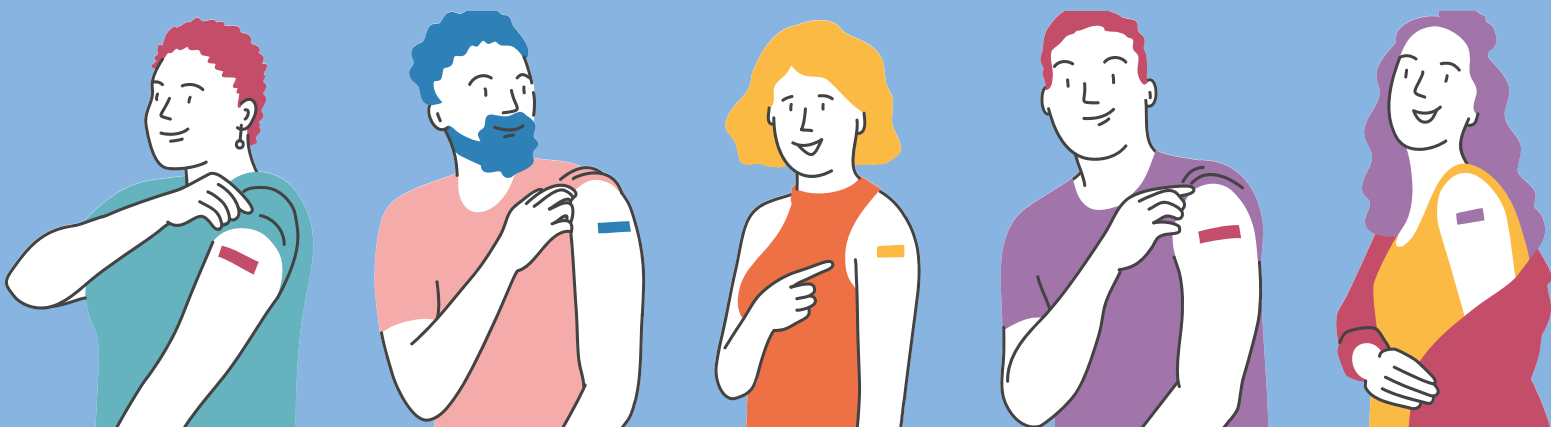


# Il valore sanitario, economico e sociale della vaccinazione universale contro l'HPV in Italia



a cura di  
**Francesco Saverio Mennini**



# **Il valore sanitario, economico e sociale della vaccinazione universale contro l'HPV in Italia**

**a cura di**

**Francesco Saverio Mennini**

Professore di Microeconomia ed Economia Sanitaria,  
Research Director Economic Evaluation and HTA (EEHTA) del CEIS,  
Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" -  
Institute of Leadership and Management in Health, Kingston University, London -  
Past President SIHTA  
Capo del Dipartimento della Programmazione, dei Dispositivi Medici, del Farmaco  
e delle Politiche in favore del Servizio Sanitario Nazionale, Ministero della Salute



**Copyright © 2024 by EDRA S.p.A.**

EDRA S.p.A.  
Via G. Spadolini 7  
20141 Milano, Italia  
Tel. 02 88184.1  
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

**Ludovico Baldessin**  
Chief Executive Officer

**Susanna Garofalo**  
Project Director

**Alessia Scotton**  
Editorial Project Manager

eISBN: 978-88-214-5771-5

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare a giugno 2024

Stampatore: T&T Studio, Milano

# Indice

<b>Prefazione</b>	5
<b>Executive summary</b>	7
<b>1. Le diverse dimensioni della vaccinazione HPV</b>	11
• La storia del vaccino contro l'HPV	11
• La complessità degli aspetti legati alla vaccinazione	11
• I modelli sviluppati sul rapporto costo-efficacia della vaccinazione	13
<b>2. Gli studi italiani sul valore della vaccinazione HPV</b>	15
• Approccio alla ricerca	15
• Principale costrutto di ricerca: modellare i risultati economico-sanitari	15
• Opzioni metodologiche	16
• I risultati della ricerca	17
<b>3. Conclusioni e prospettive future</b>	21
• Contributo e limiti degli studi italiani sulla vaccinazione HPV	21
• L'impatto globale della vaccinazione contro l'HPV	21
<b>Appendice</b>	23
<b>Bibliografia</b>	26



