transizione da uno stato all'altro. Ad ogni stato di salute sono stati associati costi e punteggi di utilità. Gli stati di salute considerati sono i seguenti:

1. nessuna infezione da HPV;
2. infezione da HPV;
3. CIN 1 diagnosticata;
4. CIN2/3 diagnosticata;

FIGURA 1

STRUTTURA DEL MODELLO DI MARKOV ADOPERATO NELL'ANALISI DEL 2007 [1]



NoHPVonc: le donne in questo stato di salute non hanno infezione da HPV. **HPVonc:** donne con infezione da HPV. **CIN1onc, CIN2 o CIN3:** donne con CIN1/2 o 3. **Cancer:** cancro. **Cancer cured:** cancro curato. **Death cancer:** morti per cancro. **Death:** morti per cause diverse da CCU. **Det:** donne all'interno di ciascuno degli stati di salute la cui malattia al collo dell'utero è stata diagnosticata attraverso lo screening.

5. cancro trattato;
6. cancro curato;
7. condilomi genitali;
8. morte.

Sulla base delle probabilità di accadimento degli eventi di interesse (infezione da HPV, lesioni CIN 1, 2 e 3, CCU stadio da 1 a 4 e morte per CCU) si determina il numero di eventi osservati.

Outcomes

Gli outcomes sono stati espressi in termini di Quality Adjusted Life Year (QALY) e casi di CCU evitati. Il principale risultato prodotto dal modello è espresso in termini di costo incrementale per QALY guadagnato, Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER).

Le principali voci della valutazione economica condotta sono riportate nella Tabella 1.

Assunzioni

Di seguito si riportano le principali assunzioni alla base del modello dell'analisi di costo-efficacia:

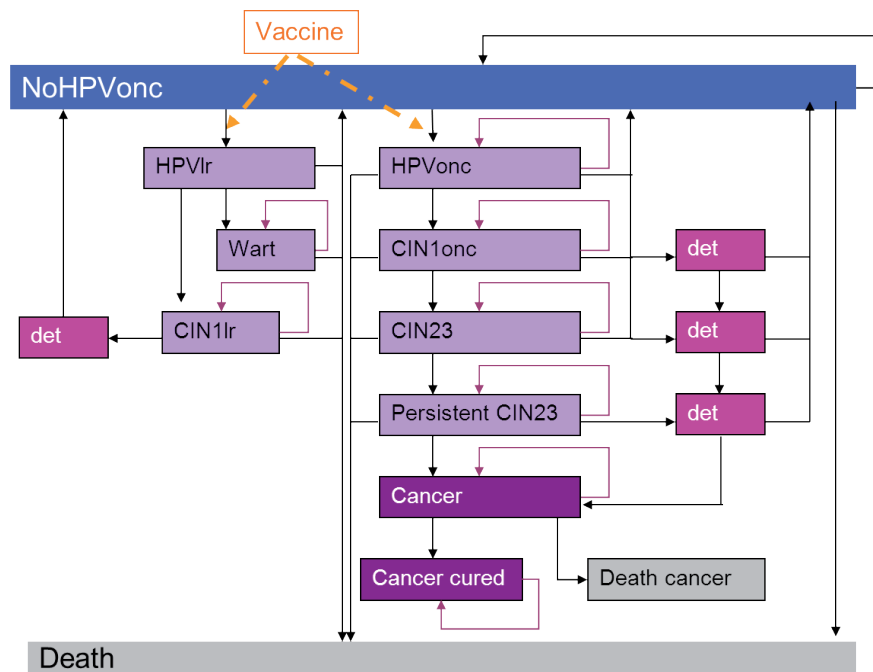
- associazione tra HPV oncogeno, lesioni precancerose (CIN2/3) e CCU;
- associazione tra i ceppi HPV a basso rischio e CIN1 (né CCU né CIN2/3);
- cross protection, ossia non solo la protezione verso i ceppi HPV presenti nel vaccino, ma anche verso i ceppi oncogeni non contenuti nel vaccino;
- i costi per la diagnosi e il trattamento delle lesioni CIN sono sostenuti nel primo anno;
- copertura vaccinale: 68.5% (assunta sulla base dei dati registrati in Italia);
- efficacia del vaccino: lifetime;
- età di somministrazione del vaccino: 12 anni;
- il 65% delle donne di età compresa tra 25 e 64 anni si sottopone allo screening con Pap-test ogni 3 anni.

Data input

Dati di efficacia

I dati di efficacia introdotti nel modello derivano dai risultati degli studi clinici dei

FIGURA 2

 STRUTTURA DEL MODELLO DI MARKOV ADOPERATA NELL'ANALISI AGGIORNATA CON
 INCLUSIONE DI INFEZIONI DA HPV-NON ONCOGENI A BASSO RISCHIO [2]


det: subjects with disease detected through screening: same pathways but different probabilities

NoHPVonc: le donne in questo stato di salute non hanno infezione da HPV. **HPVlr:** donne con infezione da HPV a basso rischio, HPV non oncogeno. **Wart:** donne con condilomi genitali. **CIN1lr:** le donne in questo stato di salute hanno sviluppato CIN1 a causa di un'infezione da HPV a basso rischio. **HPVonc:** donne con infezione da HPV. **CIN1onc, CIN2 o CIN3:** donne con CIN1/2 o 3. **Cancer:** cancro. **Cancer cured:** cancro curato. **Death cancer:** morti per cancro. **Death:** morti per cause diverse da CCU. **Det:** donne all'interno di ciascuno degli stati di salute la cui malattia al collo dell'utero è stata diagnosticata attraverso lo screening.

vaccini Cervarix e Gardasil e includono anche i risultati relativi alla cross-protezione.

Relativamente ai dati di efficacia impiegati all'interno del modello economico, di seguito si riportano i dettagli per ogni singola voce (Tabella 2). In particolare, per il calcolo dell'efficacia del vaccino, è stata applicata la seguente formula:

$$\sum_i \%HPVi * VE_i$$

Dove, $\%HPVi$ è la proporzione di lesioni $HPVi$ e VE_i è l'efficacia del vaccino contro le lesioni del i -esimo tipo di HPV in considerazione.

Di seguito si riportano i valori di efficacia dello screening inseriti all'interno del modello economico (Tabella 3).

Dati epidemiologici

Relativamente ai dati demografici ed epidemiologici impiegati nella valutazione economica, si è fatto ricorso a dati demografici italiani in termini di numerosità della popolazione e mortalità naturale. Altre informazioni epidemiologiche nazionali relative alla patologia, come la prevalenza dell'infezione da HPV nelle donne, la prevalenza delle lesioni precancerose (CIN2/3), l'incidenza e la mortalità del CCU sono state incluse nel processo di calibrazione, ovvero nell'adattamento del modello specificatamente alla realtà italiana, sulla base dei dati presenti in letteratura (Tabella 4) [10,11].

Probabilità di transizione

I valori di probabilità di transizione tra i vari stati di salute, legati alla storia naturale della

patologia sono stati ricavati dalla letteratura disponibile [12-16] e riportati nella Tabella 5.

TABELLA 1

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLA VALUTAZIONE ECONOMICA	
PRINCIPALI VOCI	DETTAGLI
Popolazione	12enni italiane, 280.000 soggetti, anno 2012
Tecnologie	Cervarix 2-dosi; Gardasil 2-dosi
Prospettiva	SSN
Tipologia di costi	Costi sanitari diretti
Orizzonte temporal	Lifetime
Voci di costo	Vaccino, screening, trattamento CIN 1, CIN 2/3, CCU, costi invito vaccinazione
Valuta e anno	Euro, 2013
Copertura vaccinale	68.5%
Outcomes	Casi di CCU evitati e QALYs
Risultati	ICER (Costi incrementali per QALY)
Tasso di sconto	3%
Analisi di sensibilità	Deterministica univariata e probabilistica

TABELLA 2

DATI DI EFFICACIA VACCINALI		
PARAMETRI	VALORI CASO BASE	RIFERIMENTI
Efficacia Cervarix e Gardasil vs ceppi oncogeni (HPV-16/18)	98,0% (95% CI: 81%, 100%)	[3,4,5]
Efficacia Cervarix verso ceppi HPV non presenti nel vaccino CIN1 CIN2+	47,7% (95% CI: 28,9%, 61,9%) 68,4% (95% CI: 45,7%, 82,4%)	[6,7]
Efficacia Gardasil verso ceppi HPV non presenti nel vaccino CIN1 CIN2+	23,4% (95% CI: 7,8%, 36,4%) 32,5% (95% CI: 6,0%, 51,9%)	[8]
Efficacia di Gardasil vs HPV 6/11	98,0% (95% CI: 78%, 100%)	[5]

TABELLA 3

DATI DI EFFICACIA DELLO SCREENING		
SCREENING	VALORI CASO BASE	RIFERIMENTI
CIN1 rilevato (sensibilità)	67%	Sensibilità del Pap-test per le CIN1 [9]
CIN2/3 rilevato (sensibilità)	44%	Sensibilità del Pap-test per le CIN2/3 [9]

TABELLA 4

VALORI DI DISTRIBUZIONE DEI DIVERSI TIPI HPV RESPONSABILI DI CIN, CCU E CONDILOMI GENITALI		
DISTRIBUZIONE DEI TIPI DI HPV RESPONSABILI DI CIN, CCU E CONDILOMI GENITALI	VALORE	FONTE
Percentuale di HPV 16/18 responsabili dei casi di CCU	68,73%	[10]
Percentuale di HPV 6/11 responsabili di condilomi genitali	76,20%	[11]
Percentuale di HPV 16/18 responsabili di CIN 1 in Italia	27,60%	[10]
Percentuale di HPV 16/18 responsabili del CIN 2/3 in Italia	48,69%	[10]
Percentuale dei ceppi HPV 6/11 responsabili di CIN1 in Italia	10,50%	[10]
Percentuale degli altri 10 tipi* di HPV responsabili di CIN1 in Italia	47,90%	[10]
Percentuale degli altri 10 tipi* di HPV responsabili di CIN2/3 in Italia	42,48%	[10]
Percentuale degli altri 10 tipi* di HPV responsabili di CCU in Italia	28,03%	[10]

* 10 tipi più frequenti di HPV: 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59

TABELLA 5

PROBABILITÀ DI TRANSIZIONE INTRODOTTE NEL MODELLO		
VARIABILI	VALORI	FONTE
STATO DI SALUTE: HPV Onc		
Da HPV-Onc a CIN1	4,9%	[12]
Da HPV-Onc a CIN2/3	0%	Assunzione della progressione spontanea in 1 anno E' stata considerata o perché c'è bisogno di almeno 2 anni per sviluppare CIN2/3
Da HPV-Onc a NoHPV	45%	[12-15] Valore medio
STATO DI SALUTE: CIN1		
Da CIN1 a CIN2/3	9,1%	Progressione spontanea da CIN1 a CIN2/3 in un anno [14-16]
Da CIN1 a guarito (NoHPV)	24%	Regression naturale da CIN1 a NoHPV. Valore medio tra quelli riportati nelle fonti [14-16]
STATO DI SALUTE: CIN2/3 E CIN2/3 PERSISTENTE		
Da CIN2/3 a guarito (NoHPV)	22,7%	[14-16]
Da CIN2/3 a CIN1	0%	Assunzione Regression spontanea da CIN2/3 a CIN 1 in un anno, considerata o
Da CIN2/3 a CIN2/3 persistente	11,4%	Progressione spontanea da CIN2/3 persistente a CIN2/3 in un anno [15,16]
Da CIN2/3 persistente a CCU	0,3 – 6,9%	Assunzione Della annuale probabilità di transizione
STATO DI SALUTE: HPV-LR (HPV A BASSO RISCHIO)		
Da HPV-lr a no HPV	50%	Assunzione
Da HPV-lr a condilomi genitali	3,5-10,9%	[17]
Da HPV-lr a CIN1	3,6%	[18,19]

