

L'introduzione del vaccino anti-HPV bivalente adiuvato con AS04 nelle regioni italiane: impatto economico ed effetti sulla salute delle donne



Maria Caterina Cavallo⁽¹⁾, Filippo Cipriani⁽²⁾, Simone Gerzeli⁽³⁾, Nadia Demarteau⁽⁴⁾, Alessia Marocco⁽²⁾, Francesco Bamfi⁽²⁾

ABSTRACT

Introduction: the impact of cervical cancer prevention, in particular through HPV female vaccination, has been published for many countries at the national level. However, to our knowledge no attempt has been made to address the impact at a regional level. Since the Italian health reforms of the early 1990s, introducing “managerialism”, decentralization and quasi-market mechanisms, regional authorities have consequently been experimenting with different organizational and funding models to achieve an acceptable combination of equity, efficiency, freedom of choice and cost-containment.

Methods: a Markov model, previously described and successfully adapted to the national scenario [La Torre, 2007], has been used to explore the impact of preventive cervical cancer vaccination with Cervarix™ at a regional level in Italy. 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. We performed for each Italian region a cost-effectiveness analysis combined with a regional budget impact analysis. The regional analyses compared HPV vaccination, both of a single female cohort (12 years old) and a multiple female cohort (12+16 years old), plus screening to screening only.

Results: 21 regional reports were produced presenting regional results on screening coverage, treatments costs, ICER and ICUR, net cost per subject vaccinated etc.

Conclusions: national and regional analyses have two different aims: the former wants to address national regulatory agencies and needs to be representative of the national population whereas the latter deals with the real budget-holders, accountable in the eyes of patients. Furthermore 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.

Keywords: Italian regions, HPV vaccination, economic & clinical impact

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9 (Suppl. 1): 3-10

PREMESSA

L'oggetto dell'analisi

Cervarix™, vaccino bivalente contro i tipi HPV 16 e 18 adiuvato con AS04, è stato approvato in tutti i paesi d'Europa per la prevenzione della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina di grado elevato (CIN di grado II e III) e del cancro della cervice uterina (CCU) dovuto al virus HPV, genotipi 16 e 18 [1].

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia in donne di età tra i 15 e 25 anni in seguito alla vaccinazione con Cervarix™ e sull'immunogenicità del vaccino in bambine e donne di età compresa tra i 10 e i 25 anni.

L'obiettivo della vaccinazione è la prevenzione del cancro e delle forme precancerose legate agli oncogeni maggiormente prevalenti: i ceppi 16 e 18 sono responsabili di circa il 70 per cento dei tumori in Europa [2]. Inoltre, il vaccino ha dimostrato anche un effetto di protezione crociata contro i ceppi 45 e 31 [3,4]. I ceppi HPV 16, 18 e 45 insieme sono responsabili in Europa di oltre otto casi di tumore su dieci [2].

Dal gennaio 2007 in Italia la vaccinazione anti HPV è raccomandata dal SSN e come tale gratuita per le bambine nel dodicesimo anno di vita (dal compimento degli 11 anni fino al compimento dei 12 anni), erogata attraverso strutture pubbliche del Servizio Sanitario Na-

⁽¹⁾ Università Bocconi, Milano

⁽²⁾ GlaxoSmithKline Spa, Verona

⁽³⁾ Dipartimento di Statistica ed Economia Applicata L. Lenti, Università di Pavia

⁽⁴⁾ GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre (Belgio)

zionale, caratterizzate da diversità dei modelli organizzativi a livello regionale e locale [5]. La vaccinazione anti HPV si affianca al già esistente programma di screening tramite Pap test (prevenzione secondaria), implementato con successo in molte regioni italiane.

A fronte delle evidenze di efficacia di Cervarix™ sviluppate nella letteratura medica, non sono ancora state del tutto approfondite le implicazioni economiche e finanziarie della sua introduzione a livello regionale e locale in Italia.

Le logiche e gli strumenti per valutare da un punto di vista economico, oltre che clinico, l'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria in un determinato contesto, sono oggi ampiamente conosciute e consolidate. In questo lavoro abbiamo utilizzato questi mezzi per la valutazione economica di Cervarix™ nelle singole regioni italiane consentendo di dare risposta ad alcuni interrogativi che interessano tutti coloro che sono chiamati a decidere sull'attivazione dei programmi vaccinali e a garantirne la sostenibilità economica a livello regionale e locale. Quanti casi di carcinoma della cervice uterina possono essere prevenuti grazie a Cervarix™? Quante lesioni di alto grado consente di evitare? Quanti anni di vita consente di salvare? E quanti anni in perfetta salute? Non da ultimo, garantire questi benefici ad una specifica popolazione quali costi aggiuntivi richiede al decisore pubblico che sostiene la campagna vaccinale con Cervarix™?