# Prefazione

**È** con grande piacere che ho accettato la proposta di Francesco Mennini, economista sanitario di fama, ma soprattutto mio caro amico, di presentare questo volume sul valore sanitario, economico e sociale della vaccinazione universale contro l'HPV in Italia. Come medico, e soprattutto come ginecologo oncologo, credo che l'argomento in questione sia uno dei più importanti temi da trattare in ogni contesto in cui si parli di medicina, di politica sociosanitaria, di strategie di prevenzione.

Ritengo, infatti, che la storia della scoperta dell'HPV come fattore causale del cancro della cervice uterina, la disponibilità di un test molecolare di rilevamento di questo virus utilizzabile a scopo di screening e la conseguente possibilità attraverso la vaccinazione di una prevenzione primaria del carcinoma del collo dell'utero, nonché di altri tumori HPV-relati nella donna e nell'uomo, rappresenti una delle più belle pagine scritte dalla medicina moderna. Di questa storia il testo attuale racconta molto bene non solo l'inizio ma anche l'evoluzione nel tempo che ha portato in maniera del tutto errata a ritenere per molto tempo il vaccino per l'HPV un presidio soprattutto "femminile" e dell'età infantile. In realtà, la lotta alla diffusione del papillomavirus umano non è una questione di genere ma deve essere praticata indipendentemente da questo per poter ottenere un beneficio significativo e duraturo sulla popolazione. In altre parole, è evidente che la vaccinazione universale è l'obiettivo che dobbiamo perseguire per massimizzare i vantaggi di prevenzione oncologica sulla popolazione. Risulta anche evidente dalla lettura che, pur nella difficoltà di un calcolo preciso del rapporto costo-efficacia di una strategia di vaccinazione su larga scala (legata alle numerose variabili che intervengono nell'analisi), questa risulta economicamente vantaggiosa per il nostro sistema sanitario nazionale.

L'utilità di contributi come quello del prof. Mennini, che in maniera molto semplice e chiara ma anche scientificamente rigorosa danno informazioni essenziali non solamente per i medici o per gli operatori della sanità in generale ma anche per il grande pubblico, è evidente se consideriamo che purtroppo ad oggi in Italia la copertura vaccinale media per HPV arriva appena al 50%. È infatti paradossale e anche deludente pensare che, pur potendo oggi sognare grazie alla ricerca

medica un mondo senza HPV (situazione che probabilmente si realizzerà ad esempio in Australia nel 2030 dove la copertura vaccinale arriva all'85% della popolazione), oggi in Italia registriamo circa 2500 casi di tumore invasivo del collo dell'utero con circa 800 decessi (sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi del 68%).

Ne consiglio la lettura soprattutto ai giovani perché, come spesso ampiamente discusso, i principi della prevenzione in generale e soprattutto quelli legati alle malattie sessualmente trasmesse devono essere appresi fin dall'età adolescenziale.

La semplicità di esposizione di questo libro, che lo rende anche piacevole nella lettura, viene anche dalla grande conoscenza del prof. Mennini dei temi trattati, conoscenza testimoniata dall'importante numero di pubblicazioni da lui e dal suo gruppo prodotte su questo argomento. È anche evidente dalla lettura che in questo settore la ricerca italiana ha dato e continuerà a dare un contributo scientifico significativo.

Mi auguro quindi che questo volume possa avere la diffusione che merita, contribuendo così ad aumentare in maniera significativa la cultura dei medici e del grande pubblico su questo importante argomento.