TABELLA 6

UTILITÀ IMPIEGATE NEL MODELLO ECONOMICO PER STATO DI SALUTE		
STATI DI SALUTE	UTILITÀ	FORTE
No HPV	1	
CIN1 diagnosticata	0,987	[20-23]
CIN2/3 diagnosticata	0,991	[20-23]
CCU trattato	0,727	[20-23]
CCU curato	0,938	[20-23]
Condilomi genitali	0,980	[24]

TABELLA 7

COSTI UNITARI PER SCREENING, TRATTAMENTO E FOLLOW-UP DELLE LESIONI DA HPV (UPDATE DEI COSTI RIPORTATI NEL PRECEDENTE REPORT)			
VOCI DI COSTO		PREZZO	FORTE
SCREENING	Pap test	€ 15,97	[1,25]
	Trattamento CIN1	€ 443,40	[1,25]
	Trattamento CIN23	€ 969,43	[1,25]
FOLLOW UP	Follow-up CIN1	€ 52,45	[1,25]
	Follow-up CIN23	€ 104,90	[1,25]
TRATTAMENTO	Costo medio annuo carcinoma cervice	€ 3597,04	[1,25]
	Trattamento dei condilomi genitali (per episodio)	€ 152,29	[17]
	Costo/dose vaccino	€ 90	prezzo massimo di cessione al S.S.N al netto degli sconti di legge
	Costi di somministrazione	€ 8,55	[25,26]

Valori di utilità

I valori di utilità utilizzati sono quelli provenienti dalla letteratura internazionale disponibile, in assenza di dati specifici per la popolazione italiana. Tali valori sono stati poi attribuiti, a seconda della progressione, tra i diversi stati della coorte presa in esame, al fine di poter poi calcolare gli output del modello (Tabella 6).

Costi unitari

I costi sono espressi in euro 2013. Si è provveduto ad utilizzare i dati di costo impiegati nella valutazione precedente [1], attualizzandoli attraverso l'indice dei prezzi al consumo [25] (Tabella 7).

Come costo di una dose di vaccino per

dose è stato usato il prezzo massimo di cessione al SSN, ed è stato considerato e ipotizzato lo stesso prezzo per entrambi i vaccini poiché l'analisi è focalizzata sul beneficio clinico, evitando differenze di prezzo tra i due vaccini.

I costi sono stati calcolati su un orizzonte temporale di un anno ed è stato quindi assunto che i costi dovuti a diagnosi e trattamento delle lesioni CIN vengano trattati nel primo anno e quindi non sono stati scontati perché si verificano nel primo anno di riferimento.

RISULTATI

Sono di seguito riportati i risultati dell'analisi farmaco-economica per i diversi scenari confrontati:

- vaccinazione anti-HPV con Cervarix verso Gardasil all'interno del contesto

nazionale in una coorte di ragazze di 12 anni con la nuova schedula 2-dosi per entrambi i vaccini;

- vaccinazione anti-HPV con Cervarix con la schedula 2 dosi verso Gardasil con schedula 3 dosi;
- vaccinazione anti-HPV con Cervarix somministrato in 2 dosi verso la non vaccinazione.

Caso base

SCENARIO CERVARIX 2 DOSI VS GARDASIL 2 DOSI

Nell'ambito di questa sezione si riportano i risultati per il caso base di confronto tra i due vaccini anti-HPV, in cui Cervarix somministrato in due dosi viene confrontato con Gardasil somministrato in due dosi, considerando un tasso di copertura vaccinale pari al 68,5%. Entrambi i programmi vaccinali (con Cervarix e Gardasil) sono associati al successivo programma di screening della coorte target.

La Tabella 8 mostra il dettaglio dei risultati ottenuti.

Nel caso base si vede come con Cervarix si ottiene un maggior numero di QALYs ad un costo relativamente maggiore, per un ICER di €8.319. Nella sezione riportante i valori non scontati, si vede che Cervarix offre più QALY con meno costi, di conseguenza il vaccino Cervarix è dominante su Gardasil come espresso dal valore ICER negativo pari a -€788. Come è noto Cervarix offre una grande protezione contro i CCU che si verifica, però, dopo circa 20-30 anni dalla vaccinazione, quindi il valore della protezione del CCU è fortemente scontato. La comparsa dei condilomi genitali si verifica, invece, prima del CCU e di conseguenza il valore della protezione dai condilomi è meno scontato rispetto al CCU.

CERVARIX 2 DOSI VS GARDASIL 3 DOSI

Nell'ambito di questa sezione si riportano i risultati dello scenario in cui Cervarix somministrato in due dosi viene confrontato con Gardasil somministrato in tre dosi, considerando un tasso di copertura vaccinale pari al 68,5%.

Anche in questo caso, entrambi i programmi vaccinali sono associati al successivo programma

di screening della coorte target (Tabella 9).

In tale caso analizzato, Cervarix è dominante verso il Gardasil, cioè ai costi più bassi della vaccinazione con Cervarix è associato un aumento dei QALY.

SCENARIO CERVARIX 2 DOSI VERSO NON VACCINAZIONE (SOLO SCREENING)

I risultati di costo utilità della vaccinazione con Cervarix due dosi con una copertura del 68,5%, associata al successivo programma di screening delle 12enni verso la non vaccinazione (solo screening) sono riportati nella Tabella 10.

I risultati mostrano che il rapporto incrementale della vaccinazione con Cervarix verso la non vaccinazione è costo-efficace con valori pari a 13.980€/QALY e a €1.886/QALY nel caso in cui i valori non sono stati scontati.

Analisi di sensibilità

Al fine di valutare la robustezza di alcune stime prodotte dal modello, su cui erano presenti dei margini di incertezza sono state condotte due analisi di sensibilità: univariata e probabilistica.

Analisi di sensibilità univariata

L'analisi di sensibilità univariata facendo variare i singoli parametri di interesse (riportati nella Tabella 11) tra un minimo e un massimo, in modo da vedere come i risultati sono influenzati dal variare dei singoli parametri di interesse e quali sono i principali determinanti del risultato di costo- I risultati sono presentati attraverso il diagramma a tornado.

Come si può vedere dal diagramma di Tornado (Figura 3) il fattore che influenza di più i costi e i QALYs è la percentuale di sconto che si applica sia per i costi che per i QALY, seguito dai valori di efficacia di Cervarix e Gardasil verso altri HPV oncogeni.

Quando gli effetti di salute possono essere raggiunti in una prospettiva di lungo termine (come nel caso del CCU), NICE ha espresso un indirizzo ad adoperare un tasso di sconto dell'1,5%. La Figura 4 mostra in maniera più chiara la variabilità del risultato di costo-efficacia del caso base, in relazione al tasso di sconto applicato (0%, 1,5%, 3%).

TABELLA 8

RISULTATI DI COSTO-EFFICACIA DELLE 12-ENNI NEL CONFRONTO CERVARIX 2-DOSI VS GARDASIL 2-DOSI

VALORI NON SCONTATI	SCREENING + VACCINAZIONE CON CERVARIX (COPERTURA 68,5%)	SCREENING + VACCINAZIONE CON GARDASIL (COPERTURA 68,5%)	VALORI INCREMENTALI (Cx - Gd)	ICER (€/QALY)
Costi totali	107 189 107 €	107 940 712 €	-751 605 €	
Costi del vaccino	37 822 960 €	37 822 960 €	-	
Costi dello screening	36 722 535 €	36 978 667 €	- 256 131 €	
Costi del trattamento CIN1	12 880 386 €	13 561 060 €	- 680 674 €	
Costi del trattamento CIN23	1 723 067 €	2 074 715 €	- 351 648 €	
Costi del trattamento dei condilomi genitali	4 973 081 €	2 628 474 €	2 344 607 €	
Costi del trattamento del CCU	11 387 078 €	13 194 836 €	- 1 807 758 €	
EFFETTI			DIFFERENZE (Cx-Gd)	
Life years - Anni di vita guadagnati	20 092 306	20 091 186	1 120	
Numero di casi di CCU	878	1 018	-140	
Numero di decessi per CCU	344	399	- 55	
Numero di decessi per CCU prima dei 60 anni di età	142	164	- 22	
Numero di casi di condilomi genitali	24 590	12 997	11 593	
Numero di casi di CIN1	130 723	214 335	- 83 612	
Numero di casi di CIN1 diagnosticati con lo screening	25 448	28 220	- 2 772	
Numero di casi di CIN23	10 471	13 810	- 3 339	
Numero di casi di CIN23 diagnosticati con lo screening	1 644	1 985	- 341	
Numero di casi totali di CIN123	141 194	228 145	- 86 951	
UTILITÀ				
QALY	20 089 520	20 088 567	954	- 788 €/QALY Cx dominante
VALORI SCONTATI 3%				
Costi totali	67 008 653 €	66 695 877 €	312 777 €	
Life years - Anni di vita guadagnati	8 371 146	8 370 931	215	
Numero di casi di CCU	247	286	(39)	
Numero di decessi per CCU	83	96	(13)	
QALY	8 370 177	8 370 140	38	8 319 €/QALY

Analisi di sensibilità probabilistica

E' stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA) per valutare la robustezza del caso base

(Cervarix 2-dosi vs Gardasil 2-dosi) variando simultaneamente più parametri all'interno di un range di massimo e di minimo per valutare l'impatto sul risultato.

La PSA è stata condotta mediante il software

TABELLA 9

RISULTATI DI COSTO-EFFICACIA DELLE 12-ENNI NEL CONFRONTO CERVARIX 2-DOSI VS GARDASIL 3-DOSI

VALORI NON SCONTATI	SCREENING + VACCINAZIONE CON CERVARIX (COPERTURA 68,5%)	SCREENING + VACCINAZIONE CON GARDASIL (COPERTURA 68,5%)	VALORE INCREMENTALE (Cx - Gd)	ICER
Costi totali	107 189 107 €	126 852 192 €	-19 663 085 €	
Costi del vaccino	37 822 960 €	56 734 440 €	-18 911 480 €	
Costi dello screening	36 722 535 €	36 978 667 €	- 256 131 €	
Costi del trattamento CIN1	12 880 386 €	13 561 060 €	- 680 674 €	
Costi del trattamento CIN23	1 723 067 €	2 074 715 €	- 351 648 €	
Costi del trattamento dei condilomi	4 973 081 €	2 628 474 €	- 2 344 607 €	
Costi del trattamento del CCU	11 387 078 €	13 194 836 €	- 1 807 758 €	
EFFETTI			DIFFERENZE (Cx-Gd)	
Life years - Anni di vita guadagnati	20 092 306	20 091 186	1 120	
Numero di casi di CCU	878	1 018	- 140	
Numero di decessi per CCU	344	399	- 55	
Numero di decessi per CCU prima dei 60 anni di età	142	164	- 22	
Numero di casi di condilomi genitali	24 590	12 997	11 593	
Numero di casi di CIN1	130 723	214 335	- 83 612	
Numero di casi di CIN1 diagnosticati con lo screening	25 448	28 220	- 2 772	
Numero di casi di CIN23	10 471	13 810	- 3 339	
Numero di casi di CIN23 diagnosticati con lo screening	1 644	1 985	- 341	
Numero di casi totali di CIN123	141 194	228 145	- 86 951	
UTILITÀ				
QALY	20 089 520	20 088 567	954	Cx dominante
VALORI SCONTATI 3%				
Costi totali	67 008 653 €	85 607 357 €	-18 598 703 €	
Life years - Anni di vita guadagnati	8 371 146	8 370 931	215	
Numero di casi di CCU	247	286	(39)	
Numero di decessi per CCU	83	96	(13)	
QALY	8 370 177	8 370 140	38	Cx dominante

Risk (Palisade Corporation, Ithaca, New York, USA). Alle probabilità di transizione, efficacia del vaccino, costi, e utilità è stata attribuita una distribuzione normale (range tra 0 e 1 per le probabilità di transizione), ove disponibili in letteratura, altrimenti è stata attribuita una distribuzione uniforme facendo variare i parametri del $\pm 20\%$ rispetto al valore del caso base (Tabella 12). La PSA è stata generata in 10.000 simulazioni.

