

Decision Analysis

**Analisi Decisionale
concernente una
strategia vaccinale
multicoorte**

- Il Servizio Sanitario Nazionale si basa su principi di equità e parità di accesso dei cittadini alle prestazioni erogate per la cura e la tutela del loro stato di salute.
- I fondi destinati alla sanità sono inderogabilmente limitate da vincoli di budget. L'impiego del vaccino quadrivalente anti-HPV su larga scala (in tutte le ragazze/donne nelle quali il vaccino è indicato) richiederebbe l'allocazione di un ingente quantitativo di risorse finanziarie.
- La cost-effectiveness del vaccino quadrivalente è stata già dimostrata in numerosi studi. Tuttavia, in queste valutazioni modellistiche è stata generalmente considerata una sola coorte di ragazze (talvolta ragazzi), vaccinate in età differenti, a cui poteva aggiungersi un eventuale coorte di catch-up. Un'analisi economica che si concentrasse specificamente su un approccio multicoorte non era ancora stata eseguita.



- L'obiettivo di questo studio era ovviamente quello di colmare il gap, valutando se una strategia vaccinale multicoorte potesse fornire qualche vantaggio economico e/o pratico nella prospettiva del provider: il Servizio Sanitario Nazionale.
- È stato sviluppato un modello computerizzato, parzialmente dinamico, capace di simulare le probabilità di evoluzione tra differenti stati di malattia. Il modello di Markov è stato costruito sulla base di dati relativi a definite probabilità di transizione che risultavano essere funzione delle caratteristiche demografiche della popolazione e delle caratteristiche tempo-dipendenti dell'infezione da HPV.
- Analisi di cost-consequence

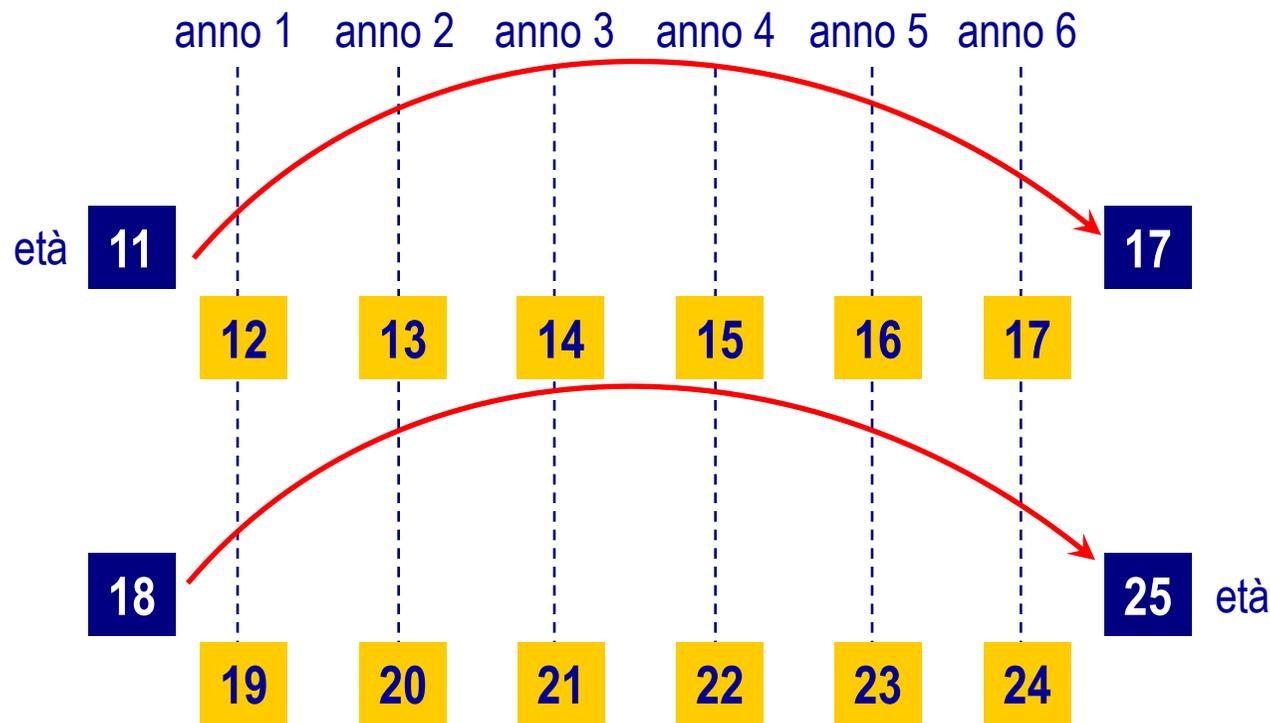


Parametri considerati	Assunti
Numero delle coorti	4
Età delle coorti	11, 12, 18, 25 anni
Copertura vaccinale	70-80% (IC95%: 60-90)
Immunizzazione	90% (IC95%: 80-100)
Efficacia clinica	90% (IC95%: 85-100)
Dosi somministrate secondo lo scheduling 0, 2, 6 mesi	3
Durata della protezione vaccinale	Lifetime
Booster	Non richiesto
Costo del programma vaccinale	Euro 312



Strategia vaccinale

La vaccinazione delle adolescenti di 11 anni è stata assunta come strategia vaccinale di riferimento. Quindi, sono state considerate le seguenti alternative:
la simultanea vaccinazione di 2 coorti (11 e 25 anni, 11 e 18 anni);
la simultanea vaccinazione di 3 coorti (11, 18 e 25 anni);
la simultanea vaccinazione di 4 coorti (11, 12, 18 e 25 anni).



Approccio multicoorte

- Un approccio multicoorte costituisce il punto di **equilibrio tra la necessità di raggiungere rapidamente l'obiettivo** di riduzione dei casi di cancro (incluse le lesioni precancerose) e l'impellenza strategica di **migliorare l'efficienza di allocazione delle risorse** disponibili in sanità (contenimento razionale della domanda e compatibilità della spesa).
- Nel controllo della domanda di salute sarebbe opportuno **garantire un accesso razionale, etico ed efficiente**, a quelle classi di età che risultano rilevanti anche per ciò che concerne la storia naturale della malattia (elevata risposta immunitaria, picco di infezione, sinergia con programma di screening).
- La **modularità** dell'approccio per coorti permetterebbe ad una **quota adeguata della popolazione di essere protetta in un periodo di 6-7 anni**, secondo uno schema logico e progressivo.
- A partire dal 6°-7° anno, la vaccinazione sarebbe limitata ad **una sola coorte** (i.e. 11 anni)

Obiettivi epidemiologici, etici ed economici dell'approccio multicoorte

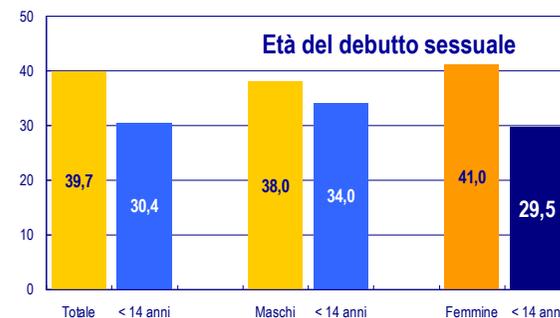
■ Adolescenti di 11-12 anni perché:

1. non ancora state esposte al virus HPV (periodo antecedente al debutto sessuale)
2. età in cui è stata osservata una più elevata risposta immunitaria
3. si è consolidata un'esperienza eccellente nella vaccinazione contro l'epatite B

■ Ragazze di 18 anni perché:

1. età immediatamente antecedente a quella nella quale si registra il picco di infezione da HPV
2. consente di attuare una progressiva copertura della popolazione femminile in un orizzonte temporale breve