**Professore Giovanni Scambia**

*Ordinario di Ostetricia e Ginecologia,  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma  
Direttore Scientifico, Fondazione Policlinico  
Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma*



# Executive summary

Il vaccino per la prevenzione delle infezioni da papillomavirus umano (*Human Papilloma Virus*, HPV) rappresenta senza dubbio una delle scoperte più innovative del secolo che, fin dalle prime fasi del suo impiego, ha richiesto un'attenta valutazione economico-sanitaria che è stata basata su evidenze cliniche in continua evoluzione.

Al momento della sua introduzione, il vaccino anti-HPV è stato usato solo per la prevenzione del carcinoma della cervice nelle donne. Alcuni anni più tardi, è stato dimostrato il ruolo dell'HPV quale agente eziologico di alcuni tumori che colpiscono uomini e donne indistintamente, ovvero quelli anali, orali e della testa e del collo. Nel 2015, è stata introdotta una nuova versione del vaccino (vaccino 9-valente) attiva su un maggiore numero di ceppi di HPV che determinano lo sviluppo di diverse neoplasie maligne. Nel 2017, in Italia il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale ha esteso la vaccinazione contro l'HPV anche agli individui di sesso maschile.

L'implementazione di una strategia vaccinale universale, ovvero che coinvolge maschi e femmine, contro l'HPV non può prescindere da una decisione basata sull'evidenza che vaccinare anche i ragazzi offre vantaggi sanitari ed economici maggiori rispetto a quelli indotti da un programma vaccinale solo femminile. A tale riguardo, diversi modelli matematici ed economici hanno stimato il potenziale impatto di un programma di vaccinazione universale, con evidenze differenti a seconda degli studi e dei modelli utilizzati.

Il *Value for Money* di un'innovazione farmaceutica rivoluzionaria cambia con la disponibilità di nuove informazioni cliniche e le valutazioni economico-sanitarie per essere adeguate devono riuscire a monitorare attentamente questi cambiamenti, al fine di cogliere l'intero valore dell'innovazione

farmaceutica per la società, e per questo motivo diviene necessario valutare di volta in volta, in base all'obiettivo dello studio, qual è la migliore metodologia che possa permettere di valorizzare correttamente il valore dell'innovazione in questione.

Nel secondo capitolo, che costituisce la parte centrale di questo documento, vengono presentati gli studi che sono stati condotti in Italia, nel corso degli anni, con la finalità di offrire un contributo rilevante alla valutazione del valore economico per l'ente pagante (Servizio Sanitario Nazionale, SSN) dell'immunizzazione contro l'HPV in seguito alla disponibilità di nuovi dati clinici.

È importante sottolineare che è stato svolto un approfondito lavoro di ricerca finalizzato a colmare il divario tra la produzione di evidenze scientifiche e la valutazione del valore sanitario, economico e sociale delle strategie di immunizzazione contro l'HPV. L'obiettivo ultimo è, infatti, quello di migliorare l'accesso alla vaccinazione, riducendo dunque le disuguaglianze tra generi, preferenze e comportamenti sessuali.

Nei sopracitati studi, oggetto di otto pubblicazioni scientifiche (*vedi Box 1*), il setting a cui si fa riferimento è la popolazione italiana coperta dal SSN, mentre l'approccio analitico varia in base alla disponibilità di nuovi dati che informano i modelli economici, volti a dimostrare la corrispondenza tra valutazione economica e disponibilità di nuove evidenze cliniche sull'immunizzazione contro l'HPV. In definitiva, la metodologia impiegata è stata adattata allo specifico obiettivo di ciascuno studio.

In primo luogo, un modello originale di Markov [[Paper 1](#)] ha dimostrato che vaccinare le adolescenti contro l'HPV risulta vantaggioso e costo-efficace come programma di salute pubblica in Italia. Per fornire input al modello rilevante per l'Italia, entrambi i termini della valutazione economica sono

stati ricavati dai dati originali del SSN che sono stati utilizzati in due pubblicazioni. In particolare, è stata impiegata una metodologia standardizzata di *time trade-off* (TTO) [Paper 2] per quantificare la perdita di utilità negli stati di salute affetti da patologie indotte da HPV in Italia. Dall'altra parte,

è stato sviluppato un innovativo *bound optimization model* [Paper 3] per determinare se l'allocazione di risorse fosse in grado di prevenire le malattie causate dall'HPV *ex ante*.