Le valutazioni economiche

Le analisi di valutazione economica hanno l'obiettivo di confrontare i costi e i benefici di diversi programmi sanitari per fornire al decisore pubblico dati quantitativi, oggettivi su cui basare – insieme ad altre variabili di tipo non economico – le decisioni di allocazione delle risorse economiche.

Le analisi di valutazione economica identificano, misurano e valutano i costi e le conseguenze di alternative diverse messe a confronto (ad es. “screening e vaccinazione” *versus* “solo screening”). Le valutazioni economiche complete confrontano due o più programmi sanitari alternativi mettendo in relazione i costi di ogni alternativa ai rispettivi effetti sulla salute dei pazienti (nel caso in esame, costi ed efficacia del programma vaccinale aggiunto allo screening *versus* costi ed efficacia dell'alternativa “solo screening”).

Nell'analisi *costo-efficacia* (ACE) gli effetti sulla salute (efficacia del programma) sono misurati in unità fisiche (es. anni di vita salvati grazie all'introduzione del vaccino).

Nell'analisi *costo-utilità* gli effetti sulla salute (efficacia del programma) sono misurati in QALY (*Quality Adjusted Life Years*), una misura che riassume, accanto agli anni di vita

salvati grazie al programma sanitario, la qualità della vita ad essi associata. Sia l'analisi costo-efficacia che la più sofisticata analisi costo-utilità, esprimono il risultato del confronto tra le alternative in termini di “costo per unità di efficacia”: il costo incrementale che è necessario sostenere per garantire alla popolazione un'unità aggiuntiva dei benefici offerti dal programma oggetto d'analisi. In sostanza, se la scelta di vaccinare rispetto all'alternativa di non farlo è più costosa ma anche più efficace in termini di anni di vita salvati, il rapporto incrementale indica quale costo aggiuntivo il decisore deve prevedere per ogni anno di vita salvato grazie al vaccino.

L'efficacia di un programma sanitario si riferisce alla capacità dello stesso di produrre salute. Nel caso dell'ACE, dovendo effettuare un confronto tra due o più programmi, l'indicatore di efficacia per i programmi considerati deve essere lo stesso, (ad esempio, numero di anni di vita guadagnati). L'utilizzo dell'unità di misura fisica ha reso l'ACE la tecnica più diffusa tra i decisori pubblici e la comunità scientifica in generale, principalmente perché i clinici, gli amministratori e i manager della sanità sono abituati a valutare i programmi sanitari sulla base dell'impatto che essi hanno sulla salute dei pazienti misurata in termini fisici, perché questo è il linguaggio comunemente utilizzato anche dagli studi clinici.

Le analisi di valutazione economica possono essere condotte da diverse prospettive, fattore che influenza i costi che devono essere presi in considerazione nello studio. Se è condotta nella prospettiva del SSN, ad esempio, saranno inclusi tutti i costi sanitari direttamente a carico del SSN; se la prospettiva è quella della società nel suo complesso, occorrerà includere anche i costi a carico delle famiglie.

Se la prospettiva è quella del SSN o del SSR, un ulteriore elemento conoscitivo utile per orientare la scelta del decisore pubblico e supportarlo nella programmazione delle attività legate all'implementazione del programma, viene dalla *analisi di impatto sul budget*. Essa ha l'obiettivo di trasferire i risultati nella realtà delle aziende sanitarie e/o delle regioni al fine di valutare la sostenibilità finanziaria dell'investimento a breve termine. Questo significa ad esempio fare delle proiezioni sul numero di pazienti a cui la nuova tecnologia potrebbe essere offerta, sulle modalità operative di produzione/erogazione della tecnologia e di come queste influenzino la struttura organizzativa corrente delle aziende sanitarie.

Infine, è utile sottolineare che le analisi di valutazione economica non rappresentano la soluzione al problema della scarsità delle risorse in sanità e che sarà sempre compito del decisore pubblico definire l'importanza da attribuire all'aspetto economico di una scelta che rimane sempre il frutto di un processo politico.

