

**Valutazione dell'impatto economico
prodotto dalla prevenzione degli esiti
indotti dai tipi virali HPV 6-11,
contenuti nel vaccino quadrivalente.**

Dicembre 2007

Indice

1. Introduzione	3
2. Dimensione e costi degli eventi HPV-indotti	3
3. Riduzione delle lesioni di basso grado e della relativa spesa	4
4. Effetto della vaccinazione quadrivalente sulle lesioni di basso grado e sui condilomi genitali nel tempo	5
5. Bibliografia	9

1. Introduzione

La crescita esponenziale della domanda di salute impone che i processi decisionali in ambito sanitario siano basati sul confronto di opzioni alternative che competono in un contesto economico caratterizzato da risorse limitate. Lo stesso fenomeno vale a maggior ragione per quegli interventi che richiedono un'allocazione rilevante di fondi, come nel caso della prevenzione del cancro del collo dell'utero e delle principali patologie HPV-correlate.

Sebbene, allo stato attuale, sia ancora particolarmente complesso integrare tutte le frammentarie e variegate informazioni concernenti la spesa totale sostenuta per la diagnosi precoce e per il trattamento delle patologie HPV-correlate, c'è la possibilità di connotare un intervallo di risorse economiche assorbite sufficientemente solido ed attendibile. In effetti, è stato stimato che ogni anno il costo complessivo delle patologie HPV-correlate oscilla in un range compreso tra i 200 e i 250 milioni di Euro^[1], di cui una quota parte, per altro superiore ai 210 milioni di Euro^[2], risulta assorbita dalla prevenzione e dal trattamento delle lesioni precancerose e del cervicocarcinoma. Tale livello di spesa, riparametrato per dimensione demografica e/o per indicatori macroeconomici (crescita PIL, spesa sanitaria rispetto al PIL), risulta comunque inferiore a quanto calcolato negli USA (~1.7 miliardi di Dollari) e in Gran Bretagna (~300 milioni di Euro)^[3, 4].

2. Dimensione e costi degli eventi HPV-indotti

Sulla base del dato più conservativo^[1], è stato possibile stimare la dimensione e i costi degli eventi HPV-indotti, secondo quanto riportato in tabella I.

Tabella I - Impatto economico delle patologie HPV-indotte

Processo	Stima della numerosità ^[3, 5-19]	Costo medio (€)	Intervallo di Spesa (€ in MI)
Pap test ^(a)	4.000.000 - 4.600.000	15	60.0 - 69.0
Pap test anomali ^(b)	315.000 - 415.000	15	4.7 - 6.2
Colposcopie	107.000 - 116.000	250 ^(c)	26.8 - 29.0
LSIL & ASCUS ^(d)	78.000 - 91.000	400	31.2 - 36.4
HSIL ^(e)	11.700 - 13.700	900	10.5 - 12.3
Cervicocarcinoma	3.500 - 4.000	16.700	58.5 - 66.8
Condilomi genitali ^(f)	104.000 - 125.000	240	25.0 - 30.0
TOTALE SPESA			216.7 - 249.7

(a) = valore calcolato conservativamente sul totale della popolazione femminile ritenuta eleggibile allo screening (25-64 anni)

(b) = comprende una quota di campioni non adeguati

(c) = include le ripetizioni dell'indagine e l'esecuzione dei pap test nel periodo di follow-up

(d) = ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance); LSIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesions)

(e) = HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesions)

(f) = dati non pubblicati del Henley Centre for Value Improvement, Henley Management College, Oxford, UK

3. Riduzione delle lesioni di basso grado e della relativa spesa

Inserendo i risultati ottenuti in diversi studi pubblicati^[20-24] in un modello sviluppato in UK^[1], un modello appositamente disegnato per valutare l'efficienza economica dell'implementazione di una strategia vaccinale multicoorte in Italia, è possibile stimare l'effetto del vaccino quadrivalente in termini di numerosità di eventi evitati e la potenziale riduzione di spesa per il nostro paese. In particolare, nella tabella II, si riportano le numerosità degli eventi attualmente osservati e le riduzioni massime attese di Pap test anomali, colposcopie, lesioni di basso grado e ASCUS, mentre in tabella III si includono le valorizzazioni delle riduzioni di spesa.