I risultati delle analisi di costo-efficacia [Paper 1, Paper 2, Paper 3] sono stati inclusi nel dossier di de-

## BOX 1. Riepilogo delle pubblicazioni scientifiche prese in esame

**Paper 1:** **Mennini FS**, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Largeron N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2008;112(2):370-6.

**Paper 2:** **Mennini FS**, Panatto D, Marcellusi A, Cristoforoni P, De Vincenzo R, Di Capua E, Ferrandina G, Petrillo M, Sasso T, Ricci C, Trivellizzi N, Capone A, Scambia G, Gasparini R. Time trade-off procedure for measuring health utilities loss with human papillomavirus-induced diseases: a multicenter, retrospective, observational pilot study in Italy. *Clin Ther* 2011;33(8):1084-95.e4.

**Paper 3:** **Mennini FS**, Baio G, Montagano G, Cauzillo G, Locuratolo F, Becce G, Gitto L, Marcellusi A, Zweifel P, Capone A, Favato G. Governance of preventive health intervention and on time verification of its efficiency: the GIOVE Study. *BMJ Open* 2012;2(2) e000736.

**Paper 4:** Haeussler K, Marcellusi A, **Mennini FS**, Favato G, Picardo M, Garganese G, Bononi M, Costa S, Scambi G, Zweifel P, Capone A, Baio G. Cost-effectiveness analysis of universal human papillomavirus vaccination using a dynamic Bayesian methodology: the BEST II Study. *Value Health* 2015;18(8):956-68.

**Paper 5:** Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio RA, Lombardi A, Mariani L, **Mennini FS**, Pecorelli S, Rezza G, Zuccotti GV, Peracino A. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect* 2017;145(10):1962-82.

**Paper 6:** **Mennini FS**, Bonanni P, Bianic F, de Waure C, Baio G, Plazzotta G, Uhart M, Rinaldi A, Largeron N. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. *Cost Eff Resour Alloc* 2017;15:11.

**Paper 7:** **Mennini FS**, Fabiano G, Favato G, Sciattella P, Bonanni P, Pinto C, Marcellusi A. Economic burden of HPV9-related diseases: a real-world cost analysis from Italy. *Eur J Health Econ* 2019;20(6):829-40.

**Paper 8:** **Mennini FS**, Silenzi A, Marcellusi A, Conversano M, Siddu A, Rezza G. HPV vaccination during the COVID-19 pandemic in Italy: opportunity loss or incremental cost. *Vaccines (Basel)* 2022;10(7):1133.

terminazione del prezzo che ha portato al rimborso iniziale del vaccino anti-HPV in Italia.

Ancora, lo studio BEST II [Paper 4] ha valutato il rapporto costo-efficacia della vaccinazione universale rispetto alla vaccinazione selettiva delle ragazze di 12 anni e l'impatto economico dell'immunizzazione su varie malattie causate dall'HPV. In questo articolo, è stato sviluppato un modello dinamico bayesiano di Markov per analizzare la trasmissione di HPV in coorti di femmine e maschi. Di conseguenza, la vaccinazione universale (*gender-neutral*) contro l'HPV è risultata essere un'alternativa costo-efficace rispetto allo screening del carcinoma della cervice o alla vaccinazione per sole donne. Sulla base di queste ulteriori evidenze, il Governo italiano è stato il primo tra i Paesi del G8 a estendere il programma nazionale di immunizzazione contro l'HPV ai ragazzi di 12 anni (2017).

Una revisione sistematica della letteratura [Paper 5] ha mostrato che l'inclusione di ulteriori tipi di HPV nel vaccino 9-valente (attivo su nove ceppi del virus) offre la possibilità di ampliare la protezione contro l'infezione da HPV. Lo studio è stato inserito nel dossier per la determinazione del prezzo per il rimborso del vaccino anti-HPV 9-valente in sostituzione della formulazione quadrivalente.