Introduzione all'uso dei modelli per la valutazione di una tecnologia medica

La valutazione di eventi complessi quali l'insorgere e la progressione di una patologia oppure l'adozione di un nuovo intervento terapeutico necessita di un approccio razionale, rigoroso e, soprattutto, riproducibile.

Per eventi semplici e di breve durata è possibile pensare di realizzare studi ad hoc, tuttavia nel caso di eventi complessi occorre ricorrere ad altri strumenti. In questo caso, infatti, per sviluppare l'analisi si ricorre ad una simulazione (modello), unico strumento disponibile per la valutazione preventiva dell'introduzione di una nuova tecnologia in attesa dei dati a lungo termine provenienti sia dagli studi clinici registrativi sia dagli studi osservazionali sulla popolazione. La non conoscenza dei modelli spesso genera una certa diffidenza tra i non addetti ai lavori, limitandone il potenziale utilizzo e, quindi, il potenziale beneficio.

In sanità i modelli combinano i dati resi disponibili dalle evidenze di studi clinici, epidemiologici, di qualità della vita e da studi di costo associati alla patologia oggetto dell'analisi, per proiettare nel lungo periodo gli effetti in termini di benefici e di costi che, necessariamente derivano da studi con periodi di osservazione più brevi. Ad esempio, se lo studio clinico che attesta l'efficacia di Cervarix™ ha avuto un periodo di osservazione di 3 anni, attraverso il modello è possibile prevedere lo svolgersi degli eventi e degli effetti del vaccino nei 20 anni successivi o lungo l'intera vita attesa delle donne coinvolte nel programma vaccinale, secondo la prospettiva di interesse (SSR piuttosto che SSN). I risultati di queste analisi consentono di confrontare gli effetti delle diverse strategie di gestione della patologia e informano sugli esiti ottenibili al fine di fornire un supporto informativo alle decisioni sulle priorità di allocazione delle risorse. Esistono diverse tipologie di modelli e la scelta di utilizzarne una piuttosto che un'altra non è affatto aleatoria ma dipende dalla natura della patologia e dalle esigenze di chi lo utilizza.

IL MODELLO PER L'IMPATTO DELLA VACCINAZIONE ANTI HPV

Struttura del modello

Il modello impiegato per la valutazione economica di Cervarix™ si basa su altri modelli in precedenza validati e pubblicati, in grado di descrivere la storia naturale della malattia. Questi modelli dimostrano come la vaccinazione anti HPV, in aggiunta ai programmi di screening, comporta tanto una riduzione significativa del rischio di contrarre il cervicocarcinoma, quanto una riduzione dei risultati anormali del pap test [6,7].

Il modello è stato adattato alla situazione italiana da uno studio recente e ora ripreso in

questo studio in modo da cogliere le specificità dei singoli contesti regionali del Paese, secondo la prospettiva del decisore regionale [8].

Nel dettaglio, si tratta di un modello di coorte con una struttura di tipo markoviano, in grado di simulare nelle donne la storia naturale dell'infezione da HPV e lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina. Sono identificati una serie di stati di salute all'interno dei quali si distribuiscono i soggetti della popolazione in studio (coorte). Il processo di simulazione del modello prevede che a cadenze temporali di un anno (cicli) lo stato di salute e i costi ad esso associati dei soggetti della coorte iniziale possano cambiare. Pertanto ogni soggetto ha la possibilità di muoversi da uno stato di salute all'altro o di rimanere nello stesso, secondo probabilità predeterminate. Da studi di letteratura è stato possibile ricavare le probabilità di transizione (o regressione) da uno stato di salute all'altro, indispensabili per la modellizzazione [8]. Alcune transizioni non sono permesse dal momento che la probabilità collegata all'evento è considerata nulla o trascurabile (ad esempio guarigione spontanea del tumore alla cervice). Il modello considera un periodo massimo di 95 anni (orizzonte temporale) al fine di simulare tutta la vita dei soggetti della coorte.

