



Vaccinazione HPV ed efficienza allocativa: analisi regionale dei costi e dei benefici con il vaccino bivalente adiuvato con AS04, secondo la prospettiva della sanità pubblica, per la prevenzione del cancro del collo dell'utero e delle relative lesioni precancerose

HPV vaccination and allocative efficiency: regional analysis of the costs and benefits with the bivalent AS04-adjuvanted vaccine, from the perspective of public health, for the prevention of cervical cancer and its pre-cancerous lesions

Paolo Bonanni¹, Donatella Panatto², Bruna Dirodi³, Sara Boccalini¹, Roberto Gasparini²

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova

³ Direzione Access to Medicine, GlaxoSmithKline, Verona

ABSTRACT

Introduction: by means of the decisions on whether to introduce the HPV vaccination, Public Health has already established the importance of associating the vaccination strategy to the policy of secondary prevention. The screening + vaccination strategy is more effective than the two methods taken individually. In support of this combined strategy and in order to make available per each region concrete elements for their regional planning, an assessment has been made, which also takes into account the effect of cross-protection regarding high-risk strains not contained in both vaccines, bivalent and quadrivalent, and more frequently responsible for pre-cancerous lesions and cervical cancer (CCU). This analysis evaluates the costs and benefits of screening + vaccination strategy in a 12-year-old female cohort. Furthermore, the paper provides results that may be useful to assess the opportunity to extend the vaccination to a second cohort of 24-25-year-old women. The analysis is preceded by a brief summary of CCU epidemiology available data, public health policies that give precise guidelines for vaccination strategies and analytical tools suitable to support public policy makers to efficiently allocate resources.

Methods: two different models were used for two regional analyses. The vaccines may have different sustained- and cross-protection levels against non-vaccine oncogenic HPV-types. In the first analysis, a prevalence-based model estimated the potential net difference in HPV-related lesions (abnormal pap smear, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), cervical cancer (CC) and genital warts (GW)) and associated costs generated by the two vaccines. Vaccine efficacy rates were based on published data for each vaccine. Lifetime vaccine efficacy was assumed. Results are reported over one year after reaching a steady state. Incidence and treatment costs were obtained from Italian and European sources. We also performed a cost-effectiveness analysis with a Markov model for each Italian region, previously described and successfully adapted to the national scenario. The analysis compares the HPV vaccination of a single cohort (12-year-old females) with a multiple cohort (12- + 25-year-old girls). Resource use was based on a standard therapeutic path applied to all regions. However we quantified the impact of the so-called "decentralization progress" by collecting regional data on: pap test coverage, tariffs for treatments, and cost of the vaccination course.

Results: the results are set out in 21 regional reports.

Conclusions: in the Italian scenario, characterized by decentralization and local autonomy, a further level of detail is essential in order to describe the specific local settings and implications of a new health intervention. The results show that the vaccination on a multiple cohort is more effective than a single cohort. Indeed, a major number of pre-cancerous lesions, cases of cancer, and related deaths are avoided. In a period of sharp decline in the health budget, investment in prevention seems to be the most reasonable choice in view of avoiding in the medium term pre-cancerous and cancerous lesions generating a significant expense. Our analysis places the extent of HPV vaccination among the measures that the regional decision-makers should put in place to maximize the efficiency of scarce resource.

Keywords

HPV; Vaccination strategy; Screening; Italian scenario; Cost-effectiveness analysis

INTRODUZIONE

Attraverso le decisioni sull'opportunità di introdurre la vaccinazione anti-HPV, la sanità pubblica ha già definito l'importanza di asso-

ciare la strategia di vaccinazione alla politica di prevenzione secondaria. Come dimostrato dagli studi finora pubblicati, tale strategia congiunta è la più efficace nella prevenzione delle patologie legate all'infezione da HPV

Corresponding author

Roberto Gasparini
gasparini@unige.it

Disclosure

Il presente supplemento è stato realizzato con il finanziamento integrale di GlaxoSmithKline Spa

[1,2]. La combinazione delle strategie screening + vaccinazione è sempre più efficace rispetto ai due strumenti di prevenzione presi singolarmente, a prescindere dall'età di vaccinazione, come si nota nella Figura 1 [3], dove la curva di screening + vaccinazione non si interseca mai con le altre.

A sostegno della strategia combinata di prevenzione primaria e secondaria e al fine di mettere a disposizione di ciascuna regione elementi concreti e quantitativi per la propria programmazione regionale, si presenta una valutazione per ciascuna regione, che tiene conto anche dell'effetto di protezione crociata, verso i ceppi ad alto rischio non contenuti nei vaccini, bivalente [4] e quadrivalente [5], e più frequentemente responsabili delle lesioni precancerose e del cancro alla cervice uterina (CCU). Tale analisi valuta i costi e i benefici derivanti dalla strategia di screening + vaccinazione delle ragazze 12enni.

Inoltre il lavoro propone alcune elaborazioni utili alla valutazione circa l'opportunità di allargare la vaccinazione a una seconda coorte di giovani donne adulte (24-25 anni) nelle regioni italiane, mediante un modello di costo-efficacia alimentato con dati relativi al vaccino bivalente, sfruttando anche in parte le "economie di scala" derivanti dallo sforzo informativo e organizzativo della vaccinazione della prima coorte. Esso valuta i benefici clinici e i costi potenzialmente evitabili.

Le analisi sono precedute da una breve sintesi dei dati disponibili sull'epidemiologia del CCU, delle politiche della sanità pubblica che in fatto di prevenzione hanno guidato e

continuano a dare precisi indirizzi in merito alle strategie vaccinali e, infine, degli strumenti analitici oggi disponibili a sostegno dei decisori pubblici per supportare la corretta allocazione delle risorse.

Epidemiologia

Il carcinoma della cervice uterina continua a rappresentare un importante problema sanitario: a livello mondiale è il secondo tumore maligno della donna con circa 500.000 nuovi casi all'anno e quasi 300.000 morti nel 2002. Si stima che circa l'80% dei casi si registri nei Paesi in via di sviluppo: ci sono, infatti, molte differenze geografiche di incidenza del carcinoma cervicale, legate soprattutto alla diversa diffusione di programmi di screening e di prevenzione organizzati nei vari Paesi [6].

In Italia ogni anno sono diagnosticati circa 3.400 nuovi casi di CCU e circa 350 donne muoiono a causa di questa patologia [7]. Si consideri che il dato di mortalità è sottostimato perché una quota di decessi dovuti al CCU potrebbe essere stato classificato come tumore dell'utero non altrimenti specificato (2.404 decessi – dati ISTAT [8]). In realtà, quindi, i decessi attribuibili al CCU potrebbero essere stimabili tra 1.200 e 1.500 all'anno.