I risultati dell'analisi probabilistica (N=10 000; parità di prezzo del vaccino, 3% di sconto) sono rappresentati nella Figura 5.

Lo scatterplot (Figura 5, a sinistra)

evidenzia che con il 3% di sconto, il 57,5% delle simulazioni cade nel I e II quadrante dimostrando che Cervarix offre più QALY di Gardasil. La curva di accettabilità (Figura 5, a destra) mostra che il 55% delle simulazioni risulta sotto la curva di soglia di 50.000€/QALY.

Sono state condotte delle analisi probabilistiche aggiuntive con tassi di sconto di 0% e 1,5% (Figura 6 e Figura 7).

Nella simulazione di analisi probabilistica in cui non si scontano i costi e i benefici futuri, la maggior parte dei risultati delle simulazioni (71%) ricade nel II quadrante, dimostrando i costi inferiori di Cervarix e il numero

maggiore di QALY offerti rispetto Gardasil. L'accettabilità della curva mostra che il 93% dei risultati delle simulazioni è sotto la soglia di 50.000 €/QALY (Figura 6).

Applicando un tasso di sconto di 1,5%, lo scatterplot evidenzia come l'81,5% dei risultati delle simulazioni ricade tra il I e il II quadrante dimostrando che Cervarix offre più QALY di

TABELLA 10

RISULTATI DI COSTO-EFFICACIA DELLE 12-ENNI NEL CONFRONTO CERVARIX 2-DOSI VS NON VACCINAZIONE				
VALORI NON SCONTATI	No VACCINAZIONE (SOLO SCREENING)	SCREENING + VACCINAZIONE CON CERVARIX (COPERTURA 68,5%)	VALORI INCREMENTALI (CX-NO VACCINAZIONE)	ICER (€/QALY)
Costi totali	85 564 008 €	107 189 107 €	21 625 099 €	
Costi del vaccino	0 €	37 822 960 €	37 822 960 €	
Costi dello screening	36 466 998 €	36 722 535 €	255 538 €	
Costi del trattamento CIN 1	14 525 305 €	12 880 386 €	-1 644 919 €	
Costi del trattamento CIN23	3 458 400 €	1 723 067 €	-1 735 333 €	
Costi del trattamento dei condilomi genitali	4 972 800 €	4 973 081 €	281 €	
Costi del trattamento del CCU	26 140 506 €	11 387 078 €	-14 753 428 €	
EFFETTI			DIFFERENZE (CX-NO VACCINAZIONE)	
Life years - Anni di vita guadagnati	20 083 188	20 092 306	9 118	
Numero di casi di CCU	2 019	878	(1 140)	
Numero di decessi per CCU	792	344	(449)	
Numero di decessi per CCU prima dei 60 anni di età	322	142	(180)	
Numero di casi di condilomi genitali	24 588	24 590	2	
Numero di casi di CIN1	116 695	130 723	14 028	
Numero di casi di CIN1 diagnosticati con lo screening	28 199	25 448	(2 751)	
Numero di casi di CIN23	13 714	10 471	(3 244)	
Numero di casi di CIN23 diagnosticati con lo screening	3 260	1 644	(1 616)	
Numero di casi totali di CIN123	130 410	141 194	10 784	
UTILITÀ				
QALY	20 078 055	20 089 520	11 465	1 886 €/QALY
VALORI SCONTATI 3%				
Costi totali	34 615 369 €	67 008 653 €	32 393 285 €	
Life years - Anni di vita guadagnati	8 369 398	8 371 146	1 749	
Numero di casi di CCU	563	247	(317)	
Numero di decessi per CCU	189	83	(106)	
QALY	8 367 860	8 370 177	2 317	13 980 €/QALY

TABELLA 11

PARAMETRI FATTI VARIARE NELL'ANALISI UNIVARIATA E RANGE DI RIFERIMENTO

DATA INPUT	BASE CASE VALUE	RANGE PER ANALISI UNIVARIATA -95% CI WHERE AVAILABLE +/- 20% WHEN CI NOT AVAILABLE	FONTI
VACCINAZIONE			
EFFICACIA VACCINAZIONE HPV-16/18 AS04-ADJUVANTED (CERVARIX) VS VACCINAZIONE HPV-6/11/16/18 (GARDASIL)			
Efficacia Cervarix e Gardasil vs ceppi oncogeni (HPV-16/18)	98.0%	95% CI (81%-100%)	[3,4,5]
Efficacia Cervarix vs altri ceppi HPV non oncogeni			
CIN1	47.7%	95% CI (28.9%-61.9%)	[6]
CIN2+	68.4%	95% CI (45.7%-82.4%)	[7]
Efficacia Gardasil vs altri ceppi HPV non oncogeni			
CIN1	23.4%	95% CI (7.8%-36.4%)	[8]
CIN2+	32.5%	95% CI (6.0%-51.9%)	
Efficacia di Gardasil vs ceppi non oncogeni	98.0%	95% CI (78%-100%)	[5]
TASSO DI SCONTO			
Tasso di sconto per i costi	3%	0-3%	
Tasso di sconto gli outcomes	3%	0-3%	
SCREENING			
Copertura screening			
Età inizio	25 anni	20-30 anni	
Età fine	60 anni	48-78 anni	
Intervalli di screening	3 anni	2-4 anni	
Regolare (1 volta/ogni 3 anni)	65%	52%-78%	
Mai	35%	48%-32%	
CIN1 rilevato (sensibilità)	67%	54%-80%	[9]
CIN2/3 rilevato (sensibilità)	44%	35%-53%	[9]
% Pap test positivi	2.5%	NA	
PROBABILITÀ DI TRANSIZIONE			
Incidenza HPV dipendente dall'età	0.9% - 6.2%	NA (used for validation)	
Da HPV-Onc a CIN1	4.9%	3.9% - 5.9%	[12]
Da HPV-Onc a CIN2/3	0%	NA	Assunzione
Da HPV-Onc a NoHPV	45%	36%-54%	[12-15]
Da CIN1 a CIN2/3	9.1%	7.3%-10.9%	[14-16]
CIN2/3 curato	22.7%	18.2%-27.2%	[14-16]
Da CIN2/3 a CIN 1	0%	NA	Assunzione
Da CIN2/3 a CIN 2/3 persistente	11.4%	9.1% - 13.7%	[15-16]
Da CIN2/3 persistente a CCU	0.3% - 6.9%	+/- 20%	
COSTI			
Costo per dose di vaccino Cervarix	€ 90	€ 72- 108	Assunzione
Costo per dose di vaccine Gardasil	€ 90	€ 72- 108	Assunzione
Trattamento dei condilomi genitali	€ 152*	€ 106 - € 159	
Pap test	€ 16*	€ 13 - € 19	
Trattamento CIN1	€ 443*	€ 355 - € 532	
Trattamento CIN2/3	€ 969*	€ 776 - € 1 163	
CIN1 trattamento e follow-up*	€ 52*	€ 42 - € 63	
CIN2/3 trattamento e follow-up *	€ 152*	€ 122 - € 183	
Costo medio annuo CCU	€ 3597*	€ 2 878 - € 4 316	
UTILITÀ			
No HPV	1, 1	NA	
CIN1 diagnosticata	0.987	0.085-0.09	[20,22,23,26]
CIN2/3 diagnosticata	0.991	0.089-0.093	[20,22,23,26]
CCU trattato	0.727	0.672-0.782	[20,22,23,26]
CCU curato	0.938	0.932-0.95	[20,22,23,26]
Condilomi genitali	0.980	0.926-0.984	[27]
DISTRIBUZIONE DEI TIPI DI HPV RESPONSABILI DI CIN, CCU E CONDILOMI GENITALI			
Percentuale di HPV 16 e 18 responsabili dei casi di CCU	69%	55%-82%	[10]
Percentuale di HPV 6-11 responsabili dei casi di condilomi genitali	76%	61%-91%	[11]
Percentuale di HPV 16 e 18 responsabili dei casi di CIN1 in Italia	28%	22%-33%	[10]
Percentuale di HPV 16/18 responsabili del CIN 2/3 in Italia	49%	39%-58%	[10]
Percentuale dei ceppi HPV 6/11 responsabili di CIN1 in Italia	11%	8%-13%	[10]
Percentuale degli altri 10 tipi di HPV responsabili di CIN1 in Italia	48%	38%-57%	[10]
Percentuale degli altri 10 tipi* di HPV responsabili di CIN2/3 in Italia	48%	34%-51%	[10]
Percentuale degli altri 10 tipi* di HPV responsabili dei casi di CCU in Italia	28%	22%-34%	[10]

FIGURA 3

DIAGRAMMA DI TORNADO CON I RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ A UNA VIA