Ad ogni stato di salute viene attribuito un indice sintetico della qualità di vita e il valore di costo generato dal trattamento di tutti gli eventi

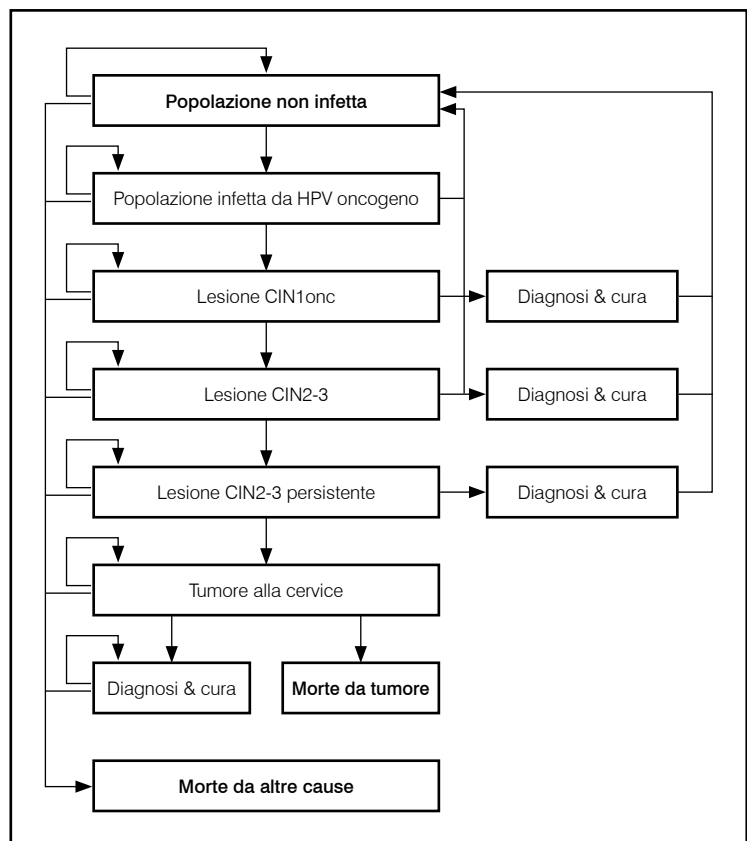


Figura 1
Stati di salute e transizioni del modello di Markov

che si presentano in quello stato di salute. Per esempio, allo stato di salute "lesioni precancerose" sarà associato il costo per il trattamento delle lesioni (visite ambulatoriali, esami diagnostico-strumentali, farmaci, ricoveri, ecc.).

Schematicamente la struttura del modello può essere suddivisa in 5 principali stati di salute in cui una donna può venirsi a trovare nell'arco della vita: non infezione, infezione da HPV, lesioni CIN (1, 2 e 3), cancro della cervice e morte per tumore della cervice (Figura 1). Il ricorso alla prevenzione tramite pap test è preso in considerazione nel modello e permette una diagnosi e cura precoce delle lesioni.

Nel modello sono stati inseriti i dati demografici italiani, informazioni sul ricorso allo screening e sulla qualità dei test utilizzati, informazioni epidemiologiche nazionali relative alla patologia, come la prevalenza di infezione da HPV nelle donne, la prevalenza di lesioni CIN, l'incidenza del carcinoma della cervice e la sopravvivenza a 5 anni [8].

Per un approfondimento degli aspetti tecnici del modello si veda l'Appendice in coda alla pubblicazione.

La validità del modello è stata testata nella fase di "calibrazione" in cui è stata documentata la sua capacità di predire correttamente l'epidemiologia della malattia in Italia nel caso della sola offerta di screening, prassi attuale di prevenzione secondaria [8].

L'efficacia del vaccino

I dati di efficacia vengono descritti in maniera esaustiva nella monografia di prodotto e vengono qui di seguito brevemente riassunti [1].

L'efficacia di Cervarix™ è stata verificata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, di fase II e III che hanno interessato un totale di 19.778 donne di età dai 15 ai 25 anni [3,4,9].

Lo studio di fase II e il seguente studio di follow-up [3,9], che attualmente ha raggiunto i 6,4 anni [10], hanno considerato una popolazione "naive", cioè non HPV infetta. I risultati mostrano la persistenza dell'efficacia di Cervarix™ a distanza di 6,4 anni dall'immunizzazione, con 100% di efficacia contro le infezioni persistenti e le neoplasie intraepiteliali (da CIN1 e CIN2 in poi).

I risultati dell'*interim analysis* dello studio di fase III [4], condotto in una popolazione parzialmente già esposta all'HPV, confermano l'efficacia del 100% nei confronti delle lesioni CIN2+ da HPV-16/18 (tipi inclusi nel vaccino).

Uno studio d'immunogenicità in ragazze più giovani (10-14 anni) vaccinate con Cervarix™ ha dimostrato un mese dopo l'intero ciclo della vaccinazione una sieroconversione del 100% contro i genotipi HPV-16 e 18, con titoli anticorpali mediamente doppi rispetto a quanto misurato nel gruppo di confronto con ragazze e donne di 15-25 anni [11].