L'infezione da HPV è responsabile della maggior parte dei CCU, delle neoplasie intraepiteliali cervicali (CIN di grado 1-3) [9] e dei condilomi anogenitali [10,11]. Attraverso studi europei di sieroepidemiologia, sono stati classificati diciotto ceppi oncogeni di HPV e i dodici più frequenti, in ordine decrescente, sono 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 51, 56 e 36 [9-12]. I ceppi 16 e 18 sono respon-

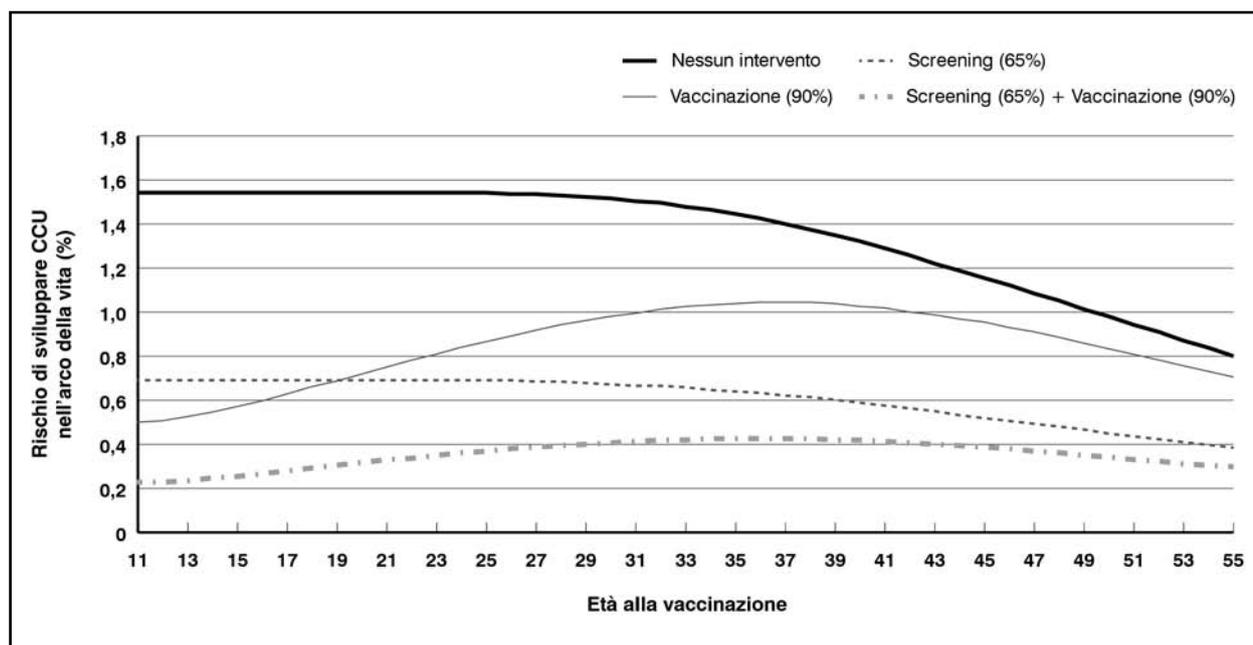


Figura 1. Modellizzazione dell'effetto della vaccinazione sul rischio di contrarre un CCU nell'arco dell'intera vita. Modificato da [3] CCU = cancro alla cervice uterina

sabili di oltre il 70% dei tumori della cervice uterina [13], del 51% delle CIN di grado 2/3 [13] e del 25% delle CIN di grado 1 [14]. Obiettivo della vaccinazione è la prevenzione del CCU e delle forme precancerose legate ai ceppi HPV oncogeni con prevalenza più elevata.

Politiche di prevenzione del CCU

Sin dal 1996 il Ministero della Salute ha attuato una politica di prevenzione secondaria per il CCU, disponendo che ogni regione organizza un programma di screening per tutte le donne tra i 25 e i 64 anni, attraverso l'offerta attiva di un pap test ogni 3 anni [15].

Dai dati del sistema di sorveglianza PASSI [16] – nato nel 2007 con l'obiettivo di effettuare un monitoraggio sullo stato di salute della popolazione adulta (18-69 anni) italiana attraverso la rilevazione sistematica e continua delle abitudini, degli stili di vita e dello stato di attuazione dei programmi di inter-

vento, come quelli relativi alla prevenzione – si evince che, ad oggi, il 75% delle donne riferisce di avere effettuato un pap test nel corso degli ultimi tre anni, l'11% con un intervallo più ampio e compreso tra 3 e 5 anni e il 14% di non aver mai eseguito un pap test. A un'attenta politica di prevenzione secondaria, si è associato uno strumento di prevenzione primaria, costituito dai due vaccini anti-HPV registrati e approvati dalle autorità regolatorie di oltre 100 Paesi nel mondo.

Dal gennaio 2007, in Italia la vaccinazione anti-HPV è raccomandata dal SSN e, in particolare modo, il Consiglio Superiore di Sanità ha deciso di rafforzare il proprio impegno nella lotta al CCU esprimendosi come segue in materia di vaccinazione anti-HPV [17]:

- definendo la coorte delle 12enni quella su cui intervenire in via prioritaria dal punto di vista strategico, anche considerando le limitate risorse disponibili rispetto ai crescenti bisogni;

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)
Valle d'Aosta	12° e 16°	Sì, fino a 16 anni	17-25°
Piemonte	12° e 16°	Sì, fino a 17 anni	No
Liguria	12° e 16° (dal 2010)	Sì (illimitato nel tempo)	17-25° ^
Lombardia	12°	Sì, fino a 15 anni	Fino al 26° (dal 2010) ^
PA Trento	12°	No	13-25°
PA Bolzano	12°	No	13-25°
Veneto	12°	Sì, fino a 25 anni	14-25°
Friuli-Venezia Giulia	12° e 15°	Sì, fino a 18 anni	16-17°
Emilia Romagna	12°	Sì, fino a 18 anni	13-25°
Toscana	12° e 16° (dal 2009)#	Sì, fino a 16 anni	No
Marche	12° e 18° (dal 2009)*	Sì, fino a 25 anni	18-26°
Umbria	12°	Sì	13-17° ^
Lazio	12°	Sì**	13-25°
Abruzzo	12°	Sì	13-45°
Molise	12°	Sì	13-25°
Campania	12°	Sì, fino a 18 anni	No
Basilicata	12°, 15°, 18°, 25°	Sì, per 2-3 anni***	Classi intermedie
Puglia	12° e 18° (dal 2010)	Sì, fino a 25 anni	Classi intermedie e fino a 25 anni ^
Calabria	12°	Sì	14-25° (ASP Reggio Calabria)
Sicilia	12°	Sì, fino a 25 anni	13-25°
Sardegna	12°	Sì, fino a 18 anni	13-25°

Tabella 1. Offerta vaccinale delle regioni italiane, aggiornata a maggio 2012. Modificato da [19]

PA = provincia autonoma

Nella regione Toscana le coorti comprese tra quelle con offerta gratuita attiva (ragazze nel 13-15° anno di vita) sono oggetto di offerta gratuita su richiesta

* Nella regione Marche la delibera n. 1226/09 prevede l'offerta attiva della vaccinazione anche alle ragazze nel 18° anno di vita. Ad oggi, però, tale offerta non è ancora stata avviata e al momento il vaccino viene offerto attivamente alle dodicenni e su richiesta alle ragazze nel 13-18° anno. Le coorti comprese tra quelle con offerta gratuita attiva (ragazze nel 13-17° anno di vita) sono oggetto di offerta gratuita su richiesta

** Nella regione Lazio la campagna di vaccinazione è finanziata annualmente. L'Atto Regionale che ha stabilito il finanziamento e di fatto avviato la vaccinazione per la coorte di nascita 1999 prevede il mantenimento dell'offerta attiva e gratuita per la coorte di nascita 1998 (ancora in corso)

*** Nella regione Basilicata, le 12enni e 15enni mantengono il diritto alla gratuità per 3 anni (fino a fusione con la coorte successiva) e le 18enni e 25enni per 2 anni

^ Nelle regioni Liguria, Lombardia, Puglia e Umbria le coorti con pagamento agevolato hanno la possibilità di scegliere tra i due vaccini

- prevedendo la possibile aggiunta di una seconda coorte di adolescenti (entro il 18° anno di vita) sulla base di scelte regionali, cosa avvenuta in diverse regioni (Piemonte, Valle d'Aosta, Toscana);
- suggerendo che l'ulteriore sviluppo della strategia vaccinale dovrebbe prevedere una evoluzione modulare, con estensione a una seconda coorte di donne di 25-26 anni di età, già oggetto di chiamata attiva per l'esecuzione dello screening.