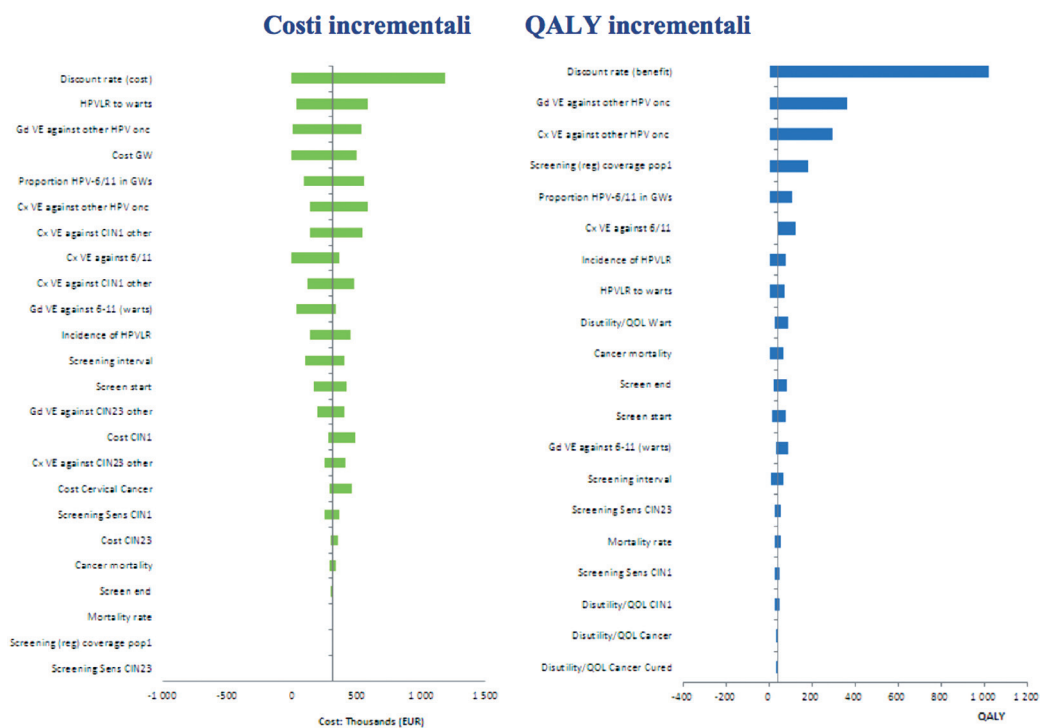
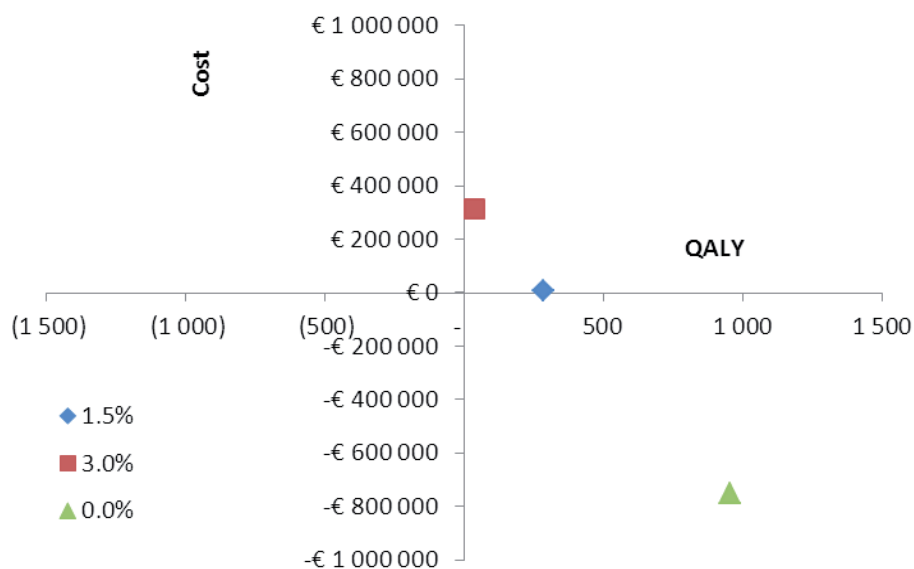


FIGURA 4

RISULTATI DELLA VALUTAZIONE CX 2-DOSI VS GD 2-DOSI CON TASSI DI SCONTO 0%-1,5%-3%



Gardasil. La curva di accettabilità dimostra che l'80% delle simulazioni sono sotto la soglia di 50.000 €/QALY (Figura 7).

In conclusione la vaccinazione anti-HPV è un intervento che comincia a produrre effetti solo dopo un lungo intervallo di tempo e dalle

TABELLA 12

PARAMETRI PSA E RANGE DI VARIAZIONE			
INPUT	DISTRIBUZIONE	RANGE	FONTE
VACCINAZIONE			
EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV CON CERVARIX VS GARDASIL			
Efficacia vs ceppi oncogeni HPV-16/18 (entrambi i vaccini)	Normal	mean =0.98, SD=0.05	[3,4,5]
Efficacia Cervarix vs ceppi HPV non oncogeni CIN1	Normal	mean =0.48, SD=0.08	[6]
Efficacia Cervarix vs ceppi HPV non oncogeni CIN2+	Normal	mean =0.68, SD=0.08	[7]
Efficacia Gardasil vs ceppi HPV non oncogeni CIN1	Normal	mean =0.23,SD=0.07	[8]
Efficacia Gardasil vs ceppi HPV non oncogeni CIN2+	Normal	mean =0.33, SD=0.11	[6]
Efficacia Gardasil vs ceppi HPV 6/11	Normal	mean =0.98, SD=0.07	[5]
SCREENING			
CIN1 rilevato (sensibilità)	Normal	Mean=0.67, SD=0.05	[9]
CIN2/3 rilevato (sensibilità)	Normal	Mean=0.44, SD=0.05	[9]
% pap test Positivo	Uniform	0.03-0.03	Assunzione
PROBABILITÀ DI TRANSIZIONE			
Incidenza HPV dipendente dall'età	Uniform	0.74- 7.44	Assunzione
Da HPV-Onc a CIN1	Normal	Mean =0.36, SD=0.01	[12]
Da HPV-Onc a CIN2/3	NA	NA	Assunzione
Da HPV-Onc a NoHPV	Uniform	0.36-0.54	[12-15]
Da CIN1 a CIN2/3	Normal	Mean=0.09, SD=0.02	[14-16]
CIN2/3 curato	Normal	Mean=0.23, SD=0.06	[14-16]
Da CIN2/3 a CIN1	NA	NA	Assunzione
Da CIN2/3 a CIN2/3 persistente	Uniform	0.09-0.14	[15-16]
Da CIN2/3 persistente a CCU	Uniform	0.02-0.8	
COSTI			
Costo per dose di vaccine (HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine)	Fix	€ 90	Assunzione
Costo per dose di vaccine HPV-6/11/16/18	Fix	€ 90	Assunzione
Trattamento dei condilomi	Uniform	€ 122 - € 183	
Pap test	Uniform	€ 13 - € 19	
Trattamento CIN1	Uniform	€ 355 - € 532	
Trattamento CIN2/3	Uniform	€ 776 - € 1 163	
CIN1 trattamento e follow-up*	Uniform	€ 42 - € 63	
CIN2/3 trattamento e follow-up *	Uniform	€ 122 - €183	
Costo medio annuo CCU	Uniform	€ 2 878 - € 4 316	
UTILITÀ			
No HPV	Uniform	NA	[20-23]
CIN1 diagnosticata	Uniform	0.085-0.09	[20-23]
CIN2/3 diagnosticata	Uniform	0.089-0.093	[20-23]
CCU trattato	Uniform	0.672-0.782	[20-23]
CCu curato	Uniform	0.932-0.95	[20-23]
Condilomi genitali	Uniform	0.926-0.984	[20-23]
HPV TYPE AND CIN DISTRIBUTION			
Proporzione di ceppi HPV 16 e 18 nei casi di carcinoma della cervice uterina	Uniform	55%-82%	[10]
Proporzione di ceppi HPV 6-11 nei casi di condilomi genitali	Normal	Mean=0.72, SD=0.01	[11]
Proporzione di ceppi HPV 16 e 18 tra CIN1 in Italia	Uniform	22%-33%	[10]
Proporzione di ceppi HPV 16 e 18 tra CIN2/3 in Italia	Uniform	39%-58%	[10]
Proporzione di ceppi HPV 6 e 11 tra CIN 1 in Italia	Uniform	8%-13%	[10]
Proporzione di altri ceppi HPV 10 tra CIN 1 in Italia	Uniform	38%-57%	[10]
Proporzione di altri ceppi HPV 10 tra CIN 2/3 in Italia	Uniform	34%-51%	[10]
Proporzione di altri ceppi HPV 10 tra casi di carcinoma della cervice uterina in Italia	Uniform	22%-34%	[10]

FIGURA 5

ANALISI DI SENSITIVITÀ PROBABILISTICA CON 3% DI SCONTO

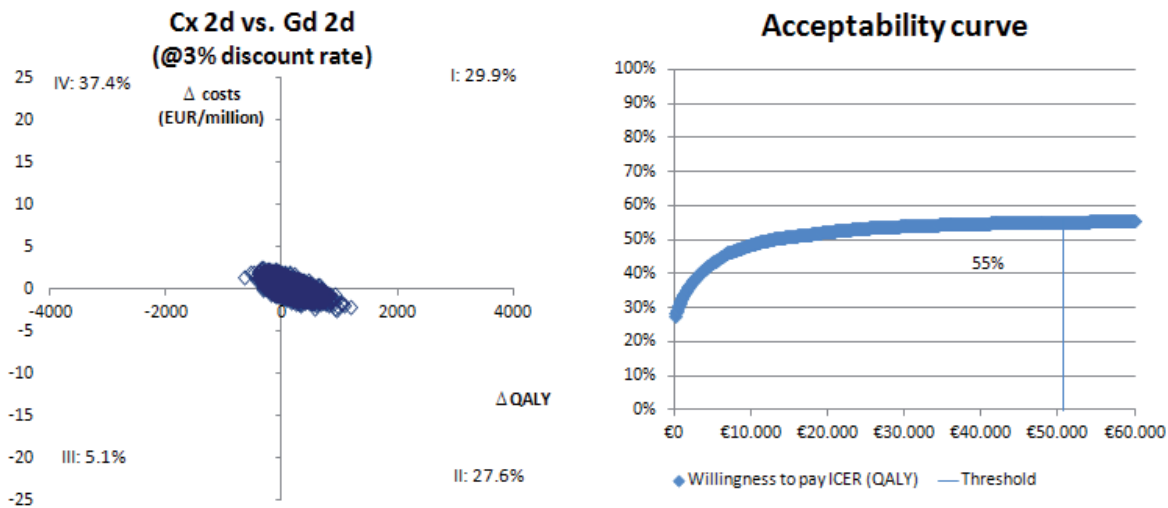


FIGURA 6

ANALISI DI SENSITIVITÀ PROBABILISTICA SENZA TASSO DI SCONTO

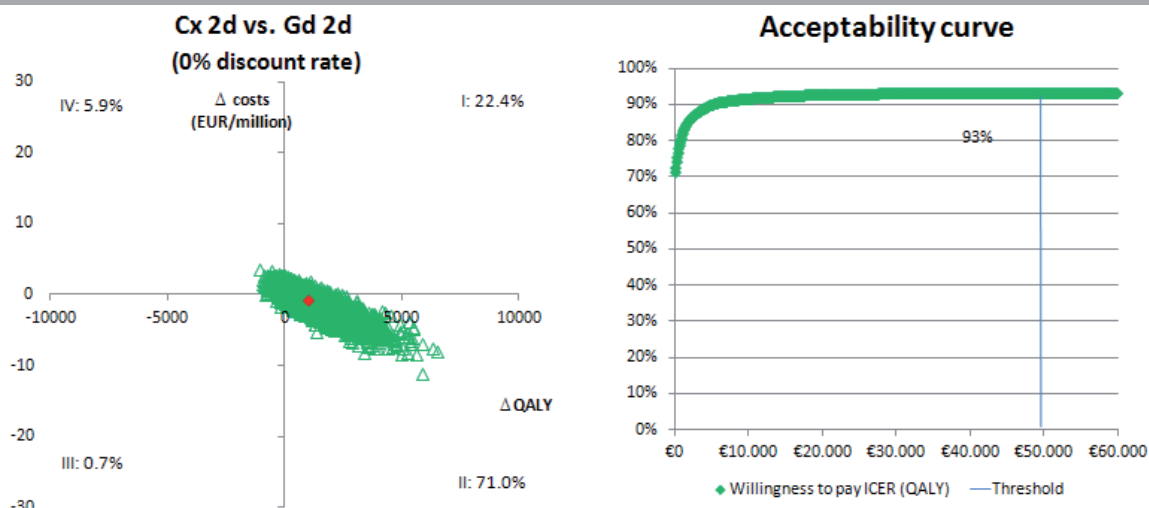
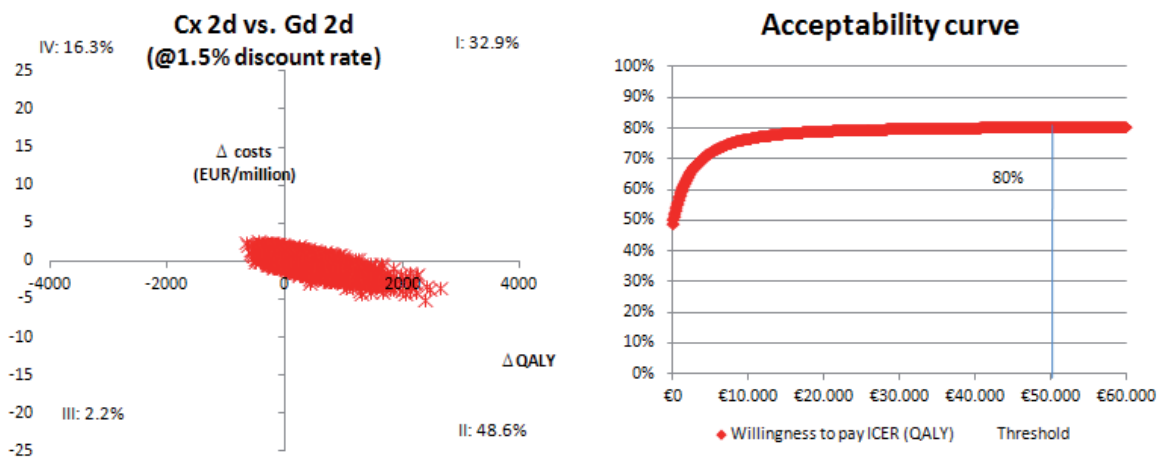