In entrambi gli studi clinici è stata osservata un'efficacia protettiva del vaccino oltre i tipi 16 e 18, in particolare nei confronti dei tipi 31 e 45 [3,4]. In particolare, nello studio di fase III l'efficacia del vaccino contro le infezioni persistenti a 12 mesi per tutti i tipi oncogeni di HPV oltre i tipi 16 e 18 è stata del 27,1%; occorre precisare che nella maggioranza dei casi l'insorgenza dell'infezione si era però verificata prima del completamento del ciclo di vaccinazione.

Le principali evidenze di efficacia vaccinale incluse nel modello sono riportate in Tabella I. Tali valori non variano al variare del contesto regionale.

La copertura dello screening (pap test)

Il ricorso allo screening, tramite pap test, rappresenta una delle variabili prese in considerazione nel modello e a cui i risultati sono più sensibili. È, infatti, evidente che tale strategia risulta efficace per prevenire i tumori della cervice e pertanto nelle regioni dove essa risulta più diffusa i benefici dell'introduzione della vaccinazione con Cervarix™ potrebbero risultare più contenuti. Le regioni italiane presentano un'ampia variabilità, soprattutto tra Nord e Sud, con un range compreso tra un massimo dell'84% e un minimo del 36% di donne che si sottopongono regolarmente a screening (sia condotto all'interno dei programmi pubblici che privatamente).

Una ricerca delle fonti disponibili relative al ricorso allo screening su base regionale ha evidenziato due studi, relativamente recenti: lo studio Passi 2005-06 ("Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia") [12] e l'indagine multiscopo ISTAT 2004-05 [13].

Benché il razionale dei due studi sia diverso, entrambi contengono stime regionali per quanto riguarda il ricorso al pap test con il dettaglio di interesse. Da un confronto tra i due studi, sono emersi principalmente quattro elementi che hanno orientato la scelta della fonte informativa:

- lo studio Passi non ha raccolto i dati di alcune regioni (Molise e Valle d'Aosta), mentre lo studio ISTAT copre tutte le regioni;
- lo studio Passi è stato condotto direttamente dalle singole ASL della regione, che vi

	Efficacia	Riduzione nel tempo dell'immunità (Waning)
HPV 16/18	95,9%*	Nessuna
HPV oncogeni oltre HPV 16/18	27,1%**	Nessuna

Tabella I

Valori di efficacia del vaccino

* Harper et al, 2006 [3]: efficacia sulle infezioni persistenti a 12 mesi a 5,5 anni di follow-up nella popolazione *naive*

** Paavonen et al, 2007 [4]: efficacia sulle infezioni persistenti a 12 mesi in soggetti non completamente vaccinati

hanno partecipato su base volontaria; pertanto alcune regioni non sono rappresentate in modo completo nell'analisi;

- la tecnica di campionamento utilizzata dall'ISTAT (campionamento multistadio comuni/famiglie, anziché campionamento singolo all'interno delle ASL partecipanti allo studio Passi) riduce potenzialmente il rischio di un possibile *bias* di selezione;
- la multiscopo ISTAT ha raccolto le informazioni mediante interviste dirette (tecnica PAPI) mentre lo studio Passi ha utilizzato un'intervista telefonica esponendosi maggiormente al rischio di mancata comprensione della domanda, con conseguente risposta inesatta, da parte dell'intervistato.

Sulla base di tali considerazioni si è quindi reputato che la metodologia dell'indagine multiscopo ISTAT sia maggiormente rispondente agli scopi del presente lavoro.

I costi

I costi generati dalle due alternative considerate dal modello ("screening e vaccinazione" *versus* "solo screening") e associati agli stati di salute sono l'espressione monetaria delle risorse sanitarie direttamente imputabili alle prestazioni erogate in ogni stato di salute a fini di prevenzione, diagnosi e trattamento.

La prospettiva regionale dell'analisi ha necessariamente condizionato la scelta del metodo con cui valorizzare le singole prestazioni sanitarie. Infatti, per quanto il SSN stia vivendo una fase di intenso confronto interregionale nell'ambito della ridefinizione del Sistema Informativo Sanitario (SIS) e della gestione della mobilità interregionale, è evidente una spinta alla progressiva differenziazione dei sistemi regionali di remunerazione delle prestazioni sanitarie (e delle tariffe ad esse correlate).