In linea con quanto suggerito dal Consiglio Superiore di Sanità, nel corso del 2012, la Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP) ha suggerito nel nuovo "Calendario Vaccinale per la Vita" l'impiego del vaccino anti-HPV «fino all'età massima indicata in scheda tecnica» per tutti i soggetti che incontrano requisiti di età e/o in assenza di evidenza di immunizzazione pregressa. Le strategie multicoorte sono quelle che consentono di pervenire prima all'obiettivo finale, cioè alla riduzione del numero di lesioni precancerose e, nel lungo termine, dei cancri dell'utero [18]. Per accelerare la campagna di copertura in questa fase è auspicabile una strategia multicoorte.

Dal 2008 tutte le regioni hanno introdotto la vaccinazione delle dodicenni in regime di gratuità e con chiamata attiva. Alcune regioni hanno esteso la vaccinazione anche ad altre coorti con modalità diverse che vanno dalla richiesta di compartecipazione alla spesa alla chiamata attiva in regime di gratuità.

In Tabella I [19] è riportata l'offerta vaccinale in Italia, specifica per ogni regione, aggiornata a maggio 2012.

In Figura 2 [19] sono riportati, invece, i tassi regionali di copertura vaccinale con 3 dosi di vaccino nella coorte del 1997 e del 1998; la media nazionale risulta pari al 65,0% per la coorte del 1997 e al 62,4% per quella del 1998, quindi sono ancora lontane dall'obiettivo programmatico dichiarato nel piano nazionale vaccinazioni (PNV) 2012-2014, che prevedrebbe il raggiungimento nel 2014 di coperture vaccinali per 3 dosi di HPV $\geq 95\%$ nelle dodicenni. Inoltre, solo 8 regioni per la coorte del 1997 e 7 per quella del 1998 hanno ottenuto l'obiettivo di raggiungimento del 70% entro il 2012.

Strumenti di supporto per i decisori sanitari nell'allocazione delle risorse

Obiettivo del decisore pubblico è disporre di un razionale per l'allocazione delle risorse del sistema sanitario, limitate rispetto ai bisogni, massimizzando al contempo la salute di pazienti e cittadini. Sono diversi gli strumenti a disposizione dei decisori sanitari; uno di questi è la farmacoeconomia, che identifica, misura e confronta i costi e le conseguenze di differenti interventi sanitari, integrando quindi la dimensione economica a quella clinica. Le analisi di valutazione economica complete, che confrontano due o più programmi sanitari alternativi (ad esempio "screening + vaccinazione" *versus* "solo screening") mettendo in relazione i rispettivi costi ed effetti sulla salute, sono principalmente due:

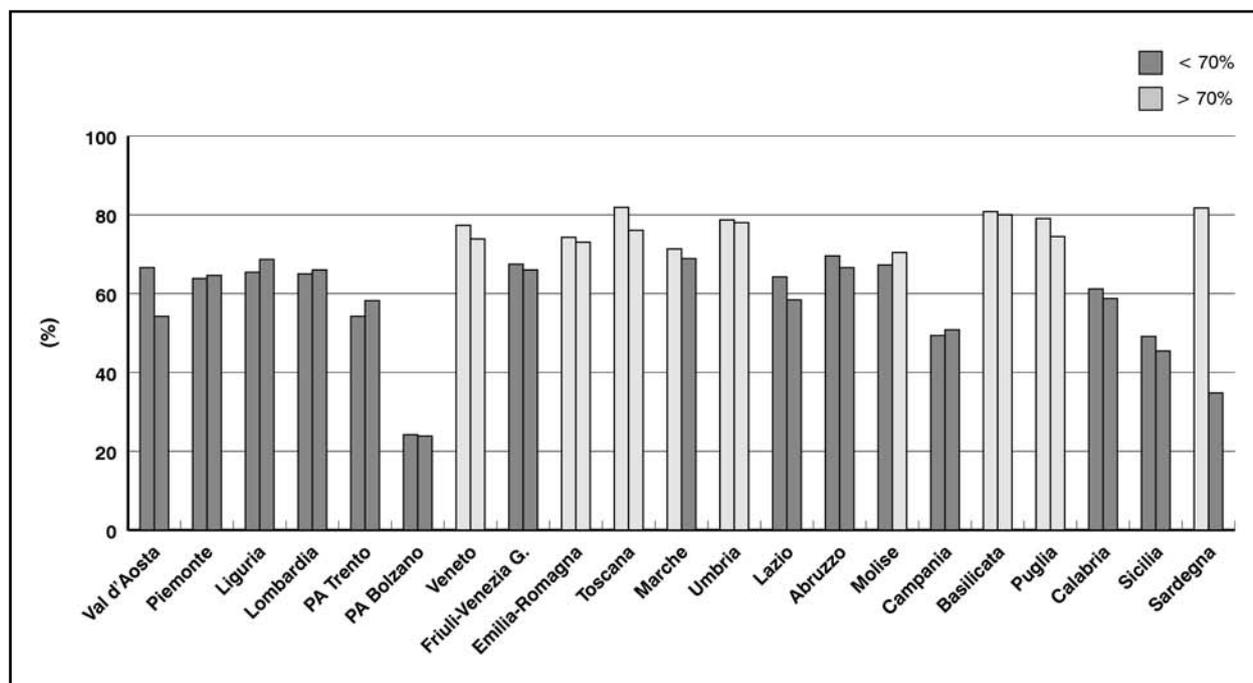


Figura 2. Copertura vaccinale per 3 dosi di vaccino HPV, coorti 1997 (prima barra) e 1998 (seconda barra) al 31/12/2011. Modificato da [19]

- l'analisi di costo-efficacia (ACE): è una valutazione economica completa in cui i risultati sono espressi in termini di costo per unità di efficacia, misurate in unità di misura fisiche (anni di vita guadagnati, casi diagnosticati, ecc);
- l'analisi di costo-utilità (ACU): è un'estensione dell'ACE, in cui i costi sono comparati con i benefici espressi in QALYs (*Quality Adjusted Life Years*), un'unità di misura che riassume, accanto agli anni di vita guadagnati grazie al programma sanitario, la qualità della vita a essi associata.

Entrambe queste tecniche di analisi farmaco-economica esprimono il risultato del confronto tra le alternative in termini di "costo per unità di efficacia": ovvero l'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), che è il costo incrementale da sostenere per garantire alla popolazione un'unità aggiuntiva dei benefici offerti dal programma in esame. Un intervento è infine definito costo-efficace se l'ICER a esso associato è inferiore al valore soglia indicato come "limite virtuale di finanziamento" (circa 50.000 €/QALY). Non essendo presente in Italia un organismo ufficiale che abbia definito tale limite, si fa riferimento alla *World Health Organization (WHO)*, che a questo proposito ha indicato come valori $1 \times$ prodotto interno lordo o *Gross Domestic Product (GDP)*/capita (i dati per capita sono stati ottenuti dividendo il GDP totale per la popolazione) per interventi molto costo-efficaci e $3 \times$ GDP/capita per interventi costo-efficaci [20]. Il GDP utilizzato è quello riferito all'anno 2009. Applicando questo concetto al contesto italiano i valori sarebbero pari a \$ 35.084 e \$ 105.252 rispettivamente [21]. Il valore soglia di € 50.000 si collocherebbe circa a metà, indicando quindi una buona costo-efficacia.