Il 30% delle ragazze di età <14 anni ha già avuto un rapporto sessuale



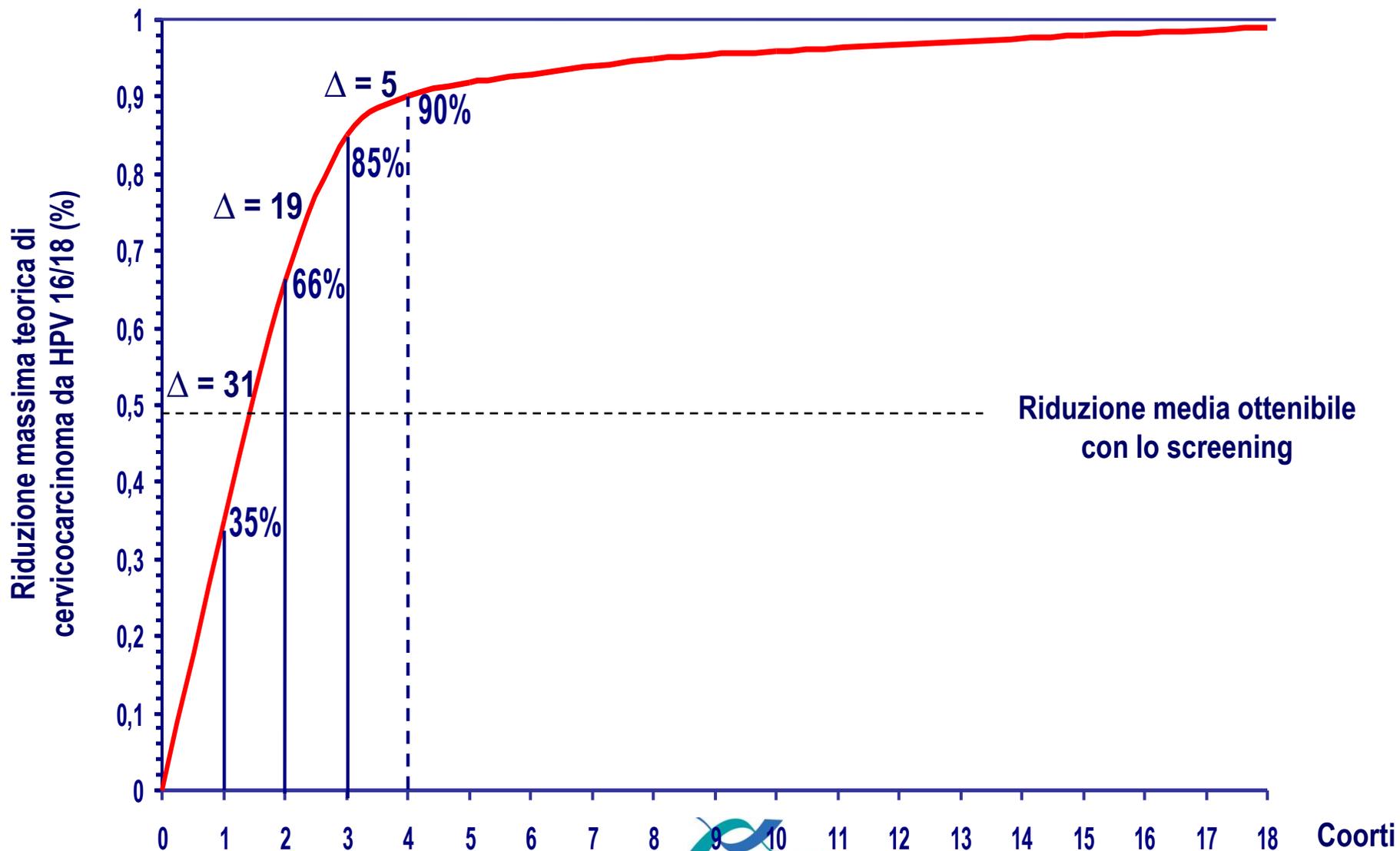


Obiettivi epidemiologici, etici ed economici dell'approccio multicoorte

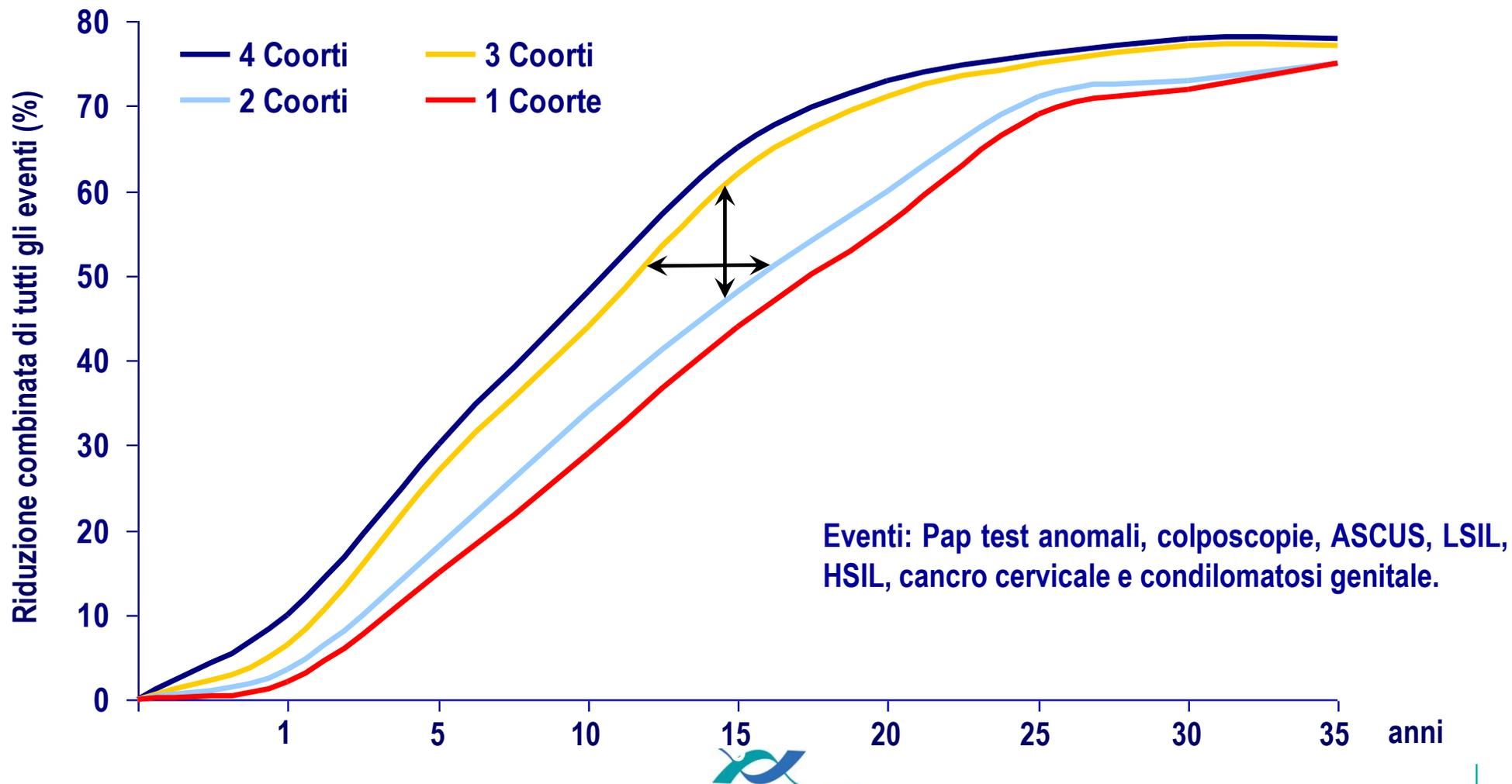
■ Nelle donne di 25 anni perché:

1. La vaccinazione si integra con i programmi di screening producendo un effetto “sinergico” nella prevenzione oncologica
2. Si evita di esporre queste donne per lungo tempo al medesimo livello di rischio di sviluppo di cancro osservato attualmente (zero option)
3. Si prevengono quei casi di cancro del collo dell'utero che mostrano una maggiore aggressività, invasività e la tendenza all'exitus (nelle donne più giovani, per altro ancora in età fertile, in funzione del momento della diagnosi)
4. Si riducono i casi di condilomatosi genitale
5. Si riducono i casi di lesioni precancerose sostenute sia da virus a basso rischio oncogeno (HPV 6, 11) sia da virus ad alto rischio oncogeno (HPV 16, 18)

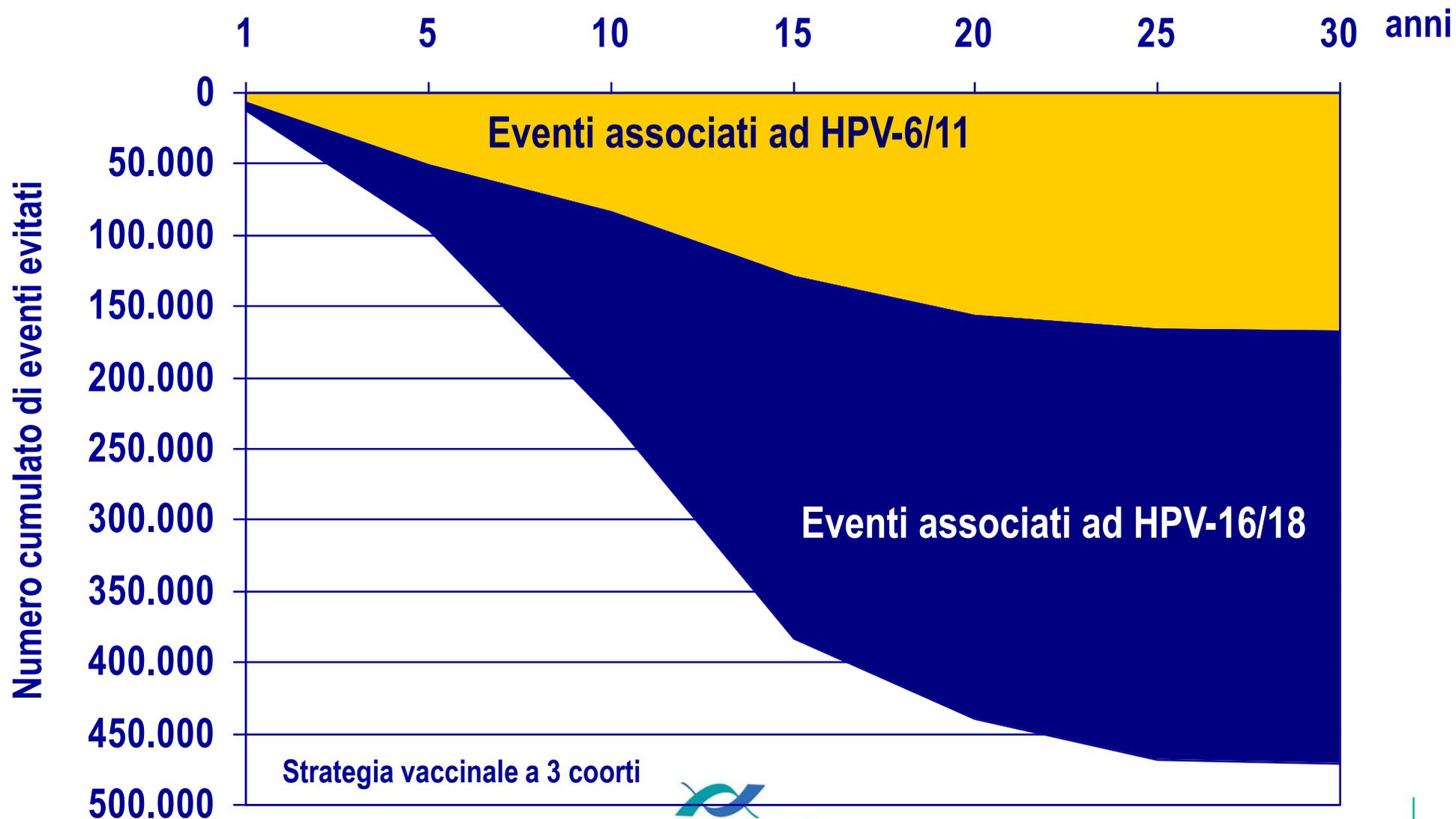
3-4 coorti per ottenere un'elevata efficienza nel breve-medio termine



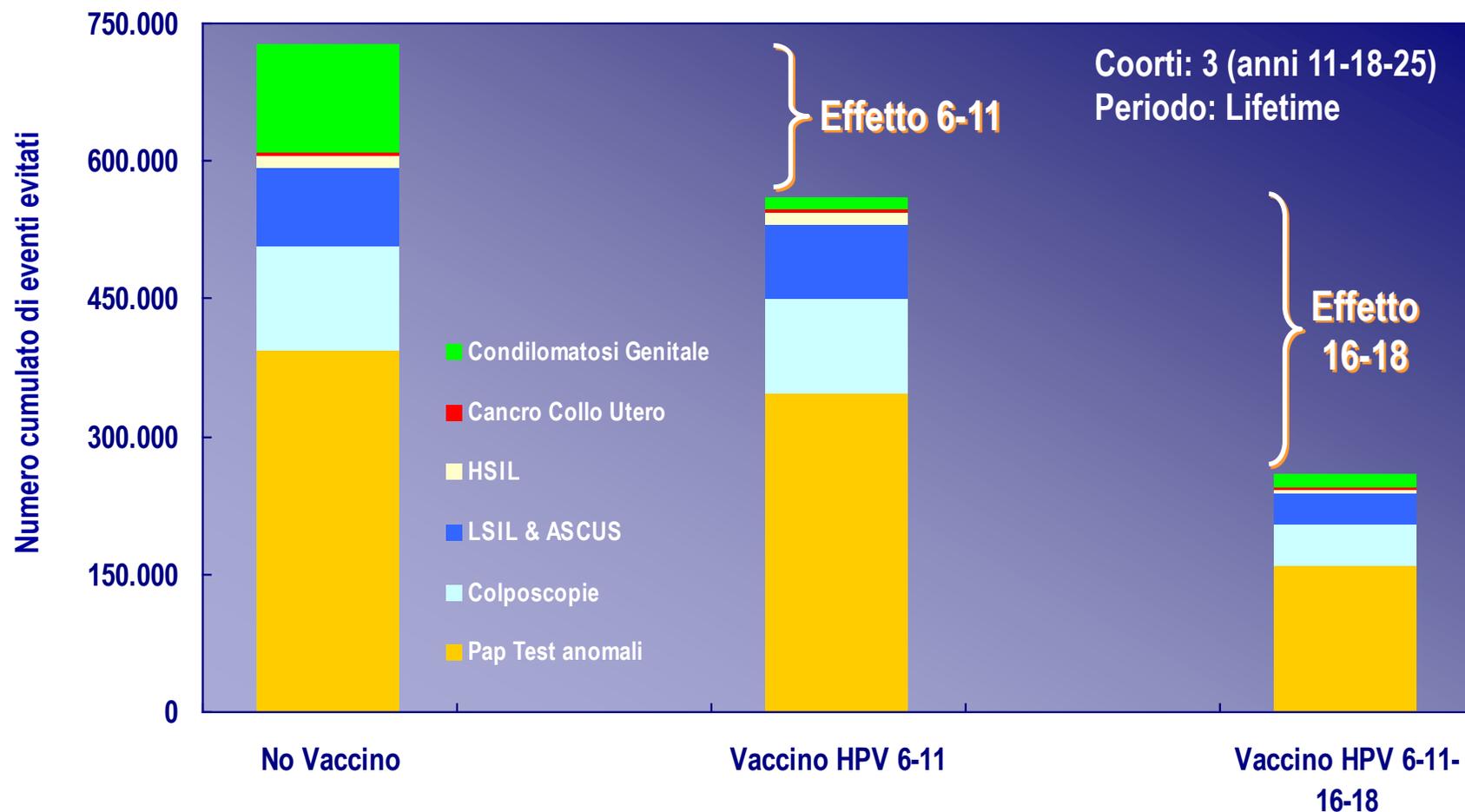
3-4 coorti abbreviano il tempo richiesto per la riduzione degli eventi