Questo fenomeno è attribuibile, da una parte, al processo di regionalizzazione e al conseguente uso del sistema di finanziamento come strumento di orientamento delle aziende in coerenza con gli obiettivi strategici e l'architettura istituzionale dei SSR, dall'altra, al mancato aggiornamento e manutenzione del sistema tariffario definito a livello centrale e di fatto non modificato dal 1996/97.

L'attuale normativa nazionale in materia di tariffe per prestazioni di ricovero e ambulatoriali risale alla seconda metà degli anni Novanta. Nello specifico, le ultime tariffe nazionali per le prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti erogate in regime di ricovero ordinario e diurno risalgono al 1997 (D.M. 30 giugno 1997, che aggiornò il D.M. 14 dicembre 1994, n. 169). Alcuni aggiornamenti tariffari, per quelle prestazioni di assistenza ospedaliera la cui remunerazione è ritenuta non più idonea, sono successivamente forniti dal D.M. 12 settembre

2006, "Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie" [14], con cui si procede, ai sensi dell'articolo 1 comma 170 della legge 30 dicembre 2004, n.311, al primo aggiornamento delle tariffe massime di riferimento per la remunerazione delle prestazioni e delle funzioni assistenziali con oneri a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Il nomenclatore tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (compresa la diagnostica strumentale e di laboratorio) è datato 1996 (D.M. 22/1996).

A oggi, con riferimento alle prestazioni di ricovero le regioni possono [15]:

- adottare le tariffe indicate dal Ministero della Salute, semmai modificate (in eccesso o in difetto) di specifiche percentuali eventualmente differenziate in base al tipo di ricovero/struttura erogatrice;
- definire le proprie tariffe regionali, mantenendo i pesi nazionali e variando unicamente il valore per punto DRG e da questi ricostruire i valori tariffari di tutti gli altri DRG (c.d. sistema dei pesi);
- definire le proprie tariffe regionali sulla base di analisi di costo svolte sulle strutture del proprio territorio di riferimento, ovvero attraverso la stima dei costi standard di produzione di un panel di ospedali.

Gli aggiornamenti tariffari attuati negli ultimi anni interessano le medesime prestazioni, con qualche variazione marginale a seconda del contesto regionale.

In generale rispetto alla determinazione delle tariffe otto regioni hanno definito un proprio sistema tariffario regionale: due hanno adottato il sistema dei pesi (Piemonte e Sicilia) e sei il metodo analitico (Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio e Umbria). Le restanti tredici regioni hanno basato il proprio tariffario sul D.M. Sanità 178/1997, con variazioni percentuali in aumento o in diminuzione secondo i contesti regionali. Va anche sottolineato come quasi tutte le regioni, al fine di tenere conto dell'inflazione e degli adeguamenti contrattuali, modificano sistematicamente il tariffario: più della metà delle regioni (14 su 21) ha approvato delibere di aggiornamento nel corso degli ultimi due anni.

Ai fini di questa analisi i tariffari in vigore in regione al momento della conduzione dello studio, comprensivi dei relativi aggiornamenti, hanno costituito la fonte dei valori unitari con cui attribuire alle singole prestazioni il valore monetario riconosciuto dalla regione alle strutture erogatrici sul territorio.

Le prestazioni considerate

Le prestazioni considerate e monetizzate nei diversi stati di salute che compongono il percorso preventivo e diagnostico terapeutico

nelle alternative contemplate nel modello sono state:

- screening;
- trattamento delle lesioni CIN (primo anno e anni successivi);
- trattamento del cervicocarcinoma;
- costo del vaccino.

Il volume di prestazioni erogate in regione per lo screening è stato desunto dall'indagine multiscopo ISTAT citata in precedenza [13]. La fonte informativa relativa al consumo di risorse sanitarie per il trattamento delle lesioni precancerose è rappresentata dai rapporti dell'Osservatorio Nazionale Screening, che riportano i tipi di trattamento attuati, all'interno di alcuni programmi regionali di screening, per tipo di anomalia cervicale [16].

In assenza di dati di letteratura disponibili sulle prestazioni associate al trattamento del cervicocarcinoma, il percorso diagnostico terapeutico standard è stato ricostruito con l'aiuto di un opinion leader, basandosi sulle linee guida internazionali ad oggi in uso in Italia [17].

Le prestazioni associate ad ogni stato di salute, monetizzate attraverso le tariffe riconosciute dalla regione a ciascuna prestazione, costituiscono il valore economico complessivo a carico della regione per ogni donna che riceva le cure necessarie in quello specifico stato di salute.