Un ulteriore strumento utile ai decisori nella definizione delle priorità nella fornitura di servizi sanitari, ancora poco utilizzato in Italia ma molto sfruttato da alcuni altri Paesi europei, è il *Program Budgeting and Marginal Analysis (PBMA)* o elaborazione dei budget di programma e analisi marginale. Esso si basa sul principio dell'efficienza allocativa, che si raggiunge quando i benefici ottenuti per la salute, correlati a un servizio, o a un insieme di servizi, sono massimizzati per un gruppo di individui. Ovvero, l'obiettivo è quello di massimizzare i benefici per la salute, partendo da scarse risorse a disposizione dei servizi sanitari. Per tentare di raggiungere l'efficienza allocativa, sia i costi sia gli outcome devono essere considerati nella pianificazione del servizio sanitario. Il PBMA può

essere brevemente descritto in quattro fasi principali:

- il primo passo consiste nel definire le aree di programma da esaminare e la costruzione del bilancio del programma. Tale bilancio stabilisce un legame tra i costi e i livelli di attività dei diversi servizi, nell'ambito dei programmi in fase di studio;
- la seconda fase è quella di identificare in liste desiderate i servizi che possono rappresentare potenziali opzioni da incrementare o ridurre in futuro. Lo scopo è quello di migliorare i livelli complessivi di ottenimento di benefici per la salute destinati alla popolazione;
- il terzo passo è quello di valutare i servizi in termini di efficacia e costi di erogazione del servizio stesso. L'efficacia sarà valutata in base a dati pubblicati in letteratura e, dove non disponibili, in base a opinioni di esperti. Le stime di efficacia e di costi possono essere in seguito combinate per determinare la costo-efficacia dei servizi; successivamente il rapporto di costo-efficacia di tali servizi può essere utilizzato come guida per muoversi gradualmente verso l'efficienza allocativa;
- il passo finale è quello di riallocare le risorse in base alla costo-efficacia e ai criteri di equità. Il processo può essere ripetuto nel tempo in modo che i servizi progressivamente sempre più difficili da valutare siano ben indirizzati. L'enfasi del PBMA è quella di spostare gradualmente l'obiettivo verso l'efficienza allocativa per massimizzare il guadagno di salute ottenibile da un dato livello di risorse.

GUIDA ALLA LETTURA DELLE DUE ANALISI EFFETTUATE

Valutazione dei costi e dei benefici correlati all'attività di protezione crociata esercitata dai vaccini bivalente e quadrivalente nel contesto regionale italiano

Razionale

Dagli studi emerge come i vaccini avrebbero, seppur in maniera diversa, livelli di protezione crociata mantenuta nel tempo contro tipi di HPV oncogeni non compresi nel vaccino. Capri e colleghi [22], attraverso un modello di stato stazionario, hanno stimato la potenziale differenza netta in termini di lesioni da HPV (pap test anomali), CIN, CCU e condilomi genitali e i costi associati all'uso dei due vaccini contro l'HPV in Italia. Dai risultati di tale analisi si evince che, a livello nazionale, il vaccino bivalente determinerebbe una riduzione

Tipo di lesioni	Tipo di HPV	Frequenza delle lesioni con il tipo di HPV (%)	Efficacia vaccinale (%)	
			Bivalente	Quadrivalente
Pap test anomali			22,2	17,0
CIN1	16/18	27,6	98,0	98,0
	Altri ceppi	47,9	47,7	23,4
	6/11	10,5	0	98,0
	Efficacia globale contro le CIN1		49,9	48,5
CIN2/3	16/18	48,7	98,0	98,0
	Altri ceppi	42,5	68,4	32,5
	Efficacia globale contro le CIN2/3		76,8	61,5
CCU	16/18	68,7	98,0	98,0
	Altri ceppi	28,0	68,4	32,5
	Efficacia globale contro CC		86,5	76,5
Condilomi	6/11	86,0	0	98,0
	Efficacia globale contro i condilomi		0	84,3

Tabella II. Dati di efficacia vaccinale utilizzati nel PBM [22]

di 7.976 pap test anomali, 601 CIN1, 1.826 CIN2/3 e 295 casi di CCU in più rispetto al vaccino quadrivalente, mentre 25.848 casi di condilomi sarebbero prevenuti dal vaccino quadrivalente. Il risparmio addizionale offerto dal vaccino bivalente è stato stimato pari a € 2.385.354 all'anno rispetto al vaccino quadrivalente. I parametri più influenti di questa analisi sono stati i costi relativi a CCU e condilomi e la differenza nella protezione fornita. La medesima analisi descritta in questo articolo è stata proiettata nel contesto regionale italiano.

Il modello

Per valutare l'attività di cross-protezione verso i ceppi non contenuti nei due vaccini a livello regionale, si è utilizzato un modello basato sui dati di prevalenza (*Prevalence Based Model* o PBM), come già effettuato precedentemente per l'analisi nazionale sopra descritta. Il modello valuta i costi e gli effetti, per un periodo di un anno, allo stato stazionario, quando l'intera popolazione sia stata vaccinata. Sono stati inclusi cinque tipi di lesioni da HPV: pap test anomali, CIN1, CIN2/3, casi di CCU e condilomi. Per ogni lesione sono stati valutati due indicatori. Il primo è il numero di lesioni prevenute da

ogni vaccino durante l'anno di studio, calcolato come prodotto tra l'incidenza annuale dei casi e la corrispondente efficacia specifica per lesione del vaccino, tenendo in considerazione anche la distribuzione dei ceppi HPV per tipo di lesione. Il secondo è il costo complessivo del trattamento evitato in un anno, dato dal prodotto dei casi prevenuti per ogni scenario di vaccinazione e il costo del trattamento *lifetime* per ogni tipologia di lesione. È stata quindi condotta un'analisi incrementale tra i due vaccini (bivalente vs quadrivalente).

Input inseriti nel PBM

Il modello assume il raggiungimento del 100% di copertura vaccinale allo stato stazionario in modo da valutare i benefici della vaccinazione completa nella popolazione. I costi non sono stati scontati, in quanto l'analisi ha un orizzonte temporale di un anno. Il modello ha considerato l'impatto su tutta la popolazione a rischio nelle regioni italiane. È stata inoltre considerata la parità di prezzo dei vaccini che non ha prodotto nessun incremento nel costo della vaccinazione stessa.

Efficacia Vaccinale

I dati di efficacia delle vaccinazioni utilizzati nel modello PBM sono riportati in Tabella II [22].

Costi

I costi per il trattamento e il follow up sono riportati nella Tabella III.