Tabella II - Proiezione teorica massima annuale degli eventi evitabili con il vaccino quadrivalente in confronto al cumulato degli eventi da HPV

Processo	Eventi iniziali	Eventi evitati per HPV 6-11	Eventi evitati per HPV 16-18	Effetto da HPV 6-11 (%)	Effetto da HPV 16-18 (%)	Totale netto
Pap test anomali	415.000	47.643	190.573	11,5%	45,9%	57,4%
Colposcopie	116.000	10.433	59.121	8,9%	51,0%	59,9%
LSIL & ASCUS	91.000	8.354	46.246	9,2%	50,8%	60,0%
Condilomi	125.000	112.500	--	90,0%	--	90,0%

I risultati della proiezione sono assolutamente coerenti anche con quanto riportato in un recente studio caso-controllo sulla prevalenza dei virus HPV a basso rischio (tipi 6 e 11) ed alto rischio (tipi 16, 18, 31 e 33) oncogeno^[25]. Su un totale di 1.636 donne con Pap test anomalo, è stato rilevato che nella categoria ASCUS, gli HPV 6 e 11 erano i genotipi che si registravano con maggiore frequenza (60,8% complessivamente). In particolare, nel 24,2% dei casi si trattava di HPV tipo 6 e nel 36,6% dei casi di HPV tipo 11. Lo stesso fenomeno è stato osservato anche nelle LSIL, in cui gli HPV 6 e 11 erano i genotipi di più frequente riscontro, con percentuali del 12% e del 23% rispettivamente. Queste evidenze confermano precedenti osservazioni sulla elevata frequenza riscontro di HPV 6 e 11 in donne con citologia borderline (percentuali che superano il 35% per le ASCUS ed il 42% per LSIL)^[26, 27].

Dall'analisi della tabella III, si evince che per effetto della riduzione dei pap test anomali, delle colposcopie, delle lesioni precancerose di basso grado e degli ASCUS dipendenti da HPV 6-11, si possono generare diminuzioni di spesa equivalenti a 6.6 milioni di Euro. Se a tale valore si aggiunge la quota parte degli oneri relativi al trattamento delle condilomatosi genitali, che gravano direttamente sul Servizio Sanitario Nazionale in ragione di una percentuale minima di circa il 35% del totale, la riduzione di spesa determinata dal vaccino quadrivalente risulta superiore ai 16 milioni di Euro.

Tabella III - Abbattimento di spesa annuale ottenibile in conseguenza della riduzione teorica massima degli eventi evitabili di basso grado

Processo	Eventi evitati per HPV 6-11	Riduzione di spesa (€ in MI)	Eventi evitati per HPV 16-18	Riduzione di spesa (€ in MI)	Riduzione totale (€ in MI)
Pap test anomali	47.643	0.71	190.573	2.86	3.57
Colposcopie	10.433	2.6	59.121	14.8	17.4
LSIL & ASCUS	8.354	3.3	46.246	18.5	21.8
Totale	66.430	6.6	295.940	36.2	42.8
Condilomi	112.500	27.0	--	--	27.0
TOTALE	178.930	33.61	292.117	36.2	69.8

4. Effetto della vaccinazione quadrivalente sulle lesioni di basso grado e sui condilomi genitali nel tempo

Il modello inglese, oltre a valutare in senso generale l'efficienza della strategia vaccinale multicoorte, ha dato dalla possibilità di identificare degli indicatori clinici (i.e. eventi evitati) ed economici (i.e. punto di pareggio e convenienza della vaccinazione) con i quali stabilire il livello di investimento compatibile con le risorse disponibili per assicurare l'equità di accesso e la parità di offerta alla popolazione femminile ritenuta eleggibile alla vaccinazione. La strategia vaccinale a 3 coorti è risultata una delle più costo-efficienti opzioni di politica sanitaria. Considerando gli assunti appena riportati, è stato possibile costruire una previsione della riduzione delle lesioni di basso grado nel corso del tempo (figura 1).