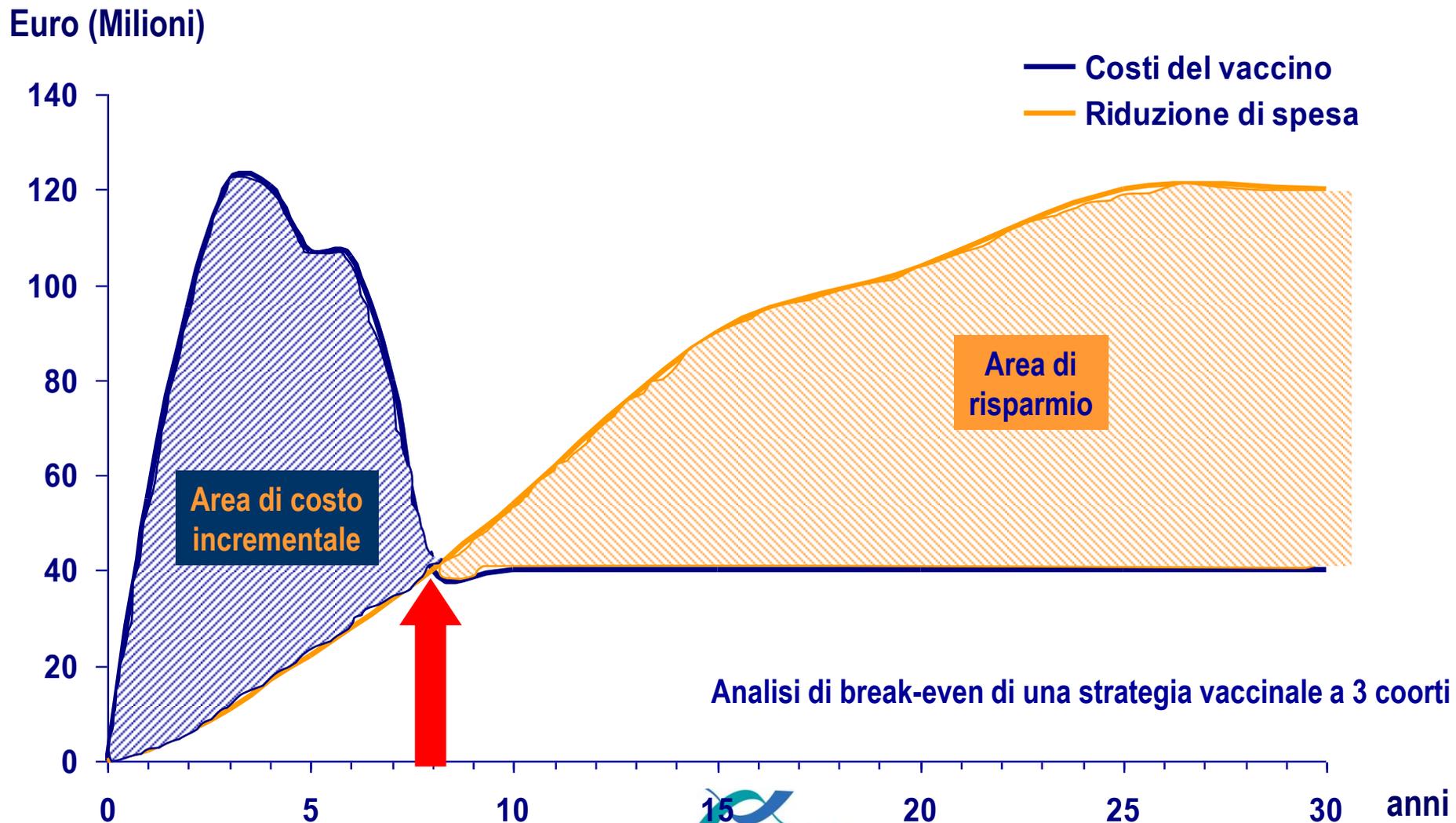
Ripartizione degli eventi prevenuti per tipi di HPV del vaccino



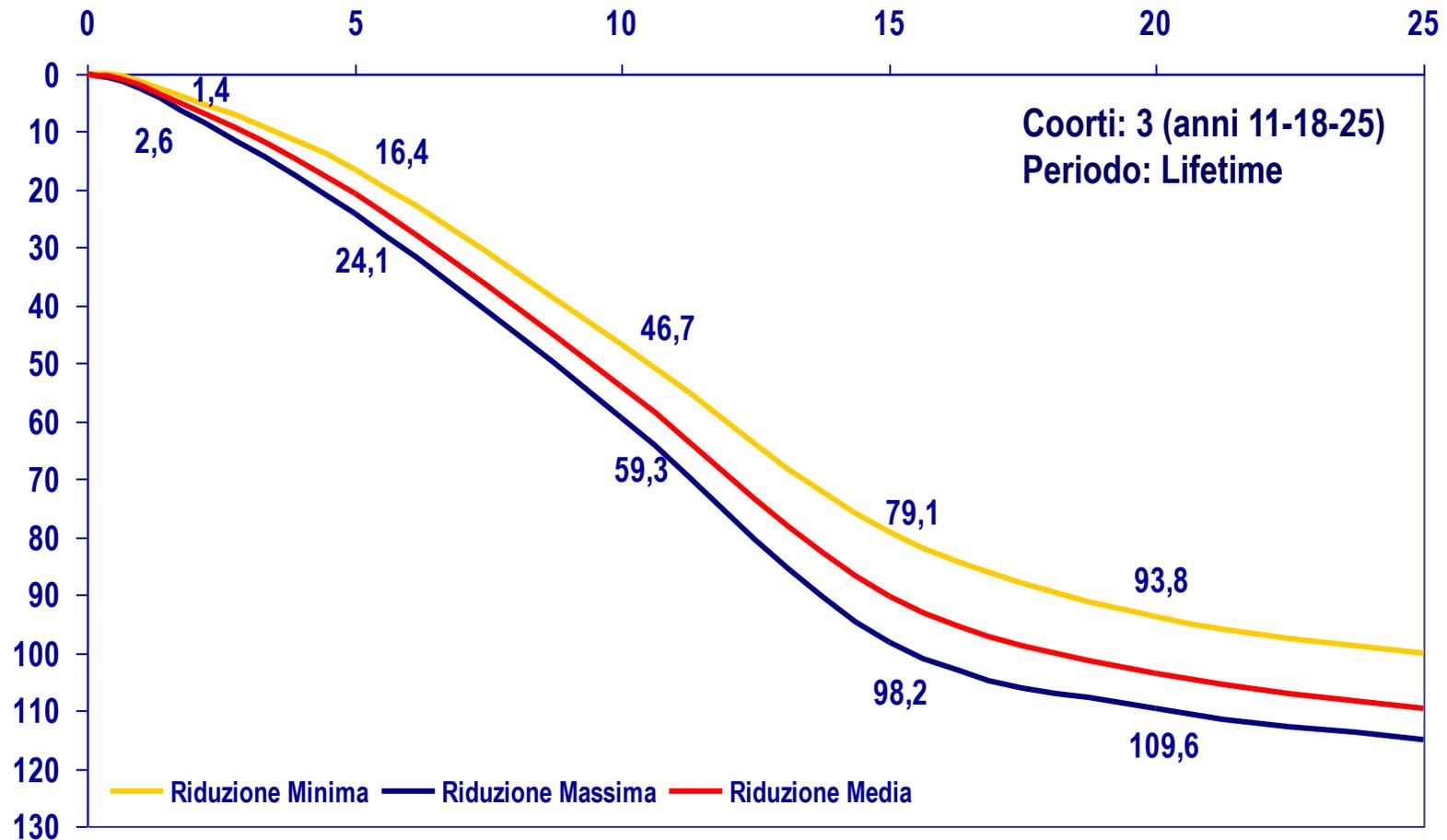
Ripartizione degli eventi prevenuti per i sierotipi del vaccino



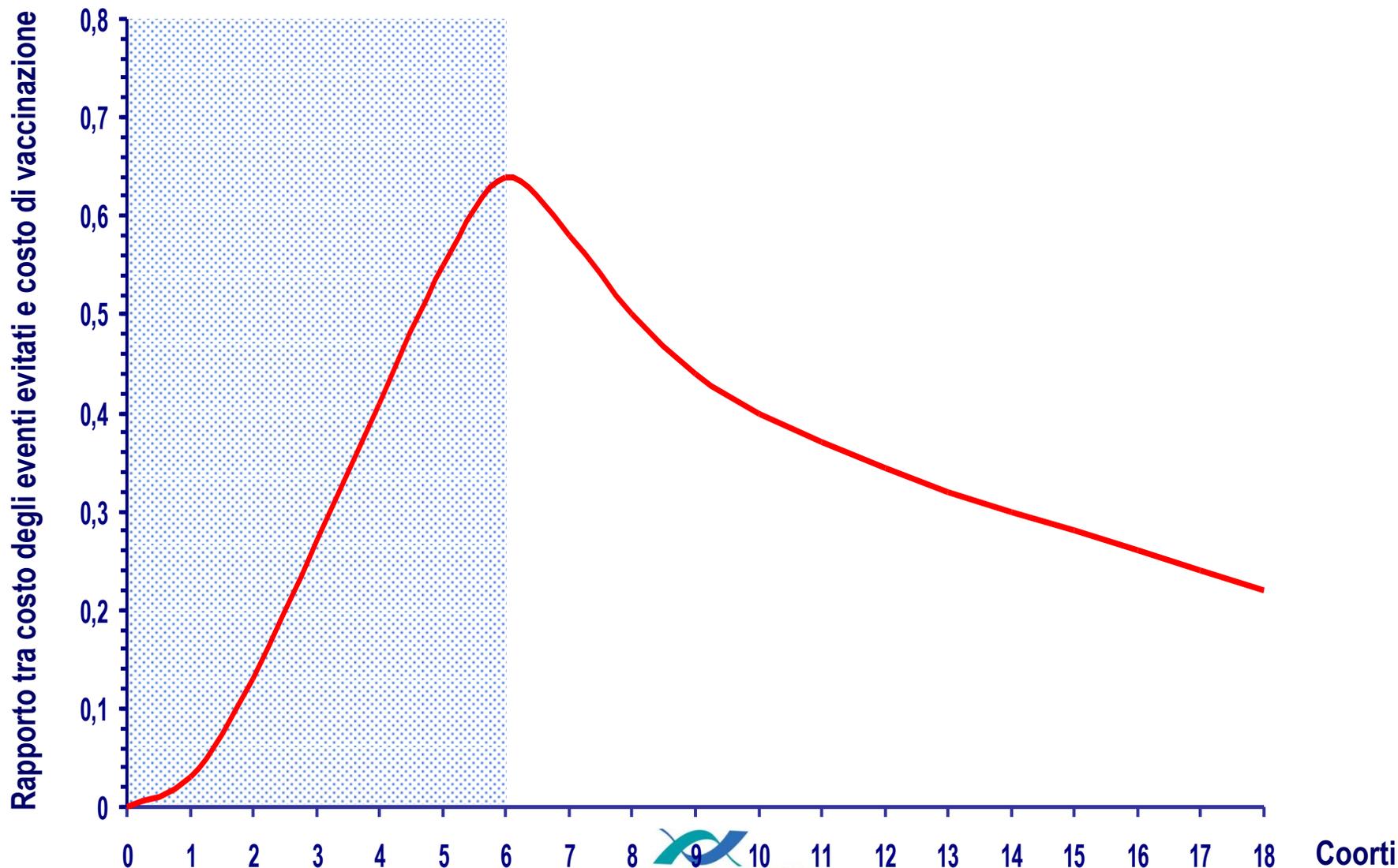
Costi e risparmi annuali raggiungono l'equilibrio all'8° anno