Sono stati poi eseguiti due ulteriori studi sul valore del vaccino 9-valente in Italia. In particolare, un'analisi di costo-efficacia [Paper 6] ha mostrato i vantaggi aggiuntivi del vaccino 9-valente per la popolazione italiana attraverso il ricorso a un modello di trasmissione dinamica che simula la storia naturale delle infezioni da HPV e che ha consentito di stimare i costi e i QALY (*quality adjusted life year*) associati alle strategie di vaccinazione. Dall'analisi si evince che, se fosse raggiunto un tasso di copertura vaccinale di circa il 70%, la popolazione italiana sarebbe meno esposta ai ceppi HPV ad alto rischio e, di conseguenza, il peso delle malattie correlate all'HPV verrebbe significativamente ridotto. Le conclusioni portano ad affermare che la vaccinazione delle sole ragazze e la vaccinazione universale con il vaccino 9-valente sono strategie costo-efficaci rispetto alla vaccinazione delle sole ragazze con il vaccino bivalente o quadrivalente.

Un'ulteriore analisi di dati di *real-world* è stata condotta, in Italia, con l'obiettivo di fornire una stima delle spese mediche totali e dirette attribuibili all'infezione da HPV, attraverso una stratificazione del *burden* economico per sesso e malattie specifiche e utilizzando input di costo prelevati dal SSN [Paper 7]. Lo studio rappresenta un primo tentativo di misurare l'impatto economico delle malattie correlate all'HPV in Italia, considerando il vaccino 9-valente e i dati disponibili. Secondo i risultati di questo studio, l'impatto economico tra gli uomini rappresentava più di un terzo (42%) dei costi diretti totali delle malattie correlate ai 9 ceppi di HPV, comprese le condizioni cervicali, il che è coerente con i dati precedentemente pubblicati e con lo sforzo compiuto per estendere il programma di immunizzazione contro l'HPV anche ai ragazzi.

Infine, di recente è stato pubblicato uno studio volto a valutare l'impatto epidemiologico ed economico del calo dei tassi di copertura vaccinale, dovuto alla pandemia da COVID-19, sugli adolescenti maschi e femmine di 12 anni che non sono stati vaccinati contro l'HPV nel periodo 2017-2021, utilizzando report ufficiali ministeriali sulla vaccinazione HPV [Paper 8]. Sulla base di modelli precedentemente pubblicati, che stimano l'incidenza e l'impatto economico delle malattie correlate all'HPV in Italia, è stato sviluppato un nuovo modello per misurare l'impatto dei tassi aggregati di copertura vaccinale HPV raggiunti in Italia nel suddetto periodo.

I risultati di questi otto studi italiani hanno consentito di concludere che una copertura vaccinale non ottimale causa un aumento del carico di malattie correlate all'HPV e importanti perdite economiche per il nostro Paese. Pertanto, il raggiungimento degli obiettivi nazionali di immunizzazione contro l'HPV è una priorità di salute pubblica che ha un valore sociale rilevante, contribuendo a garantire l'efficacia della protezione offerta dal vaccino e l'efficienza del Sistema Salute, in termini di equità di salute tra maschi e femmine e, soprattutto, di riduzione della sofferenza umana in entrambi i sessi accompagnata da una corretta gestione dell'assistenza sanitaria.