Analisi sull'introduzione di una seconda coorte di giovani donne adulte

Razionale

Quella da HPV è l'infezione sessualmente trasmessa più diffusa in tutto il mondo e, in

Dato	Riferimento bibliografico	Costo per anno (€ 2010)
Pap test anomalo	Marocco, 2007 [23]	81,01
CIN1	Capri, 2007 [24]	305,98
Condilomi	Merito, 2008 [25]	145,75
CIN2/3	Capri, 2007 [24]	991,66
CCU	Capri, 2007 [24]	11.921,82

Tabella III. Costi per il trattamento e il follow up delle lesioni connesse all'HPV

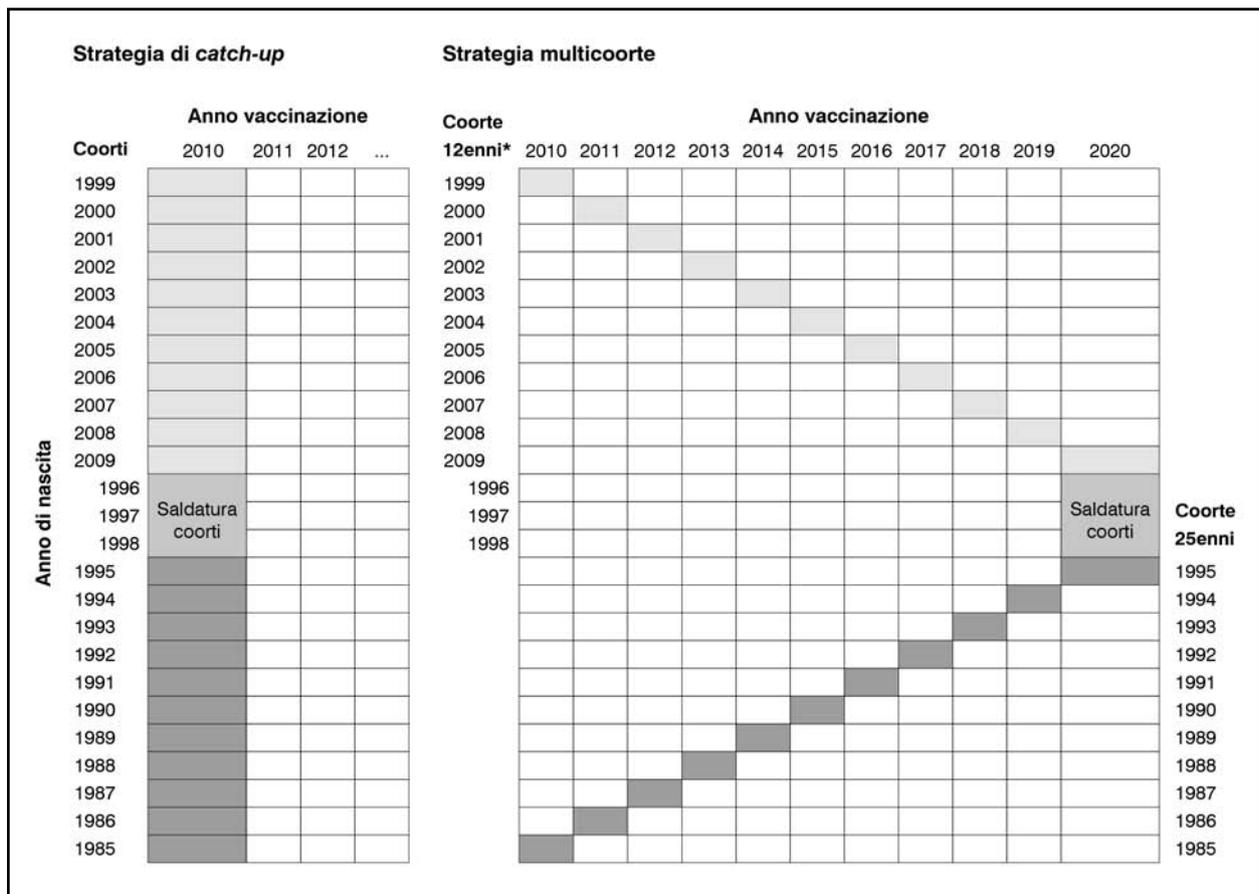


Figura 3. Esempi di strategie vaccinali che coinvolgono più coorti

* La coorte delle 12enni viene vaccinata prima del compimento dei 12 anni di età

generale, si acquisisce entro pochi anni dal debutto sessuale. Studi epidemiologici hanno consentito di evidenziare che le donne rimangono a rischio di contrarre l'infezione per tutta la loro vita sessualmente attiva [26]. In particolare, le donne sieropositive per un determinato ceppo di HPV mantengono un livello di rischio per le nuove infezioni simile a quello delle donne sieronegative. Tale fenomeno è attualmente attribuito a una sostanziale mancanza di protezione efficace dopo il contatto naturale con il virus. La possibilità di acquisire infezioni da HPV nelle donne tra 20 e 24 anni d'età è pressoché sovrapponibile a quella osservata nelle ragazze di 15-19 anni (34,4% vs 38%) [26]. Dati epidemiologici emersi da recenti osservazioni hanno consentito di collocare il picco di incidenza delle lesioni precancerose CIN2 attorno ai 25-29 anni, sapendo che mediamente tali lesioni si sviluppano dopo un minimo di 2 anni dall'avvenuto contatto (e infezione) con l'HPV, occorso generalmente tra 15 e 24 anni [27,28]. Vaccinare le 25enni al momento della loro chiamata per il pap test potrebbe essere un modo efficiente per prevenire le lesioni neoplastiche HPV-correlate, raggiungere elevate coperture vaccinali in breve tempo e migliorare le performance dello screening stesso.

Sono numerose le pubblicazioni sia nazionali sia internazionali riguardanti la valutazione dell'impatto clinico ed economico della vaccinazione anti-HPV nelle adolescenti che hanno contribuito a fare il punto della situazione sull'argomento, le più importanti delle quali sono state anche raccolte e analizzate in alcuni recenti lavori di revisione [29,30]. Nonostante le differenze riscontrate, tutte le modellizzazioni hanno messo in luce una significativa riduzione dell'incidenza del carcinoma della cervice e della relativa mortalità nel lungo termine, nonché una riduzione delle forme precancerose e dei pap test anomali.

Risultano invece discordanti i risultati relativi alla vaccinazione di donne d'età più avanzata. Ad oggi sono stati pubblicati alcuni studi internazionali che valutano l'impatto economico della vaccinazione nelle giovani donne adulte [30]. Per lo più tali studi prendono in considerazione programmi di *catch-up* (attività sistematica di recupero dei non vaccinati) delle coorti di donne d'età giovane-adulta (18-25) e le più recenti evidenze sembrano indicare che una strategia di recupero pluriennale di giovani donne è costo-efficace almeno fino all'età di 24 anni [31]. Solo nel lavoro di Kim e colleghi la vaccinazione che

coinvolge le coorti più adulte non risulta costo-efficace [32]. Invece, sono state scarsamente analizzate altre strategie di vaccinazione, ad esempio quella contemporanea di più coorti di donne in età diverse (ad esempio 12enni e 25enni) con saldatura finale delle coorti dopo un certo numero di anni. Ad oggi esistono, infatti, solo poche evidenze italiane al riguardo [24,33] e c'è quindi la necessità di colmare il gap informativo con ulteriori analisi farmacoeconomiche in grado di dimostrare i benefici della vaccinazione multicoorte. La Figura 3 riporta alcuni esempi di strategie vaccinali multicoorte.

Come mostrato da Bonanni e collaboratori [33] – che hanno valutato per il vaccino bivalente sulla coorte delle venticinquenni i casi di CCU e di CIN evitati nel tempo, i relativi costi evitati e il rapporto costo-efficacia incrementale dello screening + vaccinazione in confronto al solo screening su una popolazione di 330.000 venticinquenni italiane – si potrebbero evitare in più 696 casi di CCU e 316 decessi, circa 11.000 e 1.500 lesioni precancerose di grado 1 e 2/3. In termini di costi, questo si tradurrebbe in un risparmio di circa 7 milioni di euro per i soli casi di CCU e di più di 13 milioni di euro includendo le lesioni CIN di grado 1 e 2/3. L'effetto dei dati di protezione crociata sul profilo di convenienza della vaccinazione anti-HPV è riportato in Figura 4, in cui si evidenzia che i dati di cross-protezione rendono la vaccinazione economicamente accettabile fino all'età di 35 anni.