La riduzione delle spese SSN supera progressivamente il 50%

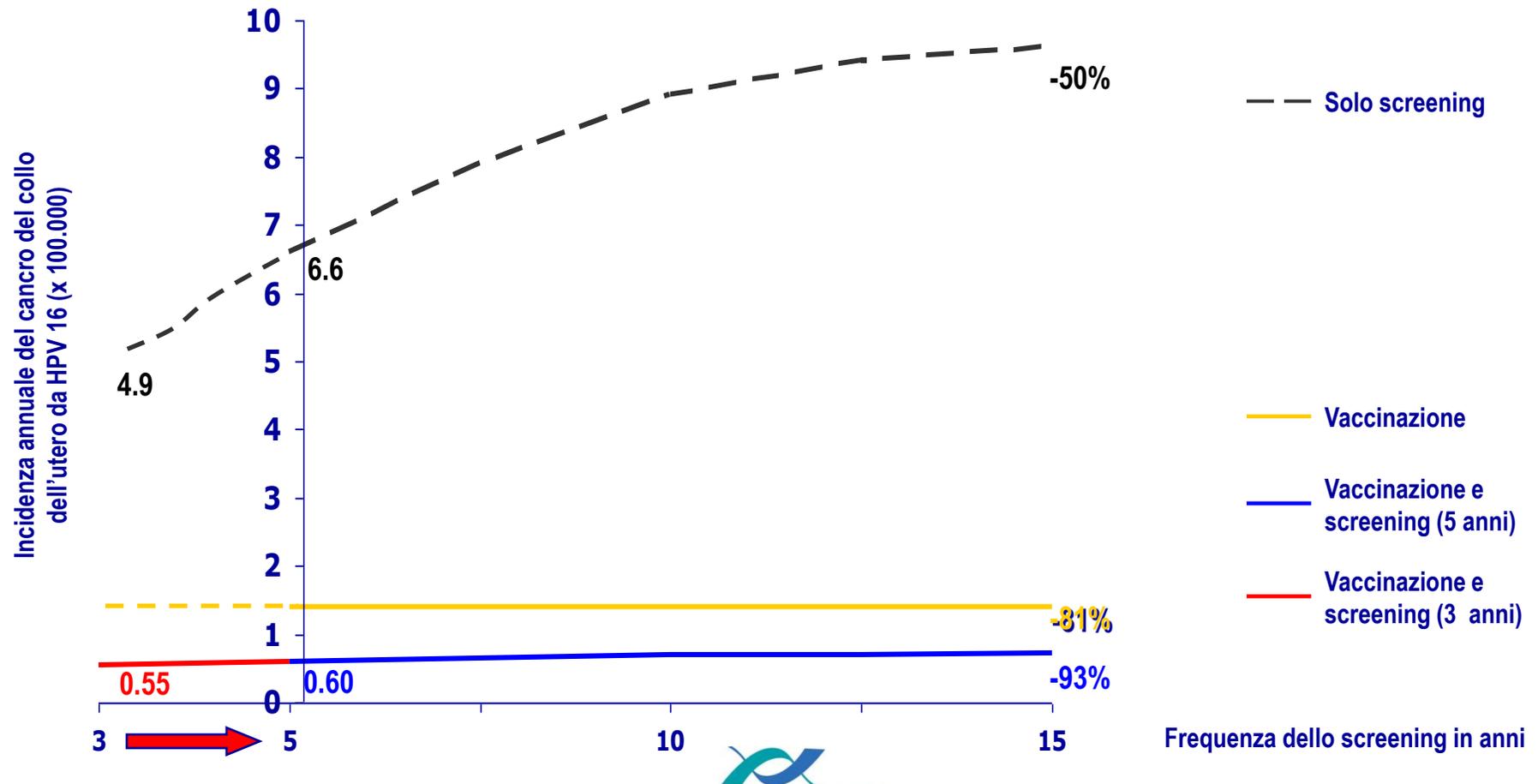


Un approccio multicoorte tende ad ottimizzare la strategia vaccinale



Lo screening resta fondamentale nella prevenzione oncologica

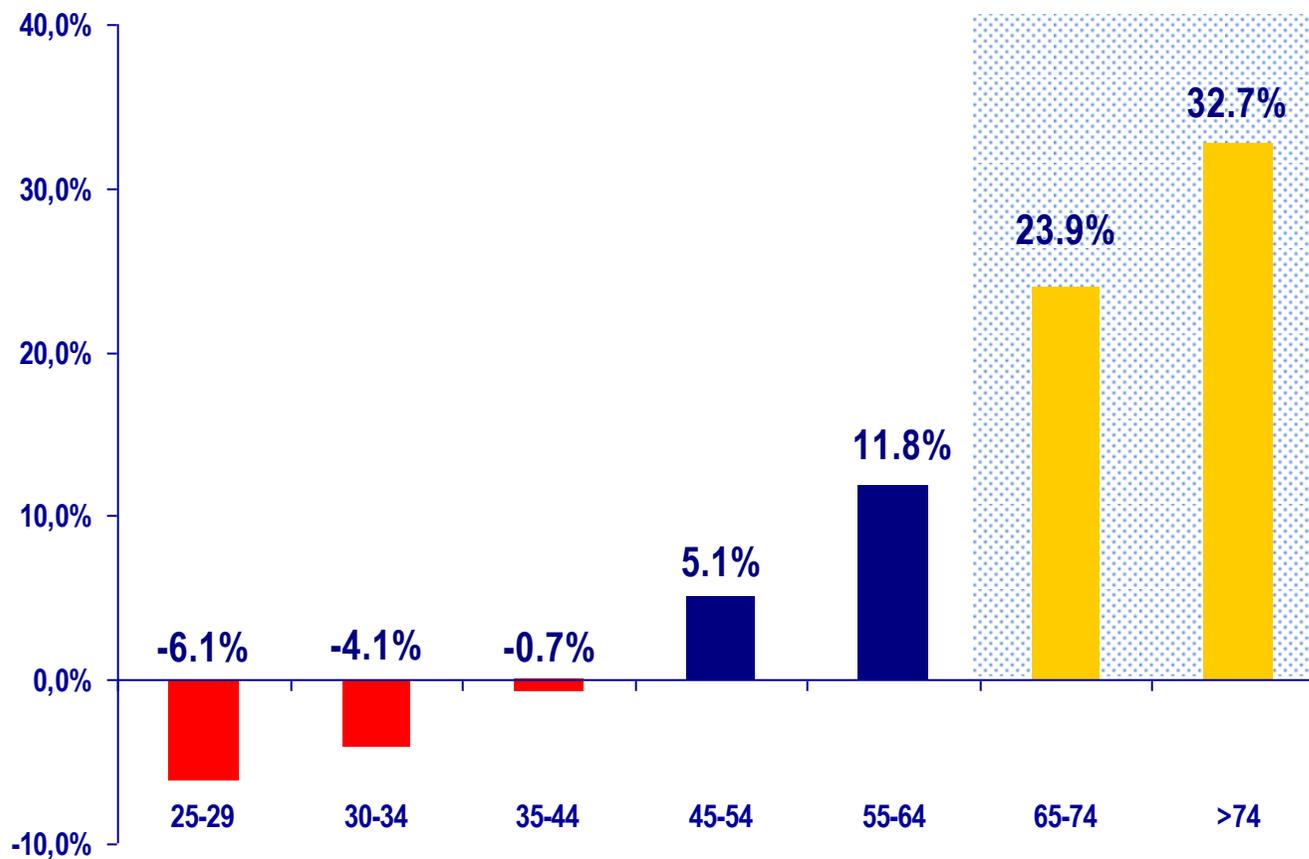
Effetto cooperativo di vaccinazione e screening



Copertura Pap Test popolazione femminile (25-69 anni)

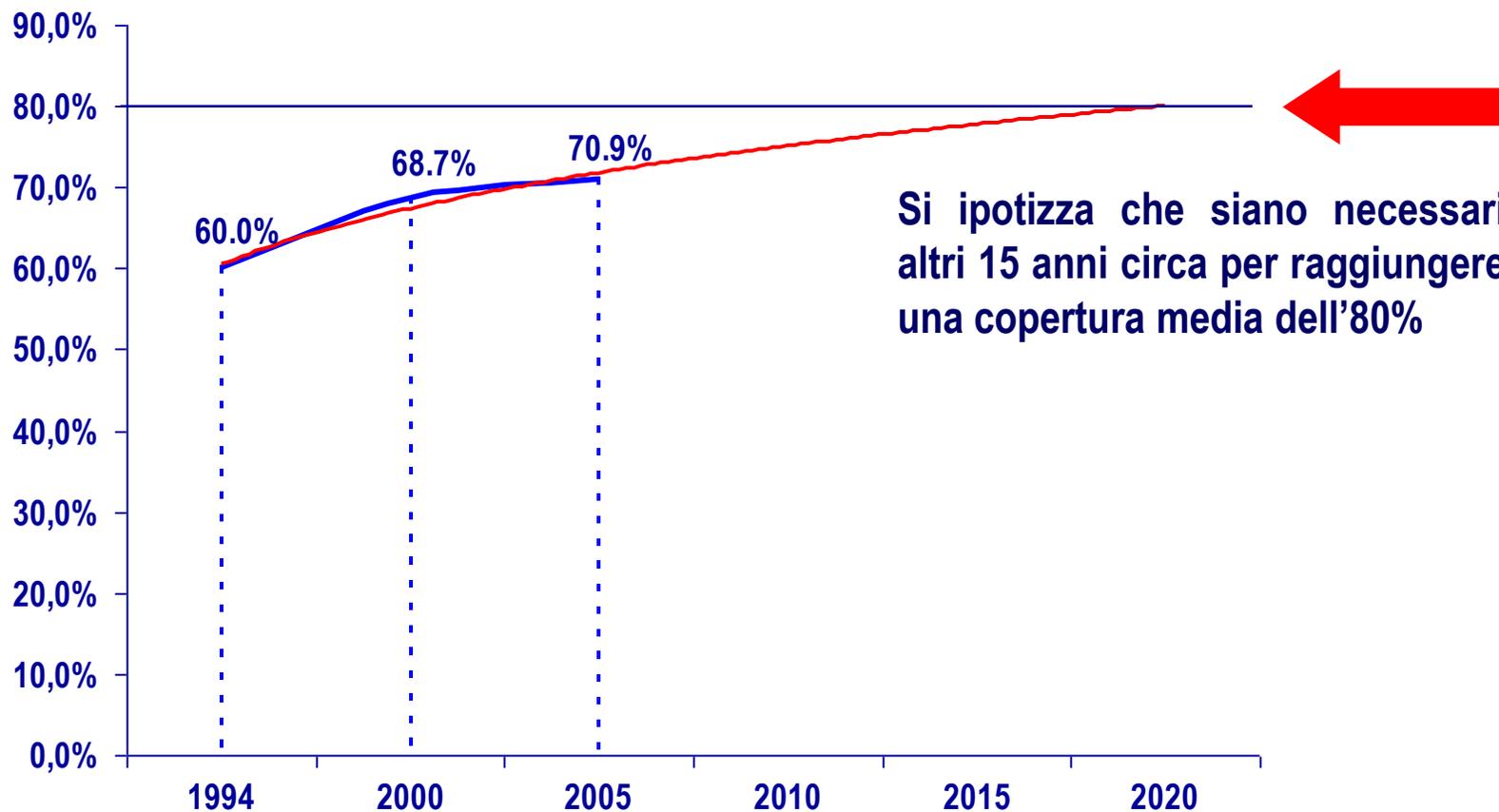
Frequenza Pap Test	Nord-ovest	Nord-est	Centro	Sud	Isole	ITALIA
	%	%	%	%	%	%
Mai	24,9	19,5	25,7	51,0	48,2	33,0
Una sola volta	12,7	11,4	12,5	17,5	16,9	14,0
Ogni anno	24,7	32,8	27,4	14,0	14,9	23,1
Ogni 2 anni	21,2	21,3	18,3	8,6	8,3	16,2
Ogni 3 anni	7,1	6,9	7,1	3,1	3,1	5,6
Oltre i 3 anni	9,4	8,1	9,0	5,8	8,6	8,1
Totale	100	100	100	100	100	100