Proiezione longitudinale della riduzione delle lesioni di basso grado

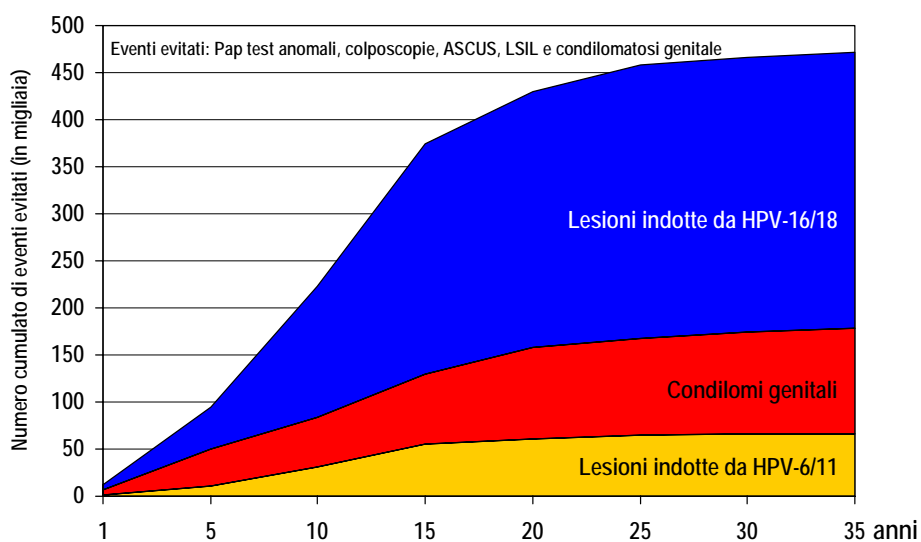


Figura 1

Se si escludono i condilomi genitali, gli HPV 6 e 11 contenuti nel vaccino quadrivalente, sono responsabili della riduzione delle lesioni di basso grado nel $18.4 \pm 0.2\%$ del totale dei casi (range: 18.2% - 18.6%). Naturalmente se si includono i condilomi genitali, il contributo degli HPV 6 e 11 risulta ancora più rilevante (figura 2). In tale caso, infatti, la percentuale sale al $43.2 \pm 6.5\%$ (range: 34.8% - 53.1%).

Proiezione longitudinale della riduzione delle lesioni di basso grado

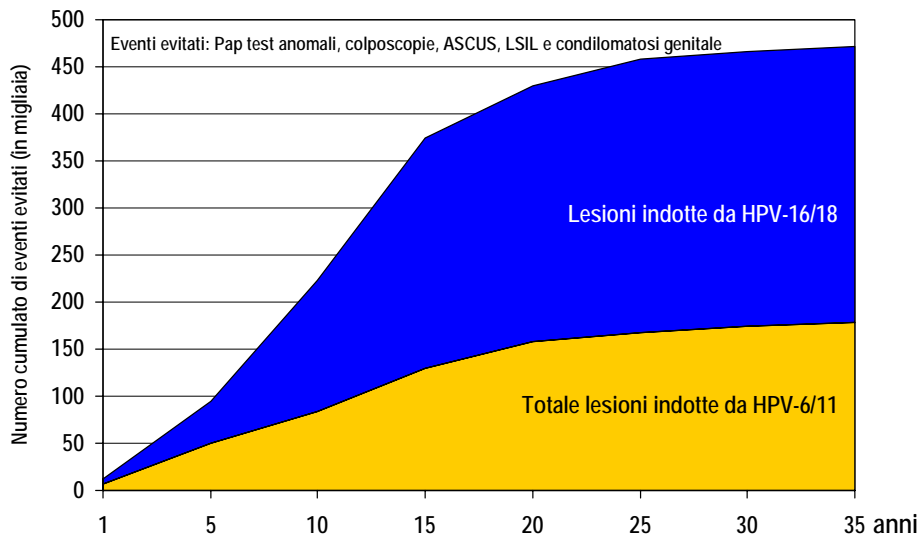
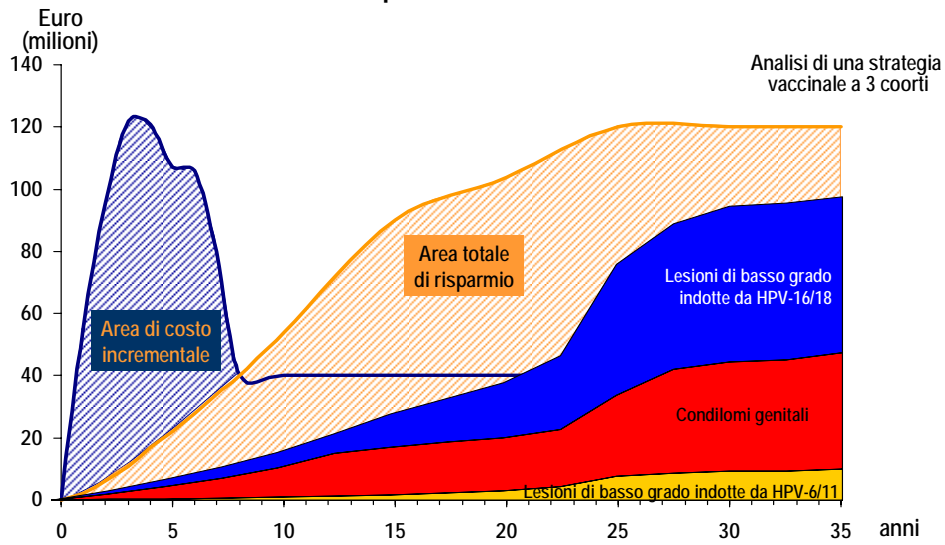