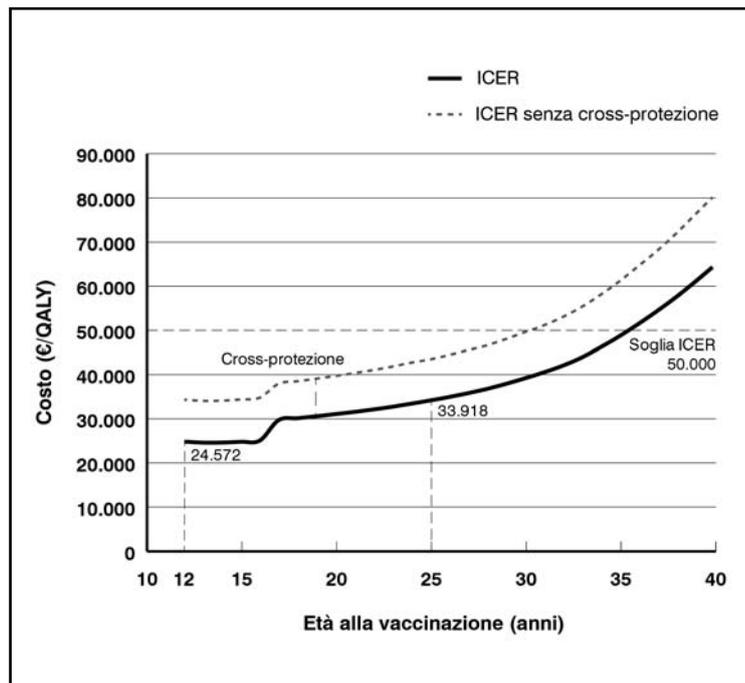


Figura 4. Analisi di costo-efficacia ed età alla vaccinazione. Effetto della cross-protezione sull'ICER

Il modello

Per l'analisi sull'introduzione della strategia multicoorte, è stato adattato alla situazione regionale italiana un modello di coorte (*Global Cohort Model* o GCM) precedentemente utilizzato da Bonanni e colleghi [33], con struttura di tipo markoviano, che simula la storia naturale dell'infezione da HPV e lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina. La struttura è data da una serie di stati di salute all'interno dei quali si muove la popolazione in esame (coorte) in base a determinate probabilità di transizione (o regressione) da uno stato all'altro, ricavate da studi di letteratura [3]. A ogni stato di salute sono attribuiti un valore indice della qualità di vita (QALY) e il costo del trattamento degli eventi che si presentano in quello stato di salute. Inoltre è stata considerata un'efficacia vaccinale diversa nelle donne prima e dopo il debutto sessuale (17 anni di età [34]). Il modello è in grado di considerare una o più coorti. L'orizzonte temporale è *lifetime* (96 anni) al fine di simulare tutta la vita dei soggetti della coorte. I risultati sono espressi in termini di casi evitati di CIN1, CIN2/3, CCU e relativi decessi. Occorre sottolineare che esiste una possibile sottostima dei benefici data dal fatto che il modello:

- assume che fino alla campagna di screening (25 anni) non vengano diagnosticate anomalie citologiche;
- non include gli effetti positivi della vaccinazione sulla dinamica dell'infezione e sulla trasmissione di questa all'interno della popolazione ("immunità di gregge").

Tale sottostima si potrebbe comunque ritenere "compensata" dal fatto che il modello non tiene conto della riduzione dell'immunità nel tempo.

Strategie a confronto

Le strategie confrontate sono state:

- campagna mirata alla singola coorte delle ragazze di 12 anni, come da raccomandazione del SSN;
- campagna multicoorte che comprende le 12enni e le 25enni, come seconda coorte aggiuntiva.

Efficacia vaccinale: lo studio PATRICIA

Lo studio PATRICIA (*P*Apilloma *T*Rial *a*gainst *C*ancer *I*n young *A*dults), il più ampio studio di efficacia ad oggi disponibile per il vaccino bivalente [35], ha incluso una popolazione complessiva di oltre 18.500 donne di età compresa tra 15 e 25 anni rappresentative di tutto il mondo e tutte le etnie, perché provenienti da 14 paesi di Asia, Europa, America Latina e Nord America, in parte già sessual-

mente attive e arruolate indipendentemente dal loro stato rispetto all'HPV al basale.

Lo studio è stato oggetto di numerose pubblicazioni focalizzate sul numero di lesioni CIN2+ [36,37], considerate dalle autorità regolatorie un endpoint surrogato accettabile per valutare l'efficacia vaccinale verso il CCU [35]. È però riconosciuto che la lesione CIN2+ presenta una potenziale scarsa riproducibilità [38] e che in un gran numero di casi si verifica una spontanea regressione. La lesione CIN3+ costituisce pertanto il precursore immediatamente precedente al CCU ed è perciò considerata un endpoint molto più predittivo rispetto alla CIN2+; inoltre, la prevalenza dei tipi HPV oncogeni nella lesione CIN3+ è molto più simile a quella riscontrata nel CCU [39].

La recente pubblicazione di Lehtinen e collaboratori [35] fornisce i risultati di efficacia vaccinale (EV) del vaccino bivalente alla fine dello studio PATRICIA – a 4 anni – inclusi i dati di EV verso le lesioni CIN3+, ed è focalizzata sui risultati conseguiti nelle coorti più rilevanti in una prospettiva di sanità pubblica. Le popolazioni oggetto di analisi sono state:

- la popolazione TVC, comprensiva di tutte le donne che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino;
- la popolazione TVC-naïve, comprensiva di tutte le donne che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino, HPV DNA negative per 14 ceppi HPV oncogeni considerati nell'analisi (inclusi HPV 16 e 18), siero-negative per HPV 16 e 18 e con citologia negativa, al basale;
- la popolazione ATP-E, comprensiva delle donne che hanno assunto 3 dosi di vaccino, più aderenti al protocollo, negative per i tipi vaccinali HPV 16 e HPV 18 e con citologia negativa o di basso grado (LSIL) al basale.

Va detto che la popolazione TVC-naïve rappresenta la maggior parte delle donne nel gruppo di età compresa tra 15 e 17 anni (80%) così come nel gruppo di età compresa tra 18 e 25 anni (71%), quindi i risultati ottenuti in questa popolazione riflettono il beneficio clinico ottenibile in una qualsiasi popolazione che di fatto non è ancora venuta a contatto con il virus, indipendentemente dall'età.

I risultati dimostrano che, nella popolazione TVC-naïve, il vaccino bivalente offre un'efficacia globale del 93% verso le CIN3+, indipendentemente dal tipo di HPV associato alla lesione. Un'ulteriore analisi dimostra che, nella stessa popolazione di donne, il vaccino bivalente ha un'efficacia pari all'82% verso le lesioni CIN3+ associate ai 12 tipi oncogeni di HPV non inclusi nel vaccino, escludendo i casi di co-infezione da HPV 16 e/o 18 [40].