Indagine ISTAT sul ricorso al Pap test - Variazioni 2000 vs 2005



Fasce di età che non rientrano nel target delle raccomandazioni nazionali ed internazionali

Periodo di tempo atteso per una copertura ottimale (25-64 anni)



Estrapolazione ottenuta sulla base dei dati ISTAT

- L'analisi decisionale condotta in questo studio ha suggerito un livello ottimale di finanziamento richiesto per ridurre efficacemente la morbilità e la mortalità indotta da HPV (6, 11, 16, 18) nelle donne Italiane. L'attrattiva economica del Gardasil sembra essere dipendente dall'età delle donne vaccinate e dal numero delle coorti selezionate.
- Una strategia vaccinale a 3 coorti dovrebbe permettere di coprire un'ampia proporzione della popolazione femminile, compresa tra 11-25 anni, in un periodo di tempo di 6-7 anni. Nel corso delle successive fasi del piano vaccinale, la riduzione dei costi associati al trattamento delle lesioni precancerose, del cervicocarcinoma e della condilomatosi (lesioni genitali esterne), dovrebbe progressivamente compensare i costi indotti dal Gardasil. Quando si esaurisce il periodo che separa le differenti coorti, il numero dei soggetti eleggibili alla vaccinazione potrà essere limitato (contingentato) alla sola coorte delle 11enni.



- Nel contesto dell'ottimizzazione dell'impiego delle risorse pubbliche, una strategia vaccinale multicoorte dovrebbe essere considerata come efficiente punto di equilibrio tra la necessità di accelerare la riduzione dei casi di cancro cervicale e la razionale gestione della domanda di salute. Una strategia vaccinale a 3-4 coorti è risultata come una delle più efficienti opzioni nel contesto delle possibili scelte di politica sanitaria.

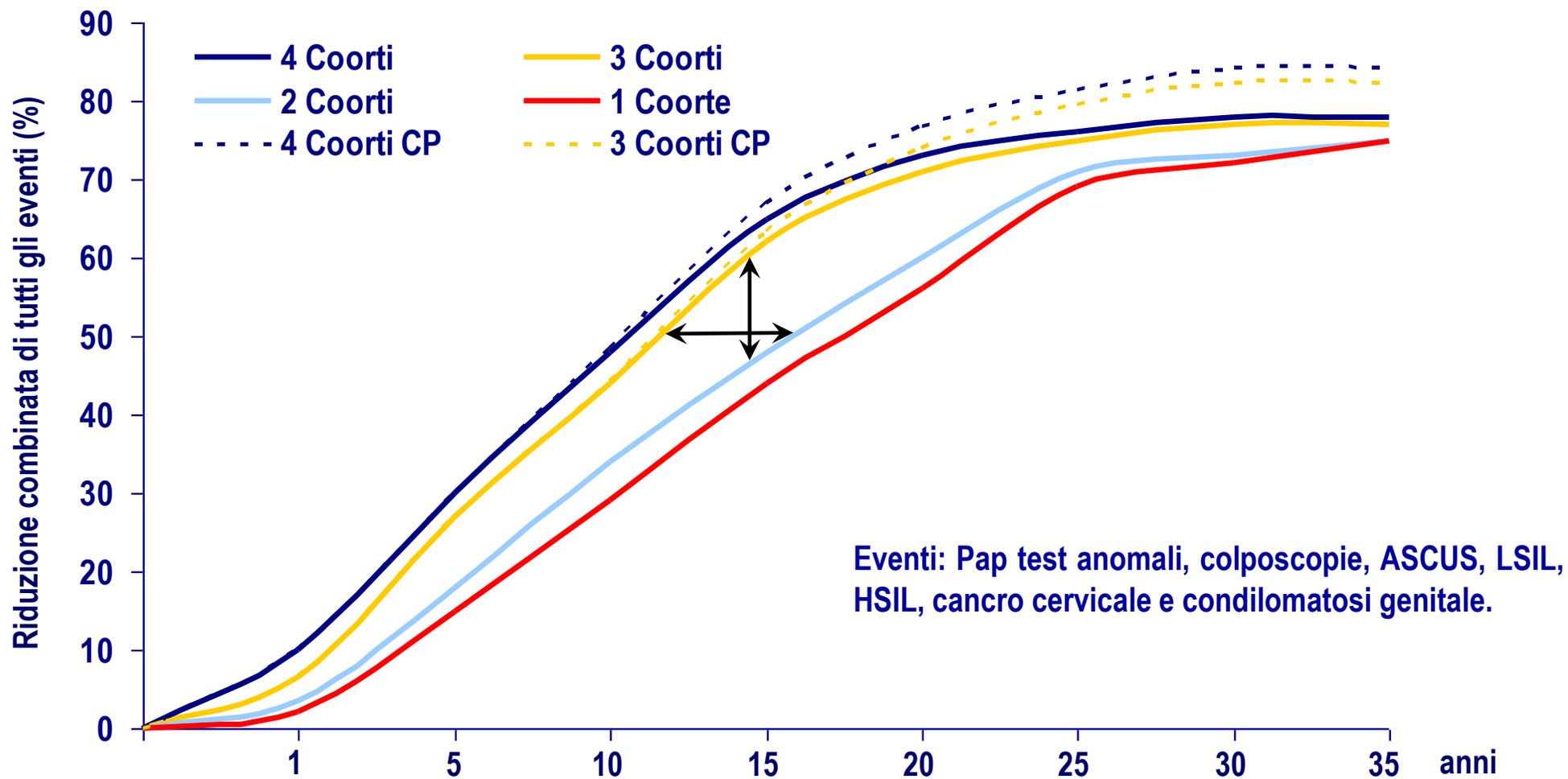
- La vaccinazione dovrebbe favorire l'adesione allo screening proprio nei cluster di età inferiore, quelli che hanno registrato un decremento percentuale nell'ultimo quinquennio.
- Il vaccino magnificherebbe l'effetto netto degli investimenti destinati alle attività di diagnosi precoce del cancro del collo dell'utero, avvalendosi come normalizzatore della distribuzione a favore delle classi di età che possono trarre dallo screening il maggior beneficio.
- L'impiego congiunto della vaccinazione quadrivalente anti-HPV e dello screening permetterebbe di ridurre il tempo necessario al raggiungimento dei tassi ottimali di copertura e, in un prossimo futuro, di dilatare l'intervallo interscreening



Effetto dei dati di Cross-Protection

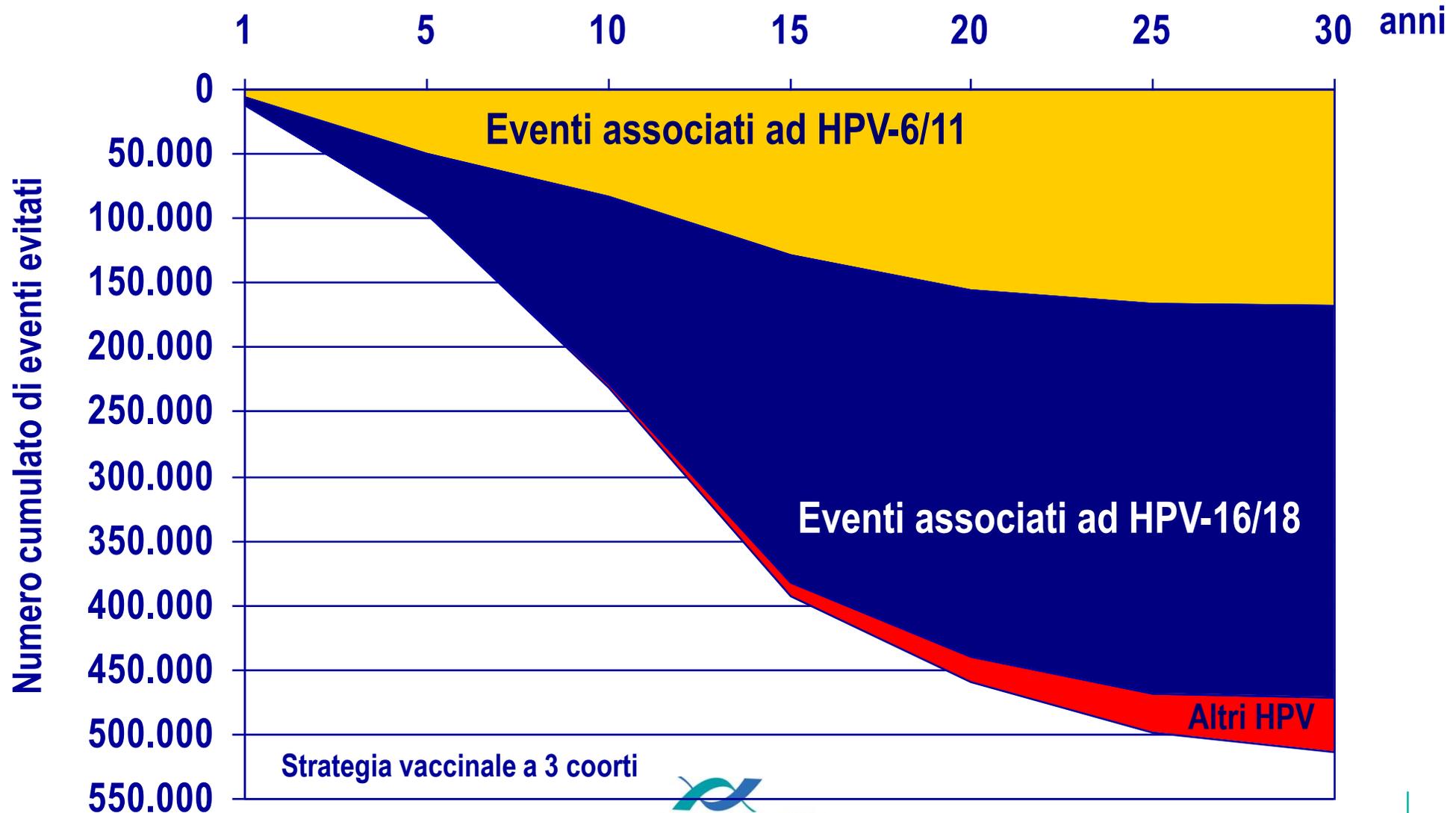
- Sulla base dell'analisi degli end point clinici considerati negli ultimi studi di cross-protection, condotti su una popolazione di 17.000 donne, si è osservato che il vaccino quadrivalente è risultato efficace anche contro ceppi verso i quali non si attendevano esiti.
- In conseguenza di tale dati, l'effetto complessivo atteso di riduzione dei casi di cervicocarcinoma nella popolazione vaccinata passerebbe da circa un 70-75% a un 80-85% circa.
- Ciò, inoltre, suggerisce che la dimostrazione di un effetto contro l'infezione è una ragione necessaria ma non sufficiente per sostenere che all'efficacia contro l'infezione consegua obbligatoriamente l'efficacia clinica nella prevenzione del cancro della cervice uterina.