FIGURA 7

ANALISI DI SENSITIVITÀ PROBABILISTICA CON TASSO DI SCONTO DI 1,5%



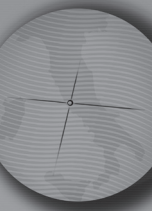
analisi di sensibilità è emerso che mantenere costante il tasso di sconto comporta una sottovalutazione dei benefici futuri poiché la distanza tra l'intervento vaccinale e l'effetto sulla salute può essere molto ampia.

CONCLUSIONI

La vaccinazione anti-HPV è un obiettivo di sanità pubblica focalizzato verso la riduzione dei casi di CCU e dei decessi che ne conseguono. La vaccinazione con Cervarix è risultata costo-efficace considerando una vasta gamma di ipotesi di parametri e di scenari. La vaccinazione, integrata allo screening, si conferma efficace nel ridurre i decessi, il numero di casi e i costi connessi al trattamento delle infezioni anti-HPV.

Bibliografia

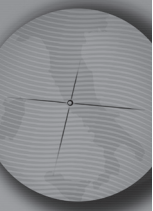
- [1] Capri S. et al. Impatto clinico ed economico della vaccinazione anti-HPV. *Italian Journal of Public Health*, 2007; Year 5, vol. 4, no. 2, suppl. 1.
- [2] Demarteau N, Standaert B et al. Modelling the economic value of cross- and sustained-protection in vaccines against cervical cancer. *J Med Econ* 2010;13:324-338.
- [3] Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D et al.: 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. *The Lancet* 2009, 374: 301-314.
- [4] Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM et al.: 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: 2161-2170.
- [5] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al.: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007, 356: 1928-1943.
- [6] Tjalma W, Paavonen J, Naud P, Wheeler CM, Chow SN, et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against abnormal cytology and low-grade histopathological lesions in an oncogenic HPV-naïve population. 16th. International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Belgrade, Serbia, October 11-14. 2009.
- [7] Skinner R, Apter D, Chow SN WCDG, for the HPV PATRICIA Study Group. Cross-protection efficacy of Cervarix against oncogenic HPV types beyond HPV-16/18: Final analysis of cross-protection- PATRICIA STUDY. 25th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshops. Malmö, Sweden, 8-14 May. 2009.
- [8] Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Mauricio HA, Wheeler CM et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009, 199: 926-935.
- [9] Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141(7):680-689.
- [10] WHO/ICO Information Centre of HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancer in Italy. <http://www.hpvcentre.net/> ultimo accesso: 15 marzo 2014.
- [11] Aubin F et al. Human papillomavirus genotype distribution in external a cuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis* 2008; 47(5):610-615.
- [12] Moscicki AB et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285(23):2995-3002.
- [13] Goldie SJ et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(8):604-615.
- [14] Schlecht NF et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17):1336-1343.
- [15] Melnikow J et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 2):727-735.
- [16] Holowaty P et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3):252-258.
- [17] Monsonego J et al. [Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France] *Gynecol Obste Fertil* 2007; 35(2):107-113.
- [18] Sanders GD, Taira AV Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*



- 2003; 9(1):37-48.
- [19] Van De Velde N, Brisson M, Boily MC, Modeling Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *Am J Epidemiol* 2007;165(7):762-775.
- [20] Suarez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen CJ, Torvinen S et al.: Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: A multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. *Vaccine* 2008, 26: F29-F45.
- [21] Cardiff Research Consortium. Health outcomes data repository. <https://www.crc-limited.co.uk>. 2007.
- [22] Insinga R, Glass A, Rush B. Health state transitions following an abnormal pap smear: implications for health utility assessment in cost-effectiveness analyses. *22nd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshops, Vancouver, Canada. April 30 - May 6. 2005.*
- [23] Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analog scale versus time trade-off elicitation. *21st International Papillomavirus Conference, Mexico City, Mexico. February 20-27. 2004.*
- [24] Institute Of Medicine. Financing vaccines in the 21st century: assuring access and availability. 1-8. 2003.
- [25] ISTAT. <http://www.istat.it/it/archivio/30440>: ultimo accesso 15 marzo 2014.
- [26] Thyri N., Beutels P. et al., An economic evaluation of varicella vaccination in Italy adolescents, *Vaccine* (22) 3456-3562



ANALISI ETICA DELLA VACCINAZIONE ANTI-HPV



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

ANALISI ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DEL VACCINO ANTI-HPV (CERVARIX)

Maria Luisa Di Pietro

Facoltà di Medicina e chirurgia "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

INTRODUZIONE

Lo Human Papilloma Virus (HPV), di cui sono stati caratterizzati 120 sottotipi (di cui 40 capaci di infettare il tratto genitale), è la causa più frequente di infezione dell'apparato riproduttivo e può essere responsabile sia di cancro del collo dell'utero (di seguito CCU) sia di altre patologie ad esito non fatale (ad esempio, condilomi genitali).

Il virus, che infetta - nella donna - le mucose di cervice, vagina, vulva e ano, si adatta perfettamente al tessuto ospite e alla differenziazione delle cellule epiteliali di pelle e mucose, utilizzando i meccanismi cellulari ai propri fini. Le molecole critiche nel processo della replicazione virale sono le proteine virali E6 e E7, che interagiscono con un gruppo di proteine cellulari. Nei modelli sperimentali, queste interazioni inducono la proliferazione e l'eventuale immortalizzazione e trasformazione maligna delle cellule [1]. Nell'80-90% dei casi l'infezione guarisce spontaneamente, mentre un'infezione persistente è la condizione necessaria per l'evoluzione a CCU [2].

Gli studi molecolari hanno, infatti, evidenziato la presenza di HPV-DNA nel 99.7% dei casi di CCU, di cui il 70% correlati con i sottotipi 16 e 18 [3]. Gli otto sottotipi maggiormente comuni di HPV (in ordine decrescente di frequenza: HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, e -35) sono i più persistenti e in un certo numero di anni possono condurre a una neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) di grado 2 o 3. La CIN 3 evolve in cancro in 10, 20 o 30 anni (16%, 25%, 31.3%).

Il CCU è la seconda forma di cancro più comune nelle donne. Secondo una stima dell'agenzia internazionale per la ricerca sul cancro dell'Organizzazione Mondiale della

Sanità, ogni anno vengono diagnosticati 530mila casi con circa 275mila morti (52%) [4]. L'83% dei casi si verifica nei Paesi industrializzati, dove il cancro del collo dell'utero rappresenta circa il 15% dei tumori femminili, con un rischio pari - prima dei 65 anni - a 1,5%. La più alta incidenza si osserva nell'Africa sub-Sahariana, America Latina e Caraibi, Asia sud-centrale e Sud-Est Asiatico [5].

L'individuazione precoce delle lesioni precancerose con il test di Papanicolaou (PAP TEST) ha ridotto l'incidenza e la mortalità per CCU [6], anche se - a fronte del 30% di falsi-negativi con il PAP TEST - si stanno valutando altre forme di prevenzione tra cui l'HPV-DNA Test. Considerando, però, il ruolo preminente dell'HPV nell'eziologia del CCU, la proposta della vaccinazione si presenta come un efficace approccio di prevenzione primaria della mortalità da complicanze dell'infezione [7] da affiancare alla prevenzione secondaria con il PAP TEST o l'HPV-DNA Test.

Come è noto, la prima fonte di contagio di HPV sono i rapporti sessuali con una persona infetta [2]: il rischio di contagio è, quindi, strettamente correlato con i propri comportamenti sessuali. Quanto detto è - oramai - supportato da molteplici evidenze: la documentata trasmissione di condilomi genitali tra partner sessuali; la concordanza tra partner sessuali del tipo specifico di virus; la rarità delle infezioni genitali da HPV in donne che non hanno avuto rapporti sessuali; la stretta correlazione tra numero di partner sessuali e prevalenza di HPV in donne e uomini; l'aumentato rischio di acquisizione di HPV tra nuovi partner sessuali.

La prevalenza dell'infezione è più alta nelle donne con più di 25 anni [6], anche se l'esposizione stimata è già alcuni anni dopo

il cosiddetto "debutto sessuale", periodo in cui sarebbero più frequenti i rapporti sessuali con partner diversi. In uno studio del 2003, veniva già messo in evidenza che il 39% delle studentesse di un college erano infette con HPV circa 24 mesi dopo il debutto sessuale, con un aumento a circa il 54% dopo 48 mesi [8]. E' questa una delle ragioni per cui la vaccinazione anti-HPV viene raccomandata alle ragazze tra i 10 e i 12 anni oltre che in tarda adolescenza e prima giovinezza. In Italia, la vaccinazione anti-HPV viene raccomandata per le ragazze di 12 anni con avviso già al compimento dell'undicesimo anno di età.

LA DOMANDA ETICA

L'obiettivo dei programmi di HTA è di supportare - sulla base di accurati criteri di appropriatezza - l'introduzione di nuove tecnologie nei differenti sistemi sanitari. Nella valutazione di una tecnologia sanitaria, accanto ai dati relativi alla sicurezza, all'efficacia e all'impatto economico, è essenziale tenere presente anche l'impatto che essa può avere sulla persona e l'equità nell'accesso ai trattamenti. Una tecnica assume, infatti, significati diversi se analizzata in relazione al solo "bios" della biologia o anche al "bios" del vissuto esistenziale dell'uomo. E' per questa ragione che l'analisi etica è oramai parte integrante di un processo di HTA [9,10]. Nel caso specifico della valutazione di Cervarix®, la domanda etica diviene - poi - ancora più cogente, sia perché si tratta di un vaccino sia perché il target principale della vaccinazione è una popolazione molto giovane e spesso fragile.