Figura 2

Reiterando lo stesso processo, con variabili esclusivamente di costo, è stato possibile ottenere una proiezione dei risparmi connessi alla prevenzione delle lesioni di basso grado, in seguito all'impiego di vaccino quadrivalente. Nella figura 3 sono state riportate, per completezza, sia la curva delle risorse necessarie per l'implementazione del programma vaccinale multicorte (costi incrementali), sia la curva delimitante i risparmi complessivi. Aggiungendo i cost-savings delle lesioni di basso grado dipendenti da HPV 6-11 a quelli delle condilomatosi genitali prevenute, si denota che il valore di potenziale riduzione dei costi dovuti al vaccino quadrivalente equivalgono a quasi 34 milioni di Euro (figura 4).

Proiezione di costi e risparmi totali connessi all'impiego del vaccino quadrivalente

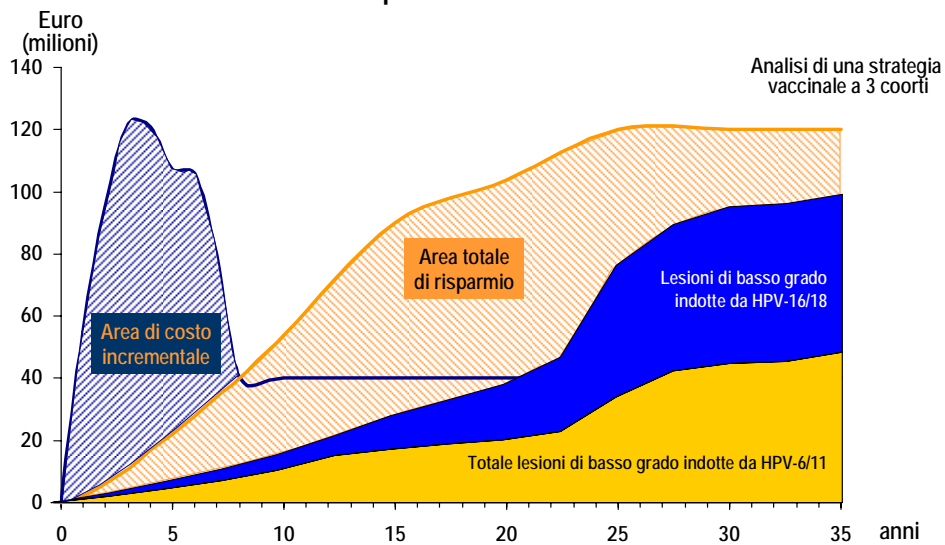


Modificato da Favato G. et al. [1]

Figura 3

Infine, ponendo in relazione la riduzione totale dei costi delle lesioni di basso grado e della condilomatosi con la spesa attualmente sostenuta per la gestione di queste patologie (pari a circa 102 milioni di Euro), si osserva che il vaccino quadrivalente dovrebbe determinare un risparmio netto del 68.6% (vale a dire circa 70 milioni di Euro), una sostanziale riserva economica che potrebbe essere destinata al finanziamento di altri obiettivi prioritari in ambito di tutela e prevenzione della salute pubblica.