Il rapporto costo-efficacia di Cervarix™

Il nuovo rapporto dell'Ecdc (*European Centre for Disease Prevention and Control*), dal titolo *Guidance for the Introduction of Hpv Vaccines in EU Countries*, definisce il vaccino contro il Papilloma virus umano un'efficace strategia preventiva del cancro della cervice uterina, il secondo più diffuso fra le donne europee tra i 15 e i 44 anni dopo quello al seno. Il rapporto, realizzato da un comitato scientifico di esperti indipendenti coordinati dall'Ecdc, getta le basi scientifiche per l'introduzione del vaccino Hpv, in modo da aiutare gli Stati europei nella definizione delle rispettive politiche vaccinali. Fra i destinatari privilegiati del rapporto ci sono i responsabili dei programmi vaccinali nazionali, i decisori a livello europeo, i Ministri della Salute e gli esperti coinvolti nel processo decisionale [18].

Nel definire l'impossibilità di effettuare una valutazione economica complessiva dell'introduzione del vaccino nel mondo, che prescinde dalle specificità dei singoli Paesi membri, il rapporto raccomanda la promozione di studi in grado di documentarne anche le implicazioni economiche nei diversi contesti geo-politici attraverso lo sviluppo di modelli d'analisi "ad hoc": in un contesto di risorse limitate (sulle quali il livello di responsabilità è stato fortemente decentrato) si pone il problema di

trovare un difficile equilibrio tra riconoscimento, anche finanziario, dell'innovazione (quale Cervarix™ rappresenta) e obiettivi di contenimento della spesa e allocazione razionale delle risorse.

Il vaccino sembra presentare, a seguito delle prime evidenze, un rapporto di costo-efficacia favorevole, compreso all'interno di quello che, a livello internazionale, è considerata una soglia di accettabilità da cui consegue una razionalità economica nell'ammissibilità al finanziamento con risorse pubbliche.

Il modello sviluppato con riferimento al contesto italiano, declinato rispetto alle specificità delle singole regioni, e qui di seguito presentato, di fatto conferma l'accettabilità del rapporto di costo-efficacia di Cervarix™ nel nostro Paese. In altre parole, il costo aggiuntivo che è necessario sostenere per garantire, grazie alla vaccinazione, un'unità di beneficio aggiuntiva (anno di vita speso in perfetta salute (QALY)) è in linea con il costo aggiuntivo imputabile a molti altri interventi terapeutici in uso nelle economie avanzate ed è al di sotto dei valori soglia generalmente indicati in letteratura come "limiti virtuali" al finanziamento (50.000 euro/QALY) [19].

Scelta della coorte

Le precedenti analisi, effettuate con dati nazionali, hanno evidenziato come la vaccinazione anti-HPV con Cervarix™, associata allo screening, sia costo-efficace nelle donne fino a 33 anni [8] nonostante l'approvazione sia attualmente limitata fino ai 25 anni di età [1]. È quindi ipotizzabile che nell'ambito delle differenti regioni italiane si assisterà ad una differenziazione dell'offerta, specialmente nei casi in cui l'attuale copertura di screening risulti non ottimale e qualora si vogliano anticipare nel tempo i benefici della vaccinazione. Non da ultimo, l'estensione dell'offerta ad altre coorti non può che rispondere anche ad una necessità di tipo etico, dal momento che non vi sono i presupposti per escludere a priori le coorti per cui è documentato un favorevole rapporto di costo-efficacia. Per questa ragione, si è deciso di presentare, oltre alla singola coorte di 12enni, anche il caso di una doppia coorte, a titolo di esempio, 12enni + 16enni, come suggerito da una nota presente sul portale della Società italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI)¹ [20].

¹ La posizione della SItI sulle vaccinazioni recita: "La vaccinazione contro il carcinoma della cervice uterina è offerta attivamente a tutte le dodicenni nel 2008. A partire dal 2009 sarebbe opportuno aggiungere almeno una nuova coorte di donne. Considerato che le adolescenti sono quelle che possono trarre il massimo giovamento dalla vaccinazione, La SItI raccomanda di aggiungere almeno le giovani donne di età compresa tra 15 e 16 anni, 15 anni compiuti."