Effetto della Cross-Protection sulla riduzione degli eventi

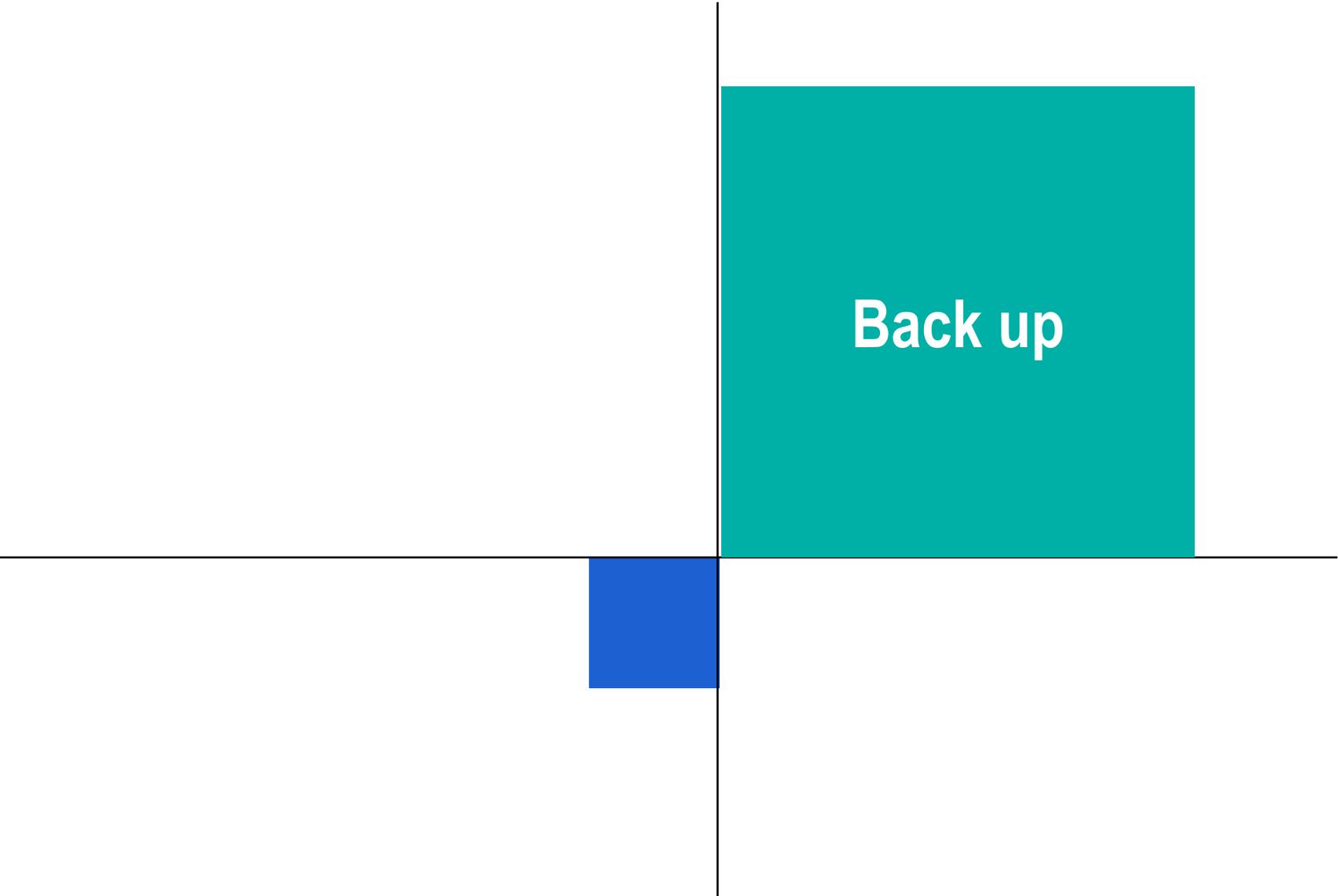


Eventi: Pap test anomali, colposcopie, ASCUS, LSIL, HSIL, cancro cervicale e condilomatosi genitale.

Effetto della Cross-Protection sulla riduzione degli eventi



Strategia vaccinale a 3 coorti



Back up

Riferimenti impiegati per lo sviluppo del modello

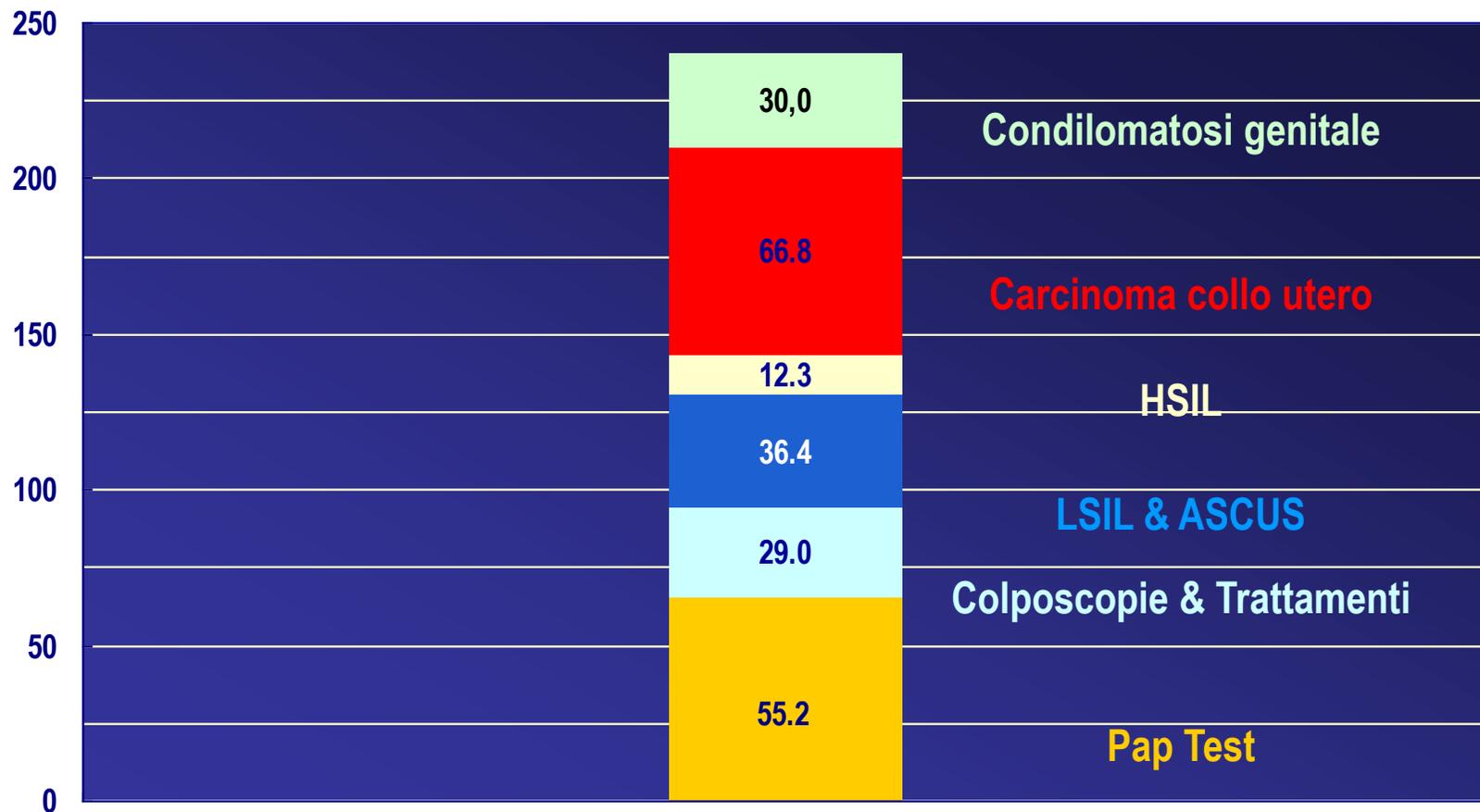
- Sanders GD. et al. Cost Effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9: 37-48 (Stanford Uni)
- Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003; 290: 781-789
- Taira AV. et al. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10: 1915-1923
- Goldie SJ. et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96: 604-615
- Barnabas RV. et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analysis. *PLoS Medicine* 2006; vol. 3(5): e138 (624-632) (Oxford Uni)

Popolazione considerata

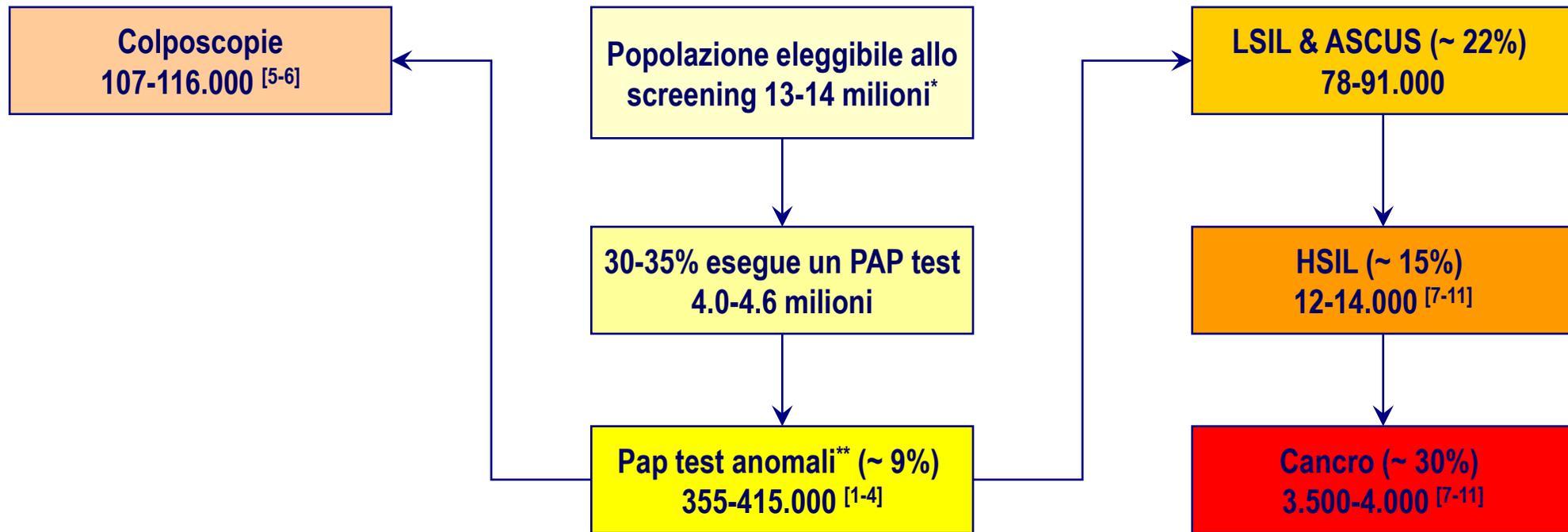
Età	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
11	263.472	266.176	266.181	266.435	269.037	271.006	283.666	291.058	295.982
12	266.892								
18	284.681	281.852	285.533	283.486	286.961	276.754			
25	326.187	324.190	315.203	309.740	305.403	295.405	295.106		
Totale	1.141.232	872.218	866.917	859.661	861.401	843.165	578.772	291.058	295.982