	Efficacia	Adolescenti TVC naïve (%)	Giovani donne TVC DNA negative indipendentemente dal loro stato sierico (%)
ASCUS+ (proxy EV verso pap test anormali)	Efficacia totale	22,2 [43]	10,7 [44]
CIN1+ (proxy EV verso CIN1)	Ceppi vaccinali (HPV 16/18)	95,0# [37]	89,1 [44]
	Cross-protezione (10 ceppi*)	47,7 [43]	33,5 [44]
CIN2+ (proxy per EV verso CIN2/3 e CCU)	Ceppi vaccinali (HPV 16/18)	95,0# [37]	89,1# [44]
	Cross-protezione (10 ceppi*)	68,4 [45]	47,3 [44]

Tabella IV. Dati di efficacia vaccinale (EV) inseriti nel GCM [33]. Si è tenuto conto anche dell'efficacia del vaccino bivalente verso i ceppi non-vaccinali (cross-protezione)

*HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59

assunzione conservativa basata sugli studi clinici

Input inseriti nel GCM

Sono stati utilizzati dati specifici relativi a:

- demografia; la dimensione delle coorti da vaccinare è tratta dai dati Demo Istat [41] aggiornati per popolazione residente al 1 gennaio 2011 (vedi Tabella III delle schede regionali);
- copertura dello screening; i dati sul ricorso allo screening sono tratti dal Sistema di Sorveglianza PASSI [16] (vedi Tabella I delle schede regionali);
- costi degli interventi; i costi dei trattamenti per singola regione sono tratti da Cavallo e colleghi [42], (vedi Tabella IV delle schede regionali).

Dati di efficacia vaccinale inseriti nel modello

L'efficacia vaccinale è stata calcolata moltiplicando l'efficacia del vaccino per un dato ceppo per la frequenza del ceppo nella lesione in esame [6]:

$$\sum_{HPV} EV_{HPV} \times \%_{HPV}$$

I dati di efficacia vaccinale inseriti nel modello GCM sono riportati nella Tabella IV.

Copertura vaccinale

Per stimare i benefici di una campagna vaccinale ben strutturata, si è assunto che la copertura vaccinale fosse del 90%, in linea con l'obiettivo programmatico per la campagna vaccinale anti-HPV in Italia [46].

È stata effettuata infine un'analisi su un'ipotetica regione "Test" sulla strategia multicorte (12enni + 25enni), come esercizio per dimostrare che, anche in un contesto in cui la

Dato	Riferimento bibliografico	Casi per anno
Pap test anomali	Giorgi Rossi, 2009 [47]	153.393
CIN1	Giorgi Rossi, 2009 [47]	44.539
Condilomi	Bamfi, 2008 [48]	30.669
CIN2/3	Giorgi Rossi, 2009 [47]	11.976
CCU	Ricciardi, 2009 [49]	2.927

Tabella V. Dati di epidemiologia per evento inseriti nei modelli

copertura vaccinale risultasse molto bassa (in questo caso del 50%) rispetto a quella attesa, si otterrebbero comunque dei benefici clinici importanti (dati di epidemiologia, costi e coperture di screening sono esplicitati nella scheda regione “Test”).

Costi

I costi sono considerati scontati al 3% e analizzati dal punto di vista del servizio sanitario regionale.

La Tabella IV in ciascuna scheda regionale riassume i dati di costo su base regionale dei vari interventi preventivi, di trattamento e follow up. Il costo dei trattamenti per le lesioni precancerose si basa sul costo medio pesato sulla base della frequenza dei trattamenti più utilizzati. Il follow up per gli anni successivi al trattamento è stato differenziato a seconda della severità della lesione: il follow up per una CIN1 ha frequenza annuale e prevede il ricorso a pap test, visita ginecologica e colposcopia. Per le CIN2/3, il monitoraggio ha invece frequenza semestrale (in base alle linee guida nazionali ed *expert opinion*).

Variabili comuni ai due modelli

Va precisato infine, che alcune variabili riportate di seguito sono comuni ai due modelli.

Epidemiologia

Nella Tabella V sono riportati i dati epidemiologici inseriti nei modelli.

Screening (pap test)

Il ricorso allo screening, tramite pap test, rappresenta una delle variabili dei modelli. Tale strategia infatti, contribuisce alla prevenzione dei CCU e pertanto nelle regioni dove risulta più diffusa i benefici dati dalla vaccinazione potrebbero essere più contenuti. Nel nostro caso si è deciso di utilizzare i dati dello studio PASSI [40] perché forniscono l’informazione più completa sulla realtà della diffusione del pap test per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina, comprendendo sia le donne che lo effettuano presso le strutture sanitarie, all’interno di programmi di screening organizzati, sia quelle che lo fanno privatamente.

Costi

Nel caso dei condilomi si è assunto che solo il 40% siano a carico del servizio sanitario regionale (SSR). È stato utilizzato un unico costo del vaccino per tutte le regioni, pari a € 50. È stato inoltre calcolato un costo di somministrazione di € 7,25, dato dall’utilizzo del materiale di consumo più il costo dell’operatore sanitario [50].

DISCUSSIONE

I risultati per ciascuna regione, per le due province autonome di Trento e Bolzano e per la regione “Test” sono riportati negli articoli che seguono. Lo studio di impatto clinico ed economico condotto per le singole regioni italiane dimostra che, nella prospettiva della prevenzione delle lesioni precancerose e del cancro della cervice uterina, l’utilizzo del vaccino bivalente nelle donne di 25 anni (in concomitanza con la prima chiamata allo screening con pap test) determina in ogni realtà un importante effetto positivo aggiuntivo in termini di casi di cancro cervicale e relative morti prevenute, oltre a riflettersi in una riduzione delle lesioni precancerose e delle relative procedure diagnostiche e terapeutiche correlate. Il profilo di costo-efficacia di tale estensione di offerta è molto favorevole, collocandosi al di sotto del valore del prodotto interno lordo italiano per QALY guadagnato. Ciò significa che per le regioni italiane, aggiungere la coorte delle venticinquenni a quelle già obiettivo primario dei programmi di prevenzione vaccinale (dodicenni ed eventuale altra coorte in età adolescenziale) rappresenta un utilizzo razionale delle risorse disponibili. Il profilo favorevole di costo-efficacia è stato calcolato su elevate coperture, ma il dato su una teorica regione “Test” con 50% di copertura dimostra la persistenza di un profilo di costo-efficacia accettabile. Ciò giustificherebbe anche un intervento di comunicazione e informazione alla popolazione per consentire di raggiungere elevate coperture, garanzia di un intervento equo e non limitato alle sole donne già raggiunte dai programmi di prevenzione secondaria.

Le analisi regionali sono state condotte utilizzando i valori di efficacia vaccinale e della cross-protezione utilizzati nell’analisi nazionale, che sono inferiori rispetto agli ultimi dati di cui disponiamo. È pertanto verosimile che i risultati ottenuti in queste analisi siano una sottostima del reale impatto clinico ed economico del vaccino bivalente e che, alla luce dei nuovi dati di efficacia globale oggi disponibili, i benefici ottenibili possano essere superiori.

D'altro canto, una possibile limitazione del nostro studio è rappresentata dal fatto che solo una quota del 40% delle spese generate dai condilomi genitali è stata attribuita al settore pubblico, mentre il trattamento delle lesioni precancerose e cancerose è stato considerato appannaggio interamente della sanità pubblica. La variazione di tali percentuali potrebbe determinare uno spostamento relativo dei profili di costo-efficacia dei vaccini bivalente e quadrivalente, ma non impatta sul dato di costo-efficacia globale dei due vaccini, che rimangono in tutti i casi presidi il cui utilizzo in programmi di vaccinazione delle venticinquenni è pienamente giustificabile dal punto di vista dell'utilizzo razionale delle risorse.