Analisi di impatto sul budget

L'analisi economica può essere completata con un'analisi finanziaria definita come *analisi di impatto sul budget*. Quest'ultima ha lo scopo di tradurre i risultati delle analisi economiche (rapporto incrementale costo-efficacia, costo-utilità) in termini di flussi finanziari che il sistema sanitario, nazionale o regionale, dovrà prevedere di erogare per garantire l'implementazione del programma sul territorio di riferimento e la popolazione ad esso afferente. L'analisi finanziaria è in grado di mettere in luce, inoltre, la quota di tale importo che, nel tempo, verrà restituita grazie ai minori flussi finanziari in uscita garantiti dai benefici del programma: ad esempio, minore finanziamento dei ricoveri grazie al ridotto numero di casi di cancro della cervice.

Precisazioni conclusive

Occorre sottolineare che esiste una possibile sottostima sia per i benefici clinici che per il ritorno sull'investimento iniziale dal momento che il modello utilizza volutamente un approccio "conservativo", come evidenziato dalle principali assunzioni su cui si basa:

- fino all'inizio della campagna di screening (25 anni), si assume che non vengano diagnosticate nella popolazione anomalie citologiche (quelle che si presentano sono per la maggior parte transienti) e quindi

il modello non le prende in considerazione;

- il modello non include gli effetti positivi della vaccinazione sulla dinamica dell'infezione e sulla trasmissione di questa all'interno della popolazione ("immunità di gregge");
- solo il 37% delle lesioni CIN1 vengono considerate come sottoposte a trattamento [16];
- le ultime evidenze scientifiche sembrano suggerire una più alta prevalenza di infezioni da HPV in Italia rispetto a quanto finora osservato, soprattutto nelle fasce di età più giovani (15-25 anni) [21].

Occorre infine precisare che la vaccinazione anti-HPV (strumento di prevenzione primaria) non va intesa come alternativa in sostituzione alla prassi di screening tramite pap test (strumento di prevenzione secondaria) bensì come un intervento aggiuntivo e complementare [22]. A tal proposito, l'offerta di vaccinazione è stata sempre intesa in associazione all'offerta attuale di screening (ogni 3 anni).

LE SCHEDE REGIONALI

I dati utilizzati nelle singole analisi regionali e i risultati prodotti sono riportati nelle specifiche 21 schede regionali, che fanno sempre riferimento a questa sezione per quanto riguarda i metodi dell'analisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervarix™, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27
3. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins 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: 1247-55
4. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, 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
5. Consiglio Superiore di Sanità, sessione XLVI, sezioni congiunte II e III, seduta 11 Gennaio 2007
6. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604-15
7. Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco EL, Jenkins D, Gallivan S, et al. Estimating the long-term prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *Br J Cancer* 2007; 96: 143-50
8. La Torre G, Chiaradia G, Mannocci A, de Waure C, Ricciardi W, Capri S, et al. Health Technology Assessment della vaccinazione anti HPV. *Italian Journal of Public Health* 2007; 5 (Suppl 1): S1-60

9. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, 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
10. Late-breaking abstracts presented for the Thirty-Ninth Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 158-9
11. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al; HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564-71
12. Studio Passi (Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia). Disponibile online www.epicentro.iss.it/passi
13. Indagine Multiscopo ISTAT 2004-2005. Disponibile online http://www.istat.it/dati/dataset/20080131_00/
14. Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie. *Gazzetta Ufficiale* n. 289 del 13 dicembre 2006
15. Anessi Pessina E, Cantù E (a cura di). Rapporto OASI 2006. L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Milano: Egea, 2006
16. Quarto, Quinto e Sesto Rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening. Disponibile online www.osservatorionazionalecreening.it
17. Gestione della paziente con pap test anormale. Linee Guida Edizione 2006 a cura della Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. *La Colposcopia in Italia*. Anno XXI, N.1, Dicembre 2006
18. Guidance for the Introduction of Hpv Vaccines in EU Countries. Disponibile online http://ecdc.europa.eu/pdf/HPV_report.pdf
19. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004; 7: 518-28
20. Posizione della SITf sulle vaccinazioni. Disponibile online <http://www.sitinazionale.com/cont/2300art/0806/2300/13562all1.pdf> (ultima consultazione 30 luglio 2008)
21. Perino A, Ammatuna P. Risultati dello studio di prevalenza HPV Regione Sicilia. Presentazione orale al Congresso nazionale GISCI (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma) 2007
22. Bonati M. Il Pap-test? Certamente! La vaccinazione anti-HPV? Sì, eventualmente. *Medico e Bambino* 2008; 27:251-253