L'onere a carico del SSN per le patologie da HPV ~ 240 MI di €/anno



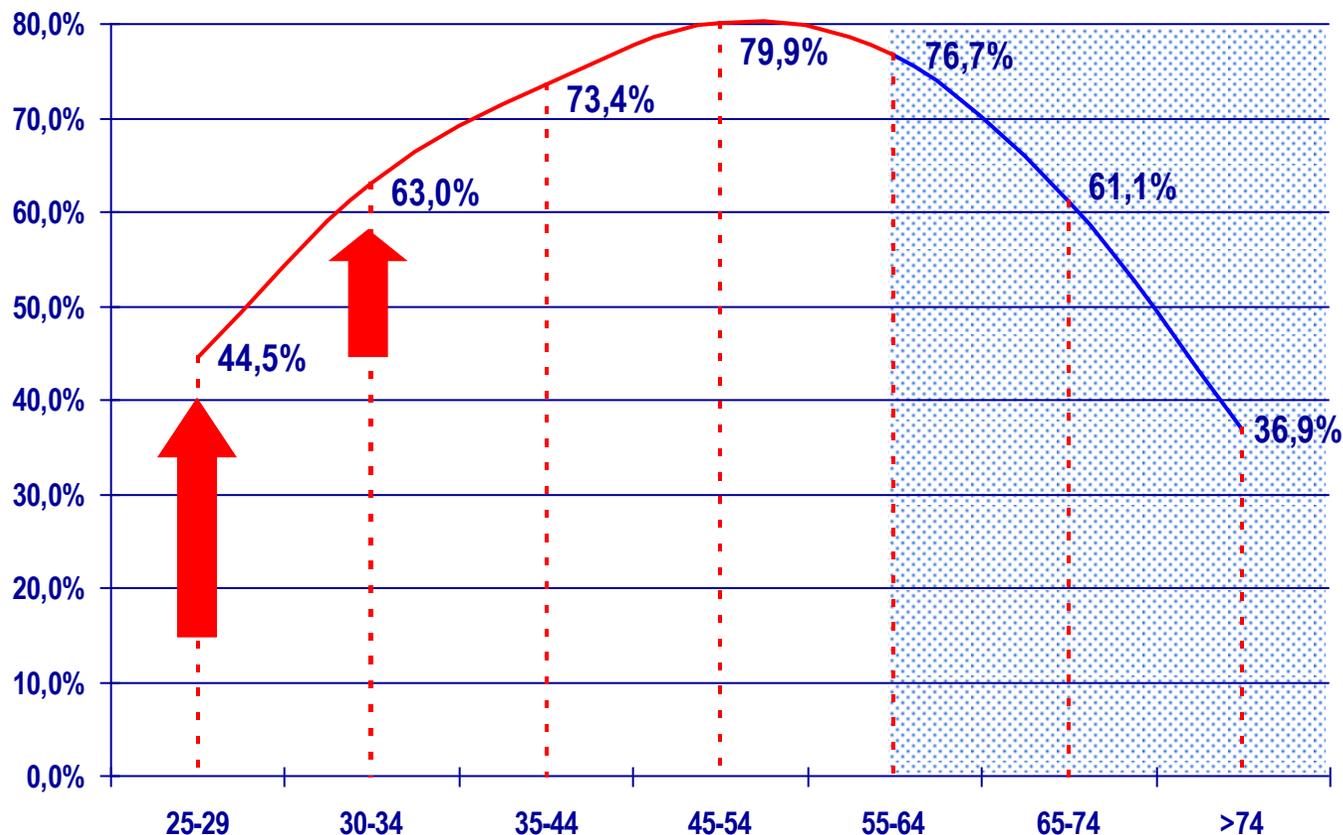
Determinanti dell'impatto economico delle patologie da HPV



(*) = Valore iniziale conservativo rispetto a i circa 16.450.000 donne di età compresa tra 25 e 64 anni
(**) = comprendenti campioni non adeguati

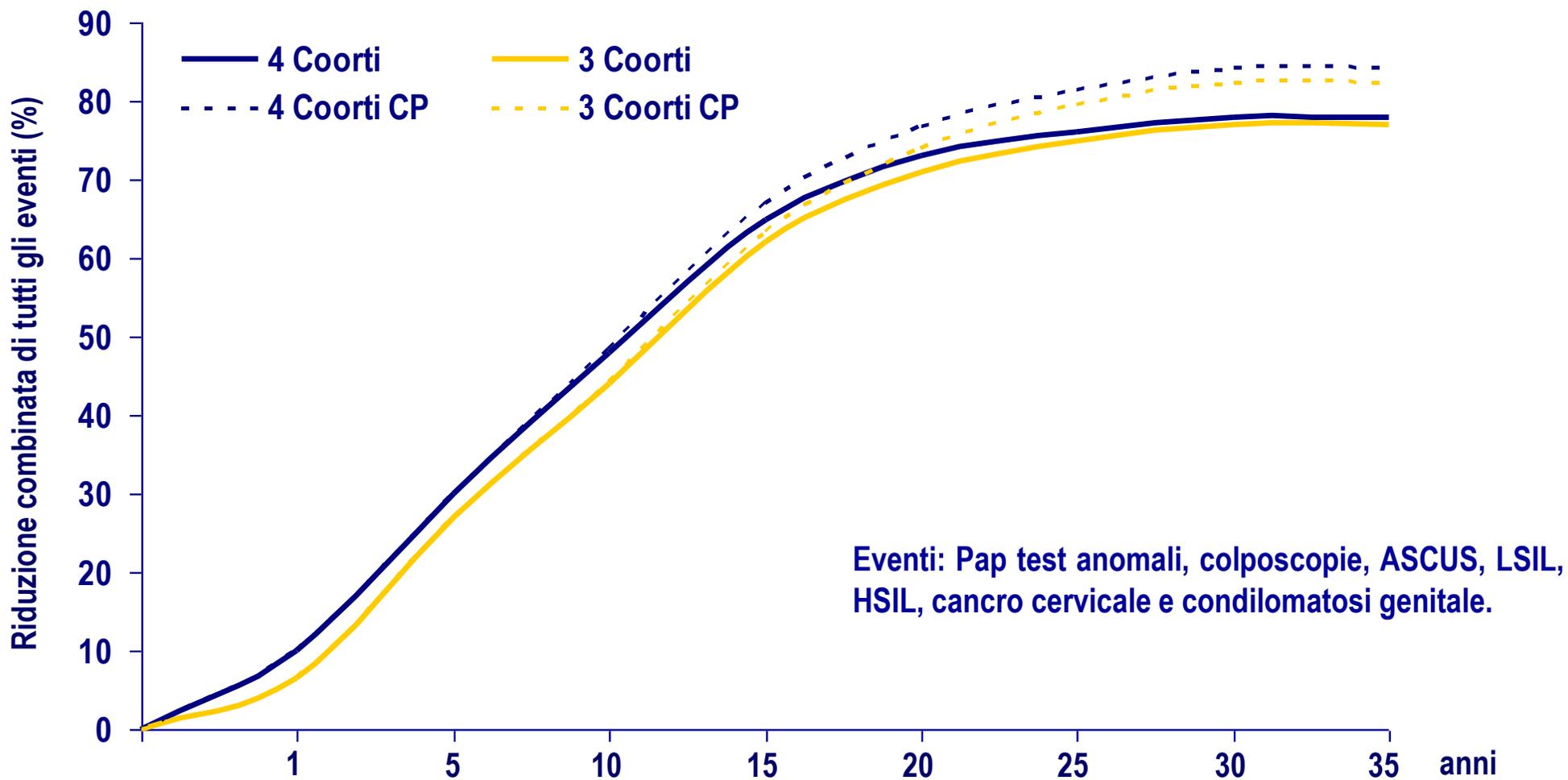
Indagine ISTAT sul ricorso al Pap test - Distribuzione per età

Dati 2005

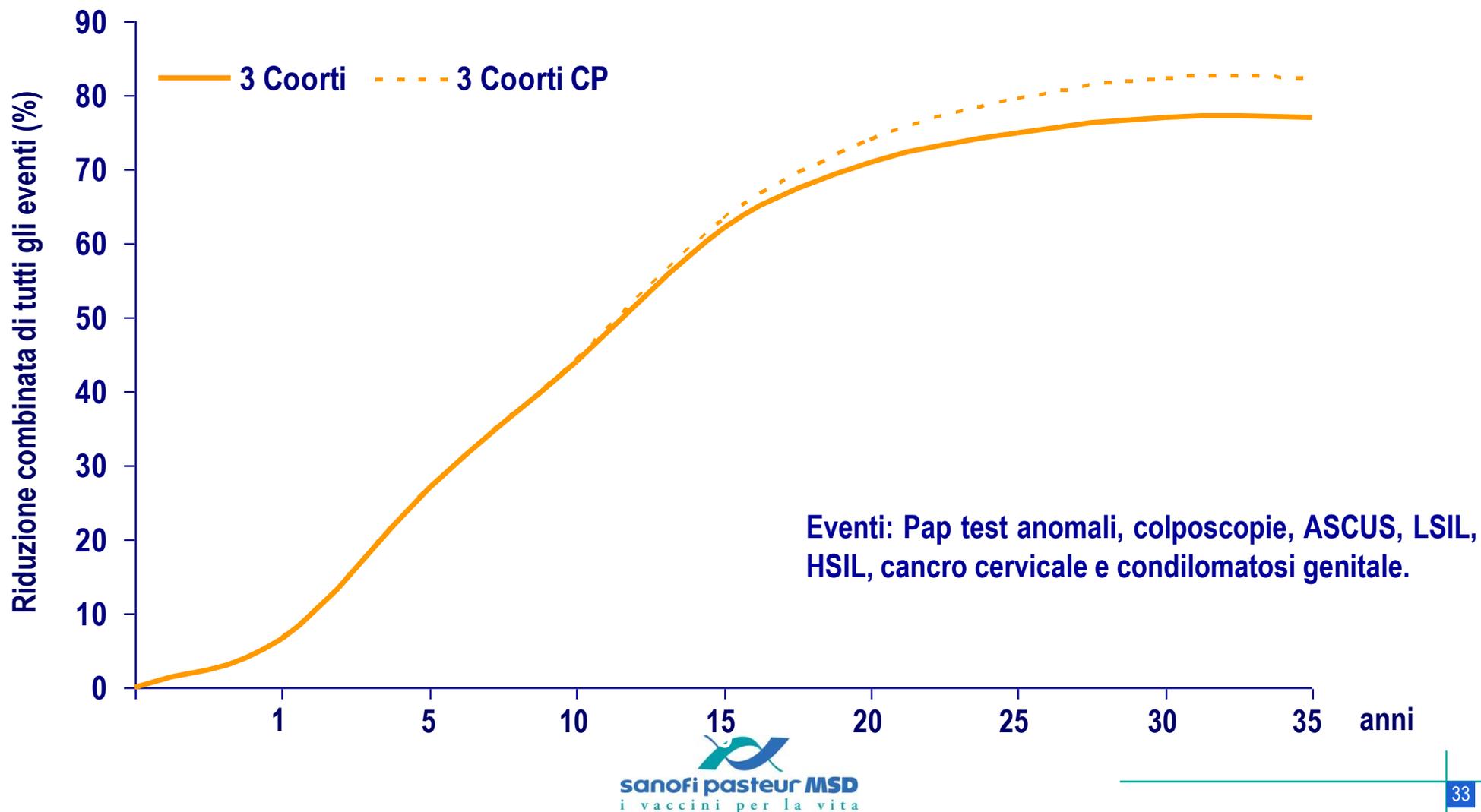


Fasce di età che non rientrano nel target delle raccomandazioni nazionali ed internazionali