Proiezione di costi e risparmi totali connessi all'impiego del vaccino quadrivalente



Modificato da Favato G. et al. [1]

Figura 4

La soluzione al problema dell'efficienza di allocazione delle risorse in sanità non può fondarsi esclusivamente sull'ostinata ricerca del prezzo più basso per i beni o i servizi di cui si ha necessità. Per poter rendere disponibili strumentazioni diagnostiche, farmaci e vaccini che risultano innovativi e ad elevato contenuto biotecnologico, è imprescindibile eseguire una oggettiva «spending review», che permetta di qualificare la spesa e di effettuare scelte strategiche economicamente convenienti e profittevoli. Per i vaccini queste considerazioni assumono una valenza ancora più rilevante. E, in effetti, come suggerito anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, operare delle scelte di sanità pubblica soltanto sulla base del prezzo può essere rischioso e antieconomico^[28].

5. Bibliografia

1. Favato G, Pieri V, and Milss RW. Cost-effective analysis of anti-HPV vaccination programme in Italy: a multi-cohort Markov model. **Henley Discussion Paper Series**, february 2007 no. 13. **Henley Centre fo Value Improvement**, Henley Mangament College, Henley on Thames, UK
2. Giorgi Rossi P, et al. The burden of cervical diseases caused by human papillomavirus in italy. **5th International Conference on Cervical Cancer (ICCC)**. Venice, Italy, April 13th - 15th, 2007. ICC 2007
3. 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
4. Brown M.L. et al. Estimate health care costs related to cancer treatment from SEER-Medicare data. **Medical Care** 2002; 40 (suppl. 8): IV-104-117
5. Franceschi S. HPV e prevenzione. **GISCI (Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma) National Congress; Rome, april 20-21 2006**. <http://www.gisci.it/aggiornamento/Relazioni/Roma2006/franceschi/index.htm> (last accessed on september 2006)
6. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide. **International Agency for Research in Cancer** 2004. CancerBase n. 5
7. 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
8. **Ministero della Salute**. Dati SDO 1999-2003. (http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp)
9. **Istituto Superiore di Sanità**. La mortalità per causa in Italia: 1980-2002. (<http://www.iss.it/site/mortalita/Scripts/Uscita.asp>)
10. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide - GLOBOCAN 2002. Descriptive Epidemiology Group of International Agency for Research on Cancer (IARC) . <http://www-dep.iarc.fr>
11. 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
12. Del Turco M, Zappa M. et al. **Osservatorio Nazionale Screening - Quarto Rapporto**, 2005
13. Holowaty P. et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. **Journal of the National Cancer Institute** 1999; 91: 252-258
14. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **International Journal of Gynecological Pathology** 1993; 12: 186-192
15. 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

16. Ho GY et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. **The New England Journal of Medicine** 1998; 338:423-428
17. 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
18. 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
19. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low grade cervical lesions: comparison by geographic lesions and with cervical cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2005; 14: 1157-64
20. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. **The New England Journal of Medicine** 2007; 356: 1915-1927
21. The FUTURE I Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases **The New England Journal of Medicine** 2007;356:1928-1943
22. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. **The Lancet** 2007; Vol 369: 1861-1868
23. BROWN D. The Future Study Group. HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, U.S.A., September 17-20, 2007. ICAAC 2007. Abstract G-1720b
24. Villa L. for the FUTURE I and II Study Group. Quadrivalent human papillomavirus (hpv) type 6/11/16/18 I1 virus-like particle vaccine: first analysis of cross-protection against cervical intraepithelial neoplasia (cin) and adenocarcinoma in situ (ais) caused by oncogenic hpv types in addition to 16/18. **EUROGIN** 2007; Monaco October 4-6. Abstract SS2-2
25. Panotopoulou E, Tserkezoglou A, Kouvousi M, et al. Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31, and 33 in a cohort of Greek women. **J Med Virol** 2007; 79: 1898-1905
26. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. **Am J Epidemiol** 2000; 151: 1158-1171
27. Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, et al. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. **Cancer** 2006; 106: 1054-1064

28. **World Health Organization.** Immunization financing, supply and procurement. Posted by: WHO, Geneva, Switzerland, 3 February 2006. http://www.who.int/immunization_supply/en/ (last accessed on December 2007)