Avere a disposizione un vaccino per difendersi da un'infezione porta con sé, in generale, una serie di vantaggi: in termini di vita, salute e qualità della vita; in termini economici [riduzione dei costi diretti sanitari (assistenza sanitaria; trattamenti farmacologici; eventuale ricovero ospedaliero) e non sanitari (sofferenza; dolore; dipendenza) e indiretti (perdita di giornate lavorative o di scuola) nel caso di insorgenza della patologia]; in termini sociali (attraverso il meccanismo di *herd immunity*, si persegue il duplice obiettivo di salvaguardia di chi si sottopone alla vaccinazione e "tutela" della restante popolazione). Anzi, nel caso della vaccinazione anti-HPV, vi è anche la possibilità di ridurre non solo l'infezione, ma anche l'incidenza di CCU che è causa di gravi

rischi per la salute e la vita della donna. Perché, allora, porsi una domanda etica sul suo uso?

Si potrebbe dire con Jonas che il fatto che "in linea generale l'etica abbia qualcosa da dire nelle questioni della tecnica, oppure che la tecnica sia soggetta a considerazioni etiche consegue dal semplice fatto che la tecnica è esercizio di potere umano, vale a dire è una forma dell'agire, e ogni agire umano è esposto a un esame morale (...)" [11]. Nel caso in esame, però, non si tratta solo di dare un giudizio etico sulla tecnica e sul suo utilizzo (rapporto rischi/benefici; rispetto dell'autonomia del paziente; criteri di giustizia nell'erogazione del trattamento), ma anche di riflettere sulle caratteristiche del principale - anche se non unico - target (ragazze di 11-12 anni), sulle modalità di contagio e sui contenuti dell'informazione ai fini della rilevazione del consenso.

Per comprendere quanto detto, prendiamo in esame la modalità di contagio dell'infezione. I sottotipi di HPV responsabili del CCU vengono trasmessi attraverso rapporti sessuali e non, come per altri sottotipi, anche attraverso l'utilizzo di asciugamani non personali, servizi igienici inadeguati e altro ancora. La peculiarità della via di trasmissione rende, quindi, il vaccino anti-HPV diverso da altri vaccini per altre malattie trasmesse anche (ma non solo) per via sessuale. E' - ad esempio - diverso il caso dell'epatite B, il cui vaccino è raccomandato per tutti i bambini e per gli adulti con indicazioni di alto rischio. Infatti, nel caso dell'epatite B si è di fronte all'impossibilità di conoscere con precisione la via d'infezione (la via sessuale certamente, ma non solo), oltre al sussistere di differenze rilevanti dal punto di vista epidemiologico tali da non poter trattare i due virus (e quindi anche le politiche di vaccinazione) in modo identico.

Poco pertinenti sono, inoltre, le analogie con altri tipi di vaccinazione, che riguardano malattie trasmissibili per via aerea (ad esempio, il morbillo) o per contatto e non attraverso comportamenti scelti - ad eccezione del caso di violenza - come l'attività sessuale. A questo si aggiunga - come già detto - che il target della vaccinazione sono le ragazze a partire dall'età di 10 e 12 anni a seconda delle indicazioni dei vari Paesi. La giustificazione addotta per la scelta di questo target è duplice: da una parte, la possibilità di una buona risposta immunitaria in ragione della giovane età; dall'altra, la possibilità di immunizzare prima dell'inizio dell'attività

sessuale. La maggiore preoccupazione sembra, allora, essere non l'aumento dell'attività sessuale in quanto tale, ma l'incremento dell'infezione da HPV tra le adolescenti.

Ora, anche se è indubbio che la tutela della vita e della salute è una responsabilità molto seria per l'individuo e per la società in generale, non si può - però - non tenere presente l'età a cui ci si rivolge. Delle giovani ragazze vanno considerati - innanzitutto - il "volto", la fragilità, le paure [12].

LA METODOLOGIA DI VALUTAZIONE ETICA

Nell'introdurre questa analisi etica in un processo di HTA, è da premettere - inoltre - che essa può essere condizionata sia dal tipo di tecnologia da valutare sia dall'orientamento etico di riferimento [13,14] e dalla metodologia adottata.

Il metodo è sempre dettato dallo scopo che si intende raggiungere e non esiste una metodologia specifica della valutazione etica, se non nel senso che si assume la metodologia di indagine specifica della riflessione etica dalla quale essa dipende. Per la valutazione etica del vaccino anti-HPV, si fa riferimento a un approccio che, fondato sul riconoscimento dell'essere e della dignità della persona umana [15], prevede uno schema di analisi suddiviso in tre momenti quasi a formare i vertici di un ipotetico triangolo [16]:

- il primo punto (vertice A) riguarda l'esposizione del fatto biomedico, ossia la raccolta dei dati (*fase conoscitiva*);
- il secondo punto (vertice B) fa riferimento all'approfondimento del significato antropologico-filosofico-valoriale (*fase valutativa*). Si tratta, in altre parole, di valutare come l'introduzione e l'impiego di una tecnologia si rapporti con il bene integrale della persona. Ne consegue che la difesa della vita fisica, la promozione della salute e della qualità di vita, il rispetto delle scelte libere e responsabili, la ricerca del bene comune, sono valori fondanti e gerarchizzati tra di loro;
- il terzo punto è relativo all'elaborazione del parere etico conclusivo (vertice C), nel quale far emergere sinteticamente anche le eventuali problematiche di tipo etico di cui i *decision-makers*

dovrebbero tener conto, allorché venissero chiamati a valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia oggetto di studio (*fase prescrittiva*).

Fase conoscitiva

L'azione dei vaccini anti-HPV è dovuta alla somministrazione di "particelle virus-simili" (*VLPs-Virus like particles*) che fungono da antigene. Esse sono prodotte in laboratorio e sono equivalenti alla proteina L1 che costituisce il rivestimento di specifici sottotipi di HPV, in particolare dell'HPV 16 e 18 per Cervarix[®], vaccino bivalente adiuvato con il sistema adiuvante AS04, e dell'HPV 6, 11, 16 e 18 per Gardasil[®], vaccino quadrivalente.

Cervarix[®] è in grado di prevenire le lesioni genitali precancerose e il tumore della cervice uterina legati all' HPV 16 e 18 e si è dimostrato, inoltre, efficace contro tre genotipi non vaccinali (-31; -33; -45) [17].

La schedula vaccinale di Cervarix[®] è in funzione dell'età. Per le adolescenti da 9 a 14 anni è prevista una schedula vaccinale a due dosi a 0 e 6 mesi. In caso di necessità, viene suggerito di somministrare la seconda dose da 5 a 7 mesi dalla prima. Per le ragazze/donne di età superiore a 15 anni la schedula vaccinale prevede tre dosi ai mesi 0, 1 e 6.

Fase valutativa

a. **RAPPORTO RISCHI/BENEFICI.** Nell'analisi di una tecnologia sanitaria bisogna valutare - innanzitutto - la sua utilità clinica e la proporzionalità tra i benefici ricercati e i rischi prevedibili.

La vita fisica è, infatti, per l'essere umano il valore "fondamentale" e in quanto tale esige il massimo rispetto. Quindi, non solo vanno evitati i danni, ma vanno anche promossi salute e benessere.

Gli RCT e gli studi di metanalisi [vedi Capitolo relativo] hanno messo in evidenza un'efficacia elevata e duratura di Cervarix[®] verso le lesioni pre-cancerose da HPV 16 e 18 in donne 15-25enni naïve, con significativa cross-protection nei confronti di HPV 31, 33 e 45. Cervarix[®] risulta, inoltre, ben tollerato e sicuro. Le più frequenti reazioni locali osservate sono dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione, mentre le più frequenti reazioni

generalizzate sono astenia, cefalea, mialgia, sintomi gastrointestinali, altralgia e febbre [vedi Capitolo dedicato].

Per quanto riguarda la durata della protezione con il vaccino anti-HPV, i dati disponibili non sono ancora sufficienti per dare una risposta definitiva. Al momento, infatti, il tempo a disposizione ha consentito di verificare che il vaccino anti-HPV bivalente conferisce immunità per oltre nove anni nella popolazione vaccinata. La somministrazione di una dose di richiamo evoca, comunque, un'efficiente risposta secondaria.

b. RISPETTO DELL'AUTONOMIA DEL PAZIENTE. Rispettare l'autonomia del paziente significa consentirgli di scegliere quanto sia più indicato per il miglioramento della propria condizione e qualità di vita. Questo richiede un adeguato processo comunicativo all'interno del quale offrire le informazioni necessarie e rilevare il consenso, cercando nel contempo di rimuovere tutti gli ostacoli che impediscono l'espressione di autonomia e motivando il paziente ad aderire al trattamento proposto.

Per essere esaustiva e portare all'espressione consapevole del consenso, l'informazione deve possedere alcuni requisiti: la qualità; la comprensione; la libertà e la capacità decisionale del paziente. Di conseguenza, perché il consenso sia eticamente (oltre che giuridicamente) valido è necessario che sia informato, attuale, consapevole e inserito all'interno di un processo comunicativo come quello che si realizza nella relazione medico-paziente.

Nel caso delle vaccinazioni, la rilevazione del consenso è riconducibile in gran parte alle regole generali del consenso informato ai trattamenti sanitari. Il momento comunicativo deve essere, però, motivante dal momento che il contesto di intervento è preventivo. Inoltre, la dimensione di massa - che accompagna la somministrazione di vaccini - non deve indurre i medici ad acquisire il consenso in modo frettoloso e approssimativo, né a somministrare gli stessi in modo distratto senza valutare con estrema attenzione tutte le implicazioni della tecnologia in uso (condizioni fisiche, mentali e ambientali).

Per quanto concerne l'informazione sulla vaccinazione anti-HPV, bisogna fare alcune distinzioni in quanto a contenuti dell'informazione e rilevazione del consenso/assenso a seconda dell'età del target. Diverso è, infatti, il caso in cui la vaccinazione venga effettuata in tarda adolescenza - prima

gioinezza (18-25 anni), dalla raccomandazione della stessa all'età di 11-12 anni.

Nel primo caso sarà sufficiente informare la donna su: efficacia, sicurezza, modalità di somministrazione e dosi del vaccino; sul fatto che il vaccino non sembra avere un ruolo terapeutico in caso di infezione o malattie in atto e che non è in grado di intervenire sulla progressione delle lesioni precancerose e del tumore in soggetti con infezione pregressa; sull'assenza di protezione nei confronti di tutti i genotipi di HPV; sulla necessità di continuare ad accedere ai programmi di screening della cervice uterina.

Nel secondo caso è, invece, necessaria anche un'informazione adeguata su comportamenti che potrebbero essere al di fuori della capacità e responsabilità decisionali di molte giovani adolescenti. La stessa età non è, infatti, indice di uguale sviluppo psicosessuale e di uguali comportamenti. Anzi, alcune undicenni-dodicenni potrebbero non essere ancora entrate in adolescenza, se il suo inizio viene fatto coincidere con la comparsa dei fenomeni puberali. E' questa la ragione per cui la somministrazione del vaccino andrebbe preceduta dal colloquio del pediatra o del medico del centro vaccinale sia con i genitori sia con la ragazza.