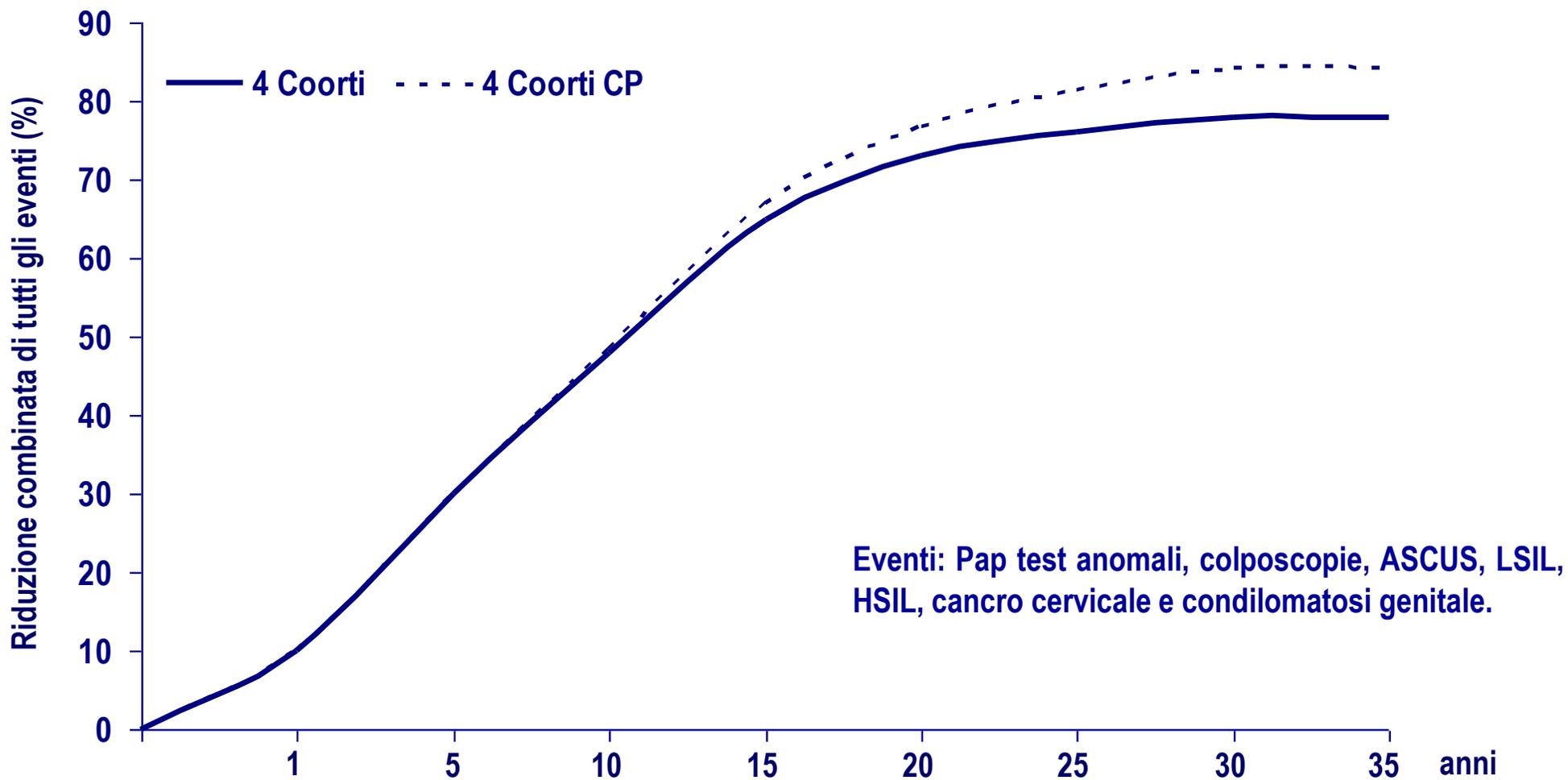
Effetto della Cross-Protection sulla riduzione degli eventi



Effetto della Cross-Protection sulla riduzione degli eventi



Effetto della Cross-Protection sulla riduzione degli eventi



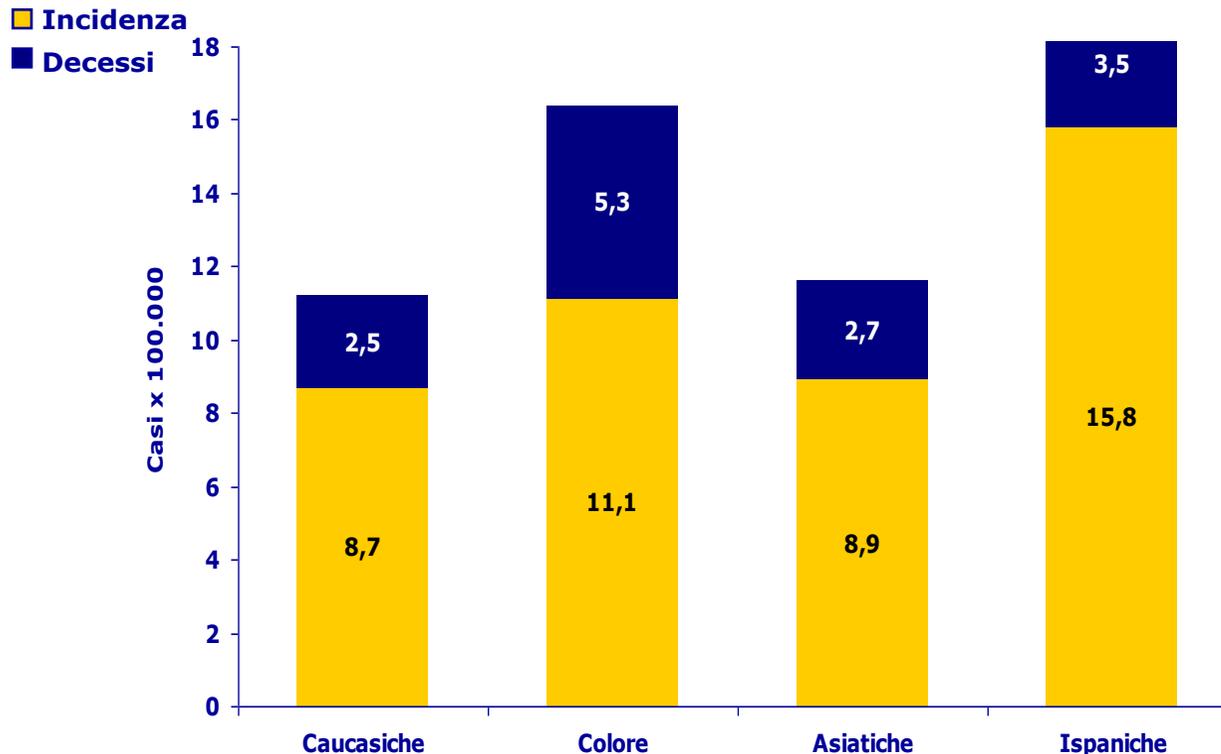
Eventi: Pap test anomali, colposcopie, ASCUS, LSIL, HSIL, cancro cervicale e condilomatosi genitale.

Criticità dell'approccio modellistico

- Dinamica di trasmissione dell'infezione
- Vaccinazione dei maschi
- Herd immunity
- Fattori favorenti lo sviluppo delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche (i.e.fumo, farmaci, presenza altri virus, etc)
- Riduzione dei casi di lesioni precancerose e cancerose della vulva e della vagina
- Razza



Incidenza del cervicocarcinoma in differenti etnie



La stabilizzazione dei flussi di immigrazione potrebbe determinare un ritardo nei tempi di comparsa dei benefici derivanti dalla vaccinazione, se questa fosse effettuata in una sola coorte come quella delle adolescenti di 11 anni.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2006, Atlanta.

Data Source 2005: Reis LA, Eisner PM. et al. *SEER Cancer Statistics Review*,

1975-2002, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

(http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002)

Riferimenti bibliografici per il calcolo delle spese SSN (1)

1. Karnon J. et al. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2004; Vol. 8 (20): 1-90
2. Ministero della Salute. Dati SDO 1999-2003. (http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp)
3. Istituto Superiore di Sanità. La mortalità per causa in Italia: 1980-2002. (<http://www.iss.it/site/mortalita/Scripts/Uscita.asp>)
4. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide - GLOBOCAN 2002. Descriptive Epidemiology Group of International Agency for Research on Cancer (IARC) . <http://www-dep.iarc.fr>
5. Brown, RE. Costs of detection and treatment of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in the UK. *Current Medical Research and Opinion* 2006; Vol 22 (4): 663-670
6. Del Turco M, Zappa M. et al.: Osservatorio Nazionale Screening – Quarto Rapporto, 2005
7. Holowaty P. et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 252-258
8. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *International Journal of Gynecological Pathology* 1993; 12: 186-192
9. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996; 65: 45-53
10. Ho GY et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338:423-428
11. Gonzalez DI. et al. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 184: 315-321
12. Sanders GD. et al. Cost Effectiveness of a potencial vaccine for human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9: 37-48
13. Goldie SJ. et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96: 604-615
14. Leyden WA. et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 675-683
15. Kim JJ. et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 888-895

Riferimenti bibliografici per il calcolo delle spese SSN (2)

16. Silvestri C, Voller F, Cipriani C. et al. Adolescenti e stili di vita: quando il sesso può diventare un rischio. Agenzia Regionale di Sanità della Toscana - www.arsanita.toscana.it - 30° Convegno Annuale Associazione Italiana di Epidemiologia - Palermo 4-6 ottobre 2006
17. Kulasingam SL, Myers ER.: Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening program. *JAMA* 2003; 290: 781-789
18. Koutsky L.A. et al.: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-1651
19. Villa L.L. 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: 271-278
20. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: a manual for managers. Seattle, ACCP, 2004
21. Leyden W.A. et al.: Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 675-683
22. Blumenthal P.D. et al.: Cervical cancer prevention. Making programs more appropriate and pragmatic. *JAMA* 2005; 294: 2225-2228