In un momento di forte contrazione del budget sanitario, l'investimento in prevenzione appare come la scelta più ragionevole nella prospettiva di evitare nel medio termine lesioni precancerose e cancerose generatrici nel tempo di una rilevante spesa. La nostra analisi colloca l'estensione della vaccinazione contro l'HPV tra le misure che i decisori regionali dovrebbero mettere in campo per massimizzare la resa delle poche risorse disponibili. Peraltro, l'effetto di campagne di informazione che portino a elevate coperture nelle giovani donne potrebbe estendersi anche all'adesione all'invito allo screening, massimizzando così le opportunità di prevenzione di una delle più temibili patologie neoplastiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Zappa M. Evaluation of the impact of HPV vaccination. *Epidemiol Prev* 2007; 31: 81-5
2. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, et al. The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy. *Vaccine* 2010; 28: 3379-84; doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.080
3. La Torre G, Chiaradia G, Mannocci A, et al. Health Technology Assessment della vaccinazione anti HPV. *Ital J Public Health* 2007; 5 (Suppl 1): S1-S60
4. Cervarix®, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – 5 Dicembre 2012
5. Gardasil®, Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto – 19 Dicembre 2012
6. WHO. Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update. February 19, 2010. Disponibile all'indirizzo: http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/country_pdf/XWX.pdf?CFID=3711167&CFTOKEN=53154119 (ultimo accesso settembre 2012)
7. AIRT Working Group. Registri tumori in Italia: il rapporto 2009. *Epidemiol Prev* 2009; 1S: 66-7
8. ISTAT. Cause di morte. Anno 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www3.istat.it/dati/dataset/20090302_00/ (ultimo accesso settembre 2012)
9. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19: 1-5; doi: 10.1016/S1386-6532(00)00125-6
10. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, et al. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3316-22
11. Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192: 2099-107; doi: 10.1086/498164
12. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10: K1-K16; doi: 10.1016/j.vaccine.2008.05.064
13. de Sanjosé S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56; doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8
14. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1157-64; doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0812
15. Ministero della Sanità. Linee-guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia.

- Gazzetta Ufficiale* 1996 Jun 1; (127): Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto.spring?id=6167&articolo=2> (ultimo accesso settembre 2012)
16. Istituto Superiore di Sanità. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/passi/sorvRisultatiRegionale.asp> (ultimo accesso settembre 2012)
 17. Ministero della Salute. Intervento del Ministro della Salute Livia Turco alla conferenza stampa promossa dall'Osservatorio nazionale sulla salute della donna (ONDA). Roma, 24 gennaio 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/377/vaccino_HPv.pdf (ultimo accesso settembre 2012)
 18. Siti, FIMMG, FIMP. Calendario Vaccinale per la Vita 2012. Disponibile all'indirizzo <http://www.societaitalianai-giene.org/cms/images/docs/calendariovaccinale/2012/cvplv.pdf> (ultimo accesso ottobre 2012)
 19. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Campagna vaccinale contro l'Hpv: dati regionali al 31 dicembre 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/focus/hpv/aggiornamenti.asp> (ultimo accesso maggio 2012)
 20. The World Bank. World Development Indicators database. Gross domestic product 2009 & Population 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://databank.worldbank.org/Data/Views/VariableSelection/SelectVariables.aspx?source=World%20Development%20Indicators%20and%20Global%20Development%20Finance> (ultimo accesso settembre 2012)
 21. WHO. Cost-effectiveness thresholds. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html (ultimo accesso settembre 2012)
 22. Capri S, Gasparini R, Panatto D, et al. Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: The potential impact of different cross-protection profiles. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 514-21; doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.029
 23. Marocco A, Mannocci A, Capri S, et al. Cap 3: Analisi dei costi del ricorso alle risorse sanitarie per la prevenzione e il trattamento del carcinoma della cervice uterina. *Ital J Public Health* 2007; 4(2 Suppl1): 22-9
 24. Capri S, Bamfi F, Marocco A, et al. Impatto clinico ed economico della vaccinazione anti-HPV. *It J Public Health* 2007; 4 Suppl 1: S36-S54
 25. Merito M, LARGERON N, COHET C, et al. Treatment patterns and associated costs for genital warts in Italy. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3175-83; doi: 10.1185/03007990802485694
 26. Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al; Instituto Nacional de Cancerologia HPV Study Group. Incidence, duration and of Cervical Papillomavirus in a cohort of a Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190: 2077-87; doi: 10.1086/425907
 27. Insinga RP, Glass AG, Rush BB. The health care costs of cervical human papillomavirus-related disease. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 114-20; doi: 10.1016/j.ajog.2004.01.042
 28. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 731-8; doi: 10.1086/427557
 29. Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine* 2008; 26: 6258-65; doi: 10.1016/j.vaccine.2008.09.036
 30. La Torre G, de Waure C. Analisi della letteratura disponibile sugli aspetti farmaco-economici della vaccinazione contro HPV nelle donne giovani-adulte. *Giornale della vaccinazione* 2010; II (Suppl.): 12-5
 31. Jit M, Hong Choi Y, Edmunds JW. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337: 1-12
 32. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2008; 359: 821-31; doi: 10.1056/NEJMsa0707052
 33. Bonanni P, Bechini A, Tiscione E, et al. Il valore farmaco-economico della vaccinazione anti-HPV in fasce di popolazione aggiuntive alla coorte delle dodicenni. *Ital J Public Health* 2011; 8(Suppl. 1): S18-S22
 34. Panatto D, Amicizia D, Lugarini J, et al. Sexual behaviour in Ligurian (Northern Italy) adolescents and young people: suggestions for HPV vaccination policies. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 1: A6-A10; doi: 10.1016/j.vaccine.2008.10.057
 35. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al; HPV PATRICIA Study Group. 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: 89-99; doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8
 36. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an

- interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-70; doi: 10.1016/S0140-6736(07)60946-5
37. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al; HPV PATRICIA Study Group. 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: 301-14; doi: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4
 38. 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 Gynecol Pathol* 2007; 26: 441-6; doi: 10.1097/pgp.0b013e31805152ab
 39. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337: 76-84; doi: 10.1016/j.virol.2005.04.002
 40. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 100-10; doi: 10.1016/S1470-2045(11)70287-X
 41. Istat. Demografia in cifre. Disponibile all'indirizzo: <http://demo.istat.it/> (ultimo accesso settembre 2012)
 42. Cavallo MC, Cipriani F, Gerzeli S, et al. L'introduzione del vaccino anti-HPV bivalente adiuvato con AS04 nelle regioni italiane: impatto economico ed effetti sulla salute delle donne. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9 (Suppl. 1): 1-98
 43. Tjalma W, Paavonen J, Naud P, 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. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (Suppl 2): 1446
 44. Wheeler C. What have we learned about the cross-type protection of HPV vaccines? Abstracts of the Eurogin 2010 Congress, Monte Carlo, February 17-20, 2010: PS 3-3
 45. Skinner R, Apter D, Chow SN, et al. Cross-protective efficacy of Cervarix™ against oncogenic HPV beyond HPV 16/18. Abstract Book of the 25th Papillomavirus Conference. Malmö, Sweden, May 8-14, 2009: O-2.01
 46. Conferenza Stato-Regioni. Comunicato stampa: seduta della Conferenza Stato-Regioni del 20 dicembre 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016687_COMUNICATO%20STAMPA%20CSR%2020%20dic%2007.pdf (ultimo accesso settembre 2012)
 47. Giorgi Rossi P, Ricciardi A, Cohet C, et al. Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. *BMC Public Health* 2009; 9: 71; doi: 10.1186/1471-2458-9-71
 48. Bamfi F, Marocco A, Capri S, et al. Epidemiologia e costi dei condilomi ano-genitali in Italia: revisione delle evidenze disponibili. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9: 183-9
 49. Ricciardi A, Llargeron N, Giorgi Rossi P, et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy. *Tumori* 2009; 95: 146-52
 50. Thiry N, Beutels P, Tancredi F, et al. An economic evaluation of varicella vaccination in Italian adolescents. *Vaccine* 2004; 22: 3546-62; doi: 10.1016/j.vaccine.2004.03.043