D'altra parte, una strategia preventiva deve tenere presente la globalità della persona e, nel caso di ragazze di 11-12 anni, anche dell'impatto psicologico ed esistenziale di questa vaccinazione e delle informazioni necessarie. L'attività sessuale delle adolescenti non può essere, infatti, oggetto di una semplice informazione sugli aspetti medici (ad esempio, il rischio di malattie sessualmente trasmesse), ma deve far parte di un processo formativo di crescita, di promozione dell'identità personale e di sviluppo dell'affettività. Al di là dell'innegabile validità medica della vaccinazione, ciò che va messo al primo posto è il bene globale della giovane ragazza, che è in una fase delicata della propria esistenza.

Va - inoltre - posta grande attenzione al processo comunicativo, evitando di infondere la falsa sicurezza che la vaccinazione rende immuni da qualunque infezione da HPV (possibilità di contagio con altri sottotipi di HPV; difficoltà di stabilire il periodo di copertura vaccinale) o da altre malattie sessualmente trasmesse. Si dovrà, quindi, favorire un'informazione che sia:

- corretta (la vaccinazione non tutela da altre forme di HPV e da altre malattie sessualmente trasmesse, ma

ha lo scopo di prevenire il «cancro del collo dell'utero»);

- inserita all'interno di un processo comunicativo ed educativo al fine di accompagnare la ragazza nella conoscenza di se stessa, nella strutturazione della propria identità personale, nella costruzione della propria autostima, nell'elaborazione delle relazioni con gli altri, nell'adeguata valutazione del rischio dei propri comportamenti.

Bisognerà anche evitare, in generale, che la donna presti minore attenzione ai test di screening citologico per il cancro del collo dell'utero (PAP TEST). La considerazione che per alcuni decenni vi saranno ancora donne non vaccinate nel gruppo a rischio per il CCU e la constatazione che, anche in seguito, il 30% delle donne rimarrà - comunque - esposto all'infezione da parte di varianti cancerogene per le quali non esiste il vaccino, impone di mantenere la pratica del PAP TEST che ha rappresentato finora l'unica ed efficace forma di prevenzione secondaria del cancro della cervice. Anzi, a questa modalità di screening potrebbe presto aggiungersi - su larga scala - il ricorso ai test molecolari per HPV (relazione causale tra cancro e infezione persistente da HPV in screening primario del cancro della cervice uterina; gestione della paziente con PAP TEST anomalo; follow-up di pazienti trattate per neoplasia cervicale). Con una grande attenzione all'impatto psicologico e alle ricadute sui comportamenti individuali a seguito della comunicazione dell'esito degli screening.

Alla comunicazione deve far seguito la rilevazione del consenso, che richiede alcune considerazioni specifiche qualora il target siano le undicenni-dodicenni. E' evidente che si tratta di un'età in cui non si può fare riferimento - pur con tutti i suoi limiti - allo standard del "miglior interesse" del bambino (MIB) [18,19], ma è necessario il coinvolgimento del soggetto interessato. D'altra parte, un grande minore (14-18 anni) o un infra-quattordicenne [20], di cui si è dimostrata comprensione e capacità di giudizio (minore "maturo") [21], può prendere parte alle decisioni esprimendo il proprio assenso e - finanche - escludere dalla decisione i propri genitori [22].

Si è parlato, finora, di consenso e - nel caso di minori - di assenso. Può, però, accadere che i genitori e/o il minore dissentano dall'esecuzione di una vaccinazione. Ora, a prescindere dal fatto

che il dissenso - come previsto dai Dipartimenti di Prevenzione di alcune ASL - venga o meno registrato, va tenuto presente anche il rifiuto da parte della minore. Nel caso specifico del vaccino anti-HPV, va presa attentamente in esame la competenza (capacità non solo di comprendere fatti rilevanti ma anche di valutarli) della minore e vanno analizzate le cause di tale rifiuto, che merita rispetto.

d. LA RICERCA DEL BENE COMUNE: UNA QUESTIONE DI GIUSTIZIA. Un elemento ulteriore di valutazione etica di un determinato trattamento è la compatibilità o meno con un'equa allocazione delle risorse sanitarie, ovvero un'allocazione realizzata secondo giustizia. La limitatezza dei budget, dei quali gli odierni sistemi sanitari dispongono per far fronte ai crescenti bisogni assistenziali, impone - infatti - una considerazione sempre maggiore delle dinamiche allocative.

Va precisato che la giustizia - stante la molteplicità delle sue possibili declinazioni (visione liberale, utilitarista, egualitarista) - va intesa, in questo contributo, in senso sostanzialista come capacità di "riconoscere" ad ogni essere umano ciò che gli spetta "oggettivamente", ciò che gli è dovuto "per natura". Più in particolare, essa trova realizzazione nella socialità e nella solidarietà e nella ricerca del bene di tutti attraverso il bene di ciascuno, senza essere subordinata né a un principio di libertà individuale, né di utilità, né di eguaglianza [23,24]. Si tratta, infatti, di trovare un punto di incontro tra giustizia distributiva o equità (ciascuno ha ciò che gli spetta oggettivamente e concretamente in ragione al bisogno) e giustizia commutativa (il singolo cerca di realizzare se stesso "nella" realizzazione del bene comune).

Nel caso delle vaccinazioni, è da mettere in evidenza innanzitutto il loro valore sociale dal momento che non sono - come già detto - mai fine a se stesse, ma perseguono due scopi pratici inscindibili l'uno dall'altro: la salvaguardia di chi vi si sottopone e la tutela di coloro che circondano il soggetto, che sarebbero altrimenti esposti al rischio di contagio [25]. In questa ottica, garantire giustizia significa valutare se la tecnologia in esame è costo-efficace come potrebbe risultare dal bilanciamento tra i costi della vaccinazione e delle campagne di screening e i costi sanitari diretti e indiretti nonché umani nel caso di insorgenza della malattia. Ma anche consentire alle donne che lo

richiedono di poter accedere gratuitamente alla vaccinazione. Quanto detto richiederebbe che i sistemi sanitari garantiscano - anche in senso geografico - un'equa erogazione del vaccino.

Nell'ambito di questo processo di HTA, l'analisi economica ha messo in evidenza che la vaccinazione con Cervarix® in due dosi è - a fronte dello stesso livello di protezione con le tre dosi - costo-efficace.

Considerazioni conclusive: indicazioni etiche e problematicità

Dalla valutazione fin qui svolta emerge quanto segue:

- l'impiego di Cervarix® nella prevenzione dell'infezione da HPV e delle patologie ad essa correlate presenta un rapporto rischi/benefici favorevole, anche se è sempre necessario vigilare in modo adeguato sugli eventuali eventi avversi;
- la rilevazione del consenso relativo alla sua somministrazione deve essere accompagnata da un'adeguata informazione con particolare attenzione alle modalità di comunicazione nella fascia di età 11-12 anni e all'espressione del relativo assenso/dissenso;
- la vaccinazione con Cervarix® in due dosi è - a fronte dello stesso livello

di protezione con le tre dosi - costo-efficace.

Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è - quindi - complessivamente positivo, ferme restando alcune condizioni:

- la necessità di colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate al soggetto da vaccinare (età; sviluppo psicosessuale; sensibilità personale; competenza e capacità decisionale);
- la verifica di un uguale accesso al vaccino delle popolazioni target;
- la vigilanza sui possibili eventi avversi della vaccinazione anti-HPV nelle popolazioni target;
- la formazione sia degli operatori sanitari interni all'organizzazione del programma vaccinale, sia delle componenti esterne (pediatri di base, ginecologi, medici di medicina generale).

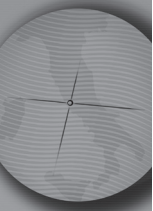
Dal punto di vista tecnico, sarà, inoltre, necessario verificare - nel tempo - la durata dell'efficacia della vaccinazione, l'eventuale necessità di richiami, l'impatto delle campagne informative sulla popolazione adolescenziale e delle politiche di screening sulle donne adulte, le forme di protezione nei confronti degli altri genotipi di HPV.

Bibliografia

- [1] Munger K, Baldwin A, Edwards KM et al., Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis, *Journal of Virology* 2004; 78(21):11451-11460
- [2] Urman CO, Gottlieb AB. New viral vaccines for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:361-370
- [3] Rouzier R, Uzan C, Collinet P. HPV vaccination: Principles, results and future perspectives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007; 36:13-18
- [4] WHO. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. WHO guidance note. Geneva Switzerland March 2013
- [5] Parkin DM, Bray F., Chapter 2: The burden of Hpv-related cancers, *Vaccine* 2006; 21 (Suppl 3): S11-S25
- [6] Wang KL. Human papillomavirus and 2 vaccination in cervical cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46:352-362
- [7] Hung Chien-Fu, Monie A, Alvarez RD, Wu T-C. DNA vaccines for cervical cancer: From bench to bedside. *Exp Mol Med* 2007;39:679-689
- [8] Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al., Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students, *American Journal of Epidemiology* 2003; 157 (3): 218-226
- [9] Ten Have H, Ethical perspectives on health technology assesment. *Int Technol Assess Health Care* 2004; 20: 71-76;
- [10] Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poiesis & Praxis* 2004; 2: 247-256
- [11] Jonas H, *Tecnica, medicina e etica. Prassidel principio di responsabilità*, Einaudi, Torino 1997
- [12] Di Pietro ML, Serebrovska Z, Moltisanti D, Human papillomavirus vaccines: ethical issues. *Medicina e Morale* 2007; 2: 299-311
- [13] Sacchini D, Refolo P, Virdis A. Gli approcci alle valutazioni etiche nei processi di Health Technology Assessment. *Medicina e Morale* 2008, 2: 319-49;
- [14] Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, et al., Different

- methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (4):305-312
- [15] Sgreccia E. *Manuale di Bioetica. I. Fondamenti ed etica biomedici*. 4th ed. Milano: Vita e Pensiero, 2007
- [16] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004; 23: 1-11
- [17] Szarewski A, HPV vaccination and cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 2012;14(6):559-567
- [18] Kopelman L.M. Rejecting the Baby Doe rules and defending a "negative" analysis of the Best Interests Standard. *J Med Phil* 2005; 30: 331-352;
- [19] Malek J. What really is in a child's best interest? Toward a more precise picture of the interests of children. *J Clin Ethics* 2009; 20: 175-182
- [20] Partridge BC. Adolescent psychological development, parenting styles, and pediatric decision making. *J Med Phil* 2010; 35: 518-525
- [21] Sigman GS, O'Connor C. Exploration for physicians of the mature minor doctrine. *J Pediatrics* 1991; 119:520-525
- [22] Ross LF. Health care decision making by children is it in their best interest?. *Hastings Center Report* 1997; 27: 41-45
- [23] Palazzani L. Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie. *Medicina e Morale* 1996; 5: 901-921;
- [24] Spagnolo AG, Sacchini D, Pessina A, Lenoci M. *Etica e giustizia in sanità. Questioni generali, aspetti metodologici e organizzativi*. Milano: McGraw-Hill, 2004
- [25] Comitato Nazionale per la Bioetica. *Le vaccinazioni*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1995

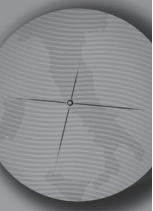




QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

ELEMENTI CHIAVE PER I DECISORI



QIIPH - 2014, VOLUME 3, NUMBER 8

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

ELEMENTI CHIAVE

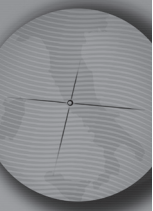
Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui

- L'infezione da Papilloma Virus (HPV) è molto frequente nella popolazione femminile: si stima, infatti, che almeno il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un virus HPV di qualunque tipo e che oltre il 50% si infetti con un tipo ad alto rischio oncogeno; tra questi, i sierotipi 16 e 18 sono responsabili di oltre il 70% dei casi di tumore della cervice uterina.
- Quest'ultimo rappresenta il secondo tipo di tumore femminile più frequente, con circa 500.000 nuovi casi l'anno e 250.000 decessi nel mondo, e risulta essere il primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente riconducibile a un'infezione.
- In Italia si verificano ogni anno circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 1000 decessi, nonché circa 11.000 -13.000 lesioni CIN2+.
- Elevati tassi di copertura vaccinale sono importanti per il successo delle attività di screening anche alla luce delle nuove modalità con l'uso dell'HPV DNA Test.
- Nell'agosto 2006 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato una guida per l'introduzione dei vaccini anti-HPV, secondo cui le preadolescenti tra i 9 e i 13 anni di età rappresentano il target primario, in quanto la vaccinazione a questa età e prima dell'inizio dei rapporti sessuali è particolarmente vantaggiosa perché induce livelli di immunità molto elevati prima di un eventuale contatto con l' HPV.
- La vaccinazione contro l'HPV è diversa dalle altre incluse nel calendario vaccinale in quanto previene un'infezione sessualmente trasmessa che può evolvere in cancro. La disponibilità di questi vaccini rappresenta un'opportunità di prevenzione fondamentale che deve tener in considerazione una serie di aspetti rilevanti quali la durata dell'efficacia e l'eventuale necessità di richiami nel tempo, l'identificazione del target, in termini di età e genere dei soggetti cui offrire la vaccinazione e la fattibilità delle strategie vaccinali, tenendo conto delle implicazioni sociali di un vaccino contro una malattia a trasmissione sessuale rivolto alle adolescenti.
- Poiché la vaccinazione non previene la totalità delle infezioni da HPV ad alto rischio, è necessario che le campagne di vaccinazione vadano ad affiancare attività di screening organizzato, che ha lo scopo di individuare il tumore in uno stadio precoce, consentendo di trattarlo in modo efficace e ottenendo di conseguenza una riduzione del tasso di mortalità.
- Esistono due vaccini anti-HPV, uno quadrivalente (Gardasil) e l'altro bivalente (Cervarix); entrambi contengono VLP L1 di HPV16 e HPV18, sono commercializzati in sospensione e vanno somministrati per iniezione intramuscolare.
- Nel Dicembre 2013 l'EMA ha approvato per Cervarix la nuova posologia 2-dosi limitatamente alla fascia di età 9-14 anni inclusi, e successivamente (Marzo 2014) ha approvato la schedula 2-dosi per Gardasil nelle adolescenti di 9-13 anni inclusi, lasciando comunque in questa fascia di età la possibilità di utilizzare la schedula standard a 3-dosi. La schedula a 2 dosi potrebbe determinare un aumento delle coperture vaccinali.

- I vaccini anti-HPV sono stati sviluppati con l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle lesioni precancerose e cancerose a carico della cervice uterina, associate all'infezione da parte dei genotipi oncogeni 16 e 18, responsabili di circa il 70% dei casi. Accanto all'endpoint primario [lesioni neoplastiche intraepiteliali (CIN), in situ (Adenocarcinoma In Situ - AIS) e invasive (CCU) della cervice uterina] possiamo riconoscere come endpoint secondari le lesioni precancerose e cancerose della vagina, della vulva, dell'ano e del pene e le lesioni genitali esterne benigne (condilomi).
- Con riferimento all'endpoint primario, i due vaccini sono considerati sovrapponibili in termini di efficacia nei confronti delle lesioni associate a HPV 16 e 18. L'efficacia vaccinale risulta superiore al 90% nei confronti delle lesioni CIN2+ nella popolazione per protocol, negativa per HPV al baseline e che ha ricevuto tutte le dosi vaccinali, mentre si riduce in quella che riceve una sola dose vaccinale e include anche donne non negative per HPV al baseline, con differenze rispetto al genotipo (efficacia maggiore nei confronti delle lesioni da HPV 18). Questi risultati trovano conferma anche negli ultimi follow-up disponibili. Per quanto riguarda i dati di cross-protection, intesa come capacità del vaccino di proteggere anche nei confronti di genotipi non vaccinali, tali genotipi, in particolare HPV 31, 33, 45, 52 e 58, sono coinvolti nella patogenesi di circa il 30% dei tumori della cervice uterina. Una recente metanalisi mette in evidenza livelli più alti di cross-protection nei confronti di HPV 31, 33 e 45 del vaccino bivalente rispetto al quadrivalente (efficacia nei confronti delle CIN 2+ pari a 83,4% versus 57,4%, 76,3% versus 0% e 100% versus nessuna stima disponibile, rispettivamente). Simili risultano i dati relativi alla cross-protection dei due vaccini verso HPV 52 e 58.
- Complessivamente i dati di letteratura dimostrano che, nella popolazione naive (ossia che non è venuta a contatto con il virus precedentemente e quindi assimilabile alla coorte delle 12enni) che ha ricevuto almeno una dose, il vaccino bivalente ha un'efficacia del 93,2% verso le CIN3+ indipendentemente dal genotipo associato alla lesione, confermando quindi il rilevante impatto di sanità pubblica nella prevenzione del CCU.
- In riferimento agli endpoint secondari, la maggior parte dei dati riguarda il vaccino quadrivalente, diretto nei confronti dei genotipi 16, 18, 6 e 11. L'efficacia vaccinale sembrerebbe raggiungere, nella popolazione per protocol, valori del 100% nei confronti sia dei condilomi sia delle lesioni precancerose a carico della vulva e della vagina. I valori di efficacia si riducono al di sotto dell'80% nella popolazione che ha ricevuto almeno una dose e include anche le donne non naive. Anche il vaccino bivalente ha evidenziato un'efficacia nel ridurre le lesioni precancerose vulvari e vaginali, così come sembrerebbe avere un'efficacia, seppur modesta, nella prevenzione delle infezioni associate ai genotipi a basso rischio.
- Attualmente si dispone dei dati di farmacovigilanza a livello statunitense, europeo e italiano. Dai dati europei e italiani si può stimare che il numero di reazioni avverse sia pari a circa 1 ogni 1.000 dosi somministrate, la maggior parte di natura lieve. Le più frequenti reazioni locali osservate sono dolore, rossore e gonfiore al sito di iniezione. Le più frequenti reazioni generalizzate sono astenia, cefalea, mialgia, sintomi gastrointestinali, altralgia e febbre. In conclusione, entrambi i vaccini anti-HPV sono ben tollerati e sicuri, con un profilo sovrapponibile in termini di possibili reazioni avverse.
- In Italia le coperture per 3 dosi di vaccino nelle 12enni, oggetto della chiamata attiva e gratuita come da Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014, sono ancora relativamente basse (asstate al 69% se si considera la media nazionale relativa alle 5 coorti dal 1997 al 2001) e lontane dall'obiettivo >95% definito dallo stesso PNPV. I livelli di copertura vaccinale sono variabili tra le diverse

Regioni e le diverse coorti: si passa dalle alte coperture della Toscana, Sardegna e Molise alle basse coperture della Provincia Autonoma di Bolzano e di Campania e Sicilia.

- Le strutture deputate a mettere in atto le politiche vaccinali e ad attuare quanto stabilito in quest'ambito da Ministero della Salute, Conferenza Stato-Regioni e Regioni sono le ASL e i Dipartimenti di Prevenzione. Nello specifico, questi ultimi due hanno come responsabilità e compiti quelli di richiamare i soggetti da sottoporre alle vaccinazioni obbligatorie e fornire il counseling sia per esse che per quelle raccomandate, somministrare i vaccini attraverso il Dipartimento di Prevenzione stesso, il Dipartimento Materno-Infantile, MMG, PLS, specialisti, eseguire il catch-up e successivo follow-up dei non vaccinati, migliorare la capacità di raggiungere le persone ad alto rischio cui offrire le vaccinazioni necessarie e mettere in atto la sorveglianza attiva delle malattie infettive.
- I dati sul mancato raggiungimento dei livelli di copertura fissati dal PNPV evidenziano la necessità di individuare le aree di azione per migliorare l'adesione alla vaccinazione anti-HPV, che vanno dalla corretta informazione della popolazione interessata, al miglioramento dell'organizzazione delle strutture vaccinali, alla realizzazione di una offerta integrata di vaccinazione che includa le vaccinazioni previste per gli adolescenti (HPV, dTTP, meningococco, MPR) e a tutte le misure ritenute utili per favorire una migliore aderenza alla vaccinazione.
- Da un punto di vista economico le analisi sono state realizzate per investigare il rapporto costo-efficacia della vaccinazione anti-HPV, all'interno del contesto nazionale in una coorte di adolescenti femmine di 12 anni, considerando la vaccinazione con Cervarix verso Gardasil con la schedula 2-dosi per entrambi i vaccini; la vaccinazione con Cervarix 2-dosi verso la non vaccinazione e la vaccinazione con Cervarix 2-dosi verso Gardasil 3-dosi.
- La vaccinazione con Cervarix è risultata costo-efficace considerando una vasta gamma di ipotesi di parametri e di scenari. La vaccinazione, integrata allo screening, si conferma efficace nel ridurre i decessi, il numero di casi e i costi connessi al trattamento delle infezioni anti-HPV.
- Il confronto Cervarix 2-dosi verso la non vaccinazione risulta costo-efficace con ICER pari a 13.980€/QALY, il beneficio incrementale risulta maggiore in relazione alla posologia di 2-dosi verso le 3 precedenti e ai nuovi dati di efficacia del vaccino;
- Dal confronto Cervarix 2-dosi verso Gardasil 2-dosi, la vaccinazione con Cervarix risulta dominante verso Gardasil, nel caso in cui i valori non siano scontati, e costo efficace con un ICER pari a 8 319 €/QALY nel caso in cui i costi e gli effetti siano scontati del 3%;
- E' stata inoltre condotta una valutazione di confronto tra Cervarix 2-dosi e Gardasil 3-dosi, in cui Cervarix è risultato essere dominante, poiché l'RCP di Gardasil contempla la possibilità di utilizzare per la fascia di età 9-13 anni, anche la schedula 3-dosi.
- Dalla valutazione etica condotta emerge che l'impiego di Cervarix® presenta un rapporto rischi/benefici favorevole, anche se è sempre necessario vigilare in modo adeguato sugli eventuali eventi avversi; la rilevazione del consenso relativo alla sua somministrazione deve essere accompagnata da un'adeguata informazione con particolare attenzione alle modalità di comunicazione nella fascia di età 11-12 anni e all'espressione del relativo assenso/dissenso; la vaccinazione con Cervarix® in due dosi è - a fronte dello stesso livello di protezione con le tre dosi - costo-efficace. Il giudizio etico è complessivamente positivo, ferme restando la necessità di colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, la verifica di un uguale accesso al vaccino delle popolazioni target, la vigilanza sui possibili eventi avversi della vaccinazione, la formazione sia degli operatori sanitari interni



all'organizzazione del programma vaccinale, sia delle componenti esterne (pediatri di base, ginecologi, medici di medicina generale).

- Dal punto di vista tecnico, sarà, inoltre, necessario verificare - nel tempo - la durata e l'efficacia della vaccinazione,

l'eventuale necessità di richiami, l'impatto delle campagne informative sulla popolazione adolescenziale e delle politiche di screening sulle donne adulte, le forme di protezione nei confronti degli altri genotipi di HPV.