# 1.

## Le diverse dimensioni della vaccinazione HPV

### La storia del vaccino contro l'HPV

Nel 2008 il professor Harald zur Hausen ha ricevuto il premio Nobel per la scoperta del ruolo cancerogeno del papillomavirus umano (HPV): nel 1976 il medico tedesco fu il primo a ipotizzare che l'HPV rivestisse un ruolo importante nello sviluppo del tumore della **cervice uterina**. Le sue ipotesi vennero confermate dagli studi che il suo gruppo condusse tra il 1983 e il 1984 e che hanno permesso di identificare l'associazione tra HPV-16 e HPV-18 nel tumore della cervice uterina. In seguito, nel 1989, il professore Ian Frazer scoprì il vaccino contro l'HPV. Da quella data, sono trascorsi molti anni prima di arrivare allo sviluppo di un vaccino innovativo multivalente capace di estendere la protezione a un numero maggiore di tipi HPV. Nel 2006, infatti, il vaccino contro l'HPV quadrivalente viene approvato in 53 Paesi. Il vaccino è stato indicato per lesioni condilomatose e cervicali correlate ai tipi 6, 11, 16 e 18 in donne di età compresa tra 16 e 26 anni e in entrambi i sessi tra 9 e 15 anni. Infatti, dopo l'introduzione del vaccino, le informazioni cliniche in merito all'HPV sono considerevolmente cambiate. Al momento della sua introduzione, il vaccino contro l'HPV è stato perlopiù usato per la prevenzione del carcinoma della cervice nelle donne. Alcuni anni più tardi, è stato dimostrato il ruolo dell'HPV quale agente eziologico dei tumori che colpiscono uomini e donne indistintamente, ovvero quelli anali, orali e della testa e del collo.

Infine, è stato introdotto il vaccino contro l'HPV 9-valente, attivo su un maggior numero di ceppi di HPV all'origine delle neoplasie maligne. I risultati

degli studi condotti su questa nuova versione del vaccino, che hanno coinvolto ben 14.000 donne tra 16 e 26 anni, sono stati resi noti nel 2015. L'esito è stato sorprendente: il primo vaccino 9-valente ha dimostrato un'efficacia del 97,4% contro i tumori e le lesioni precancerose associate ai 5 tipi aggiuntivi di HPV.

### La complessità degli aspetti legati alla vaccinazione

Dal punto di vista del sistema sanitario nazionale, è difficile stabilire se un cambiamento costituisca una vera innovazione. In base alla teoria della *governance* evolutiva, i cambiamenti avvengono continuamente, in adattamento all'ambiente.<sup>1</sup> L'innovazione potrebbe essere vista come un'importante discontinuità rispetto al passato, che può avvenire come un cambiamento improvviso, un cambiamento progressivo o un cambiamento graduale, sebbene queste definizioni abbiano poca rilevanza teorica. L'aspetto fondamentale è che l'unica modalità valida di funzionamento dei sistemi sociali, come il SSN, è la continua valutazione di nuove evidenze scientifiche relative all'impatto osservato dell'innovazione sulla società. L'"autopoiesi" del sistema sociale è la continua rivalutazione delle informazioni precedenti sulla base di quelle nuove. L'innovazione, in questo senso, non può che essere una descrizione *ex post*: "un'osservazione retrospettiva in cui un evento viene definito come qualcosa di innovativo o trasformativo".<sup>2</sup>

Nel settore sanitario, la generazione di evidenze spesso non contribuisce alla valutazione tempestiva

delle innovazioni nel mondo reale, in particolare quando ci si concentra sul rapporto costo-efficacia.<sup>3</sup> Il caso della vaccinazione contro l'HPV è emblematico in questo senso.

La scoperta e lo sviluppo dei vaccini contro il papillomavirus umano, che prevengono una serie di tumori correlati all'HPV, è un traguardo scientifico davvero impressionante. Nel decennio successivo all'approvazione del vaccino tetravalente per la prevenzione dei tipi 6, 11, 16 e 18 dell'HPV, il vaccino ha dimostrato un'elevata efficacia.<sup>4</sup>

L'approvazione di un vaccino 9-valente, in grado di contrastare altri cinque tipi di HPV oncogeno, ha aumentato la protezione.<sup>5</sup> L'introduzione di questo vaccino migliorato ha offerto l'opportunità di cancellare un involontario pregiudizio di genere che ha danneggiato gli sforzi compiuti con la vaccinazione contro l'HPV.

Inizialmente, a causa dell'associazione al carcinoma della cervice, gli studi condotti sul vaccino contro l'HPV sono stati svolti prendendo in esame soltanto la popolazione femminile e di conseguenza il vaccino è stato giustamente approvato solo per i soggetti di sesso femminile di età compresa tra 9 e 26 anni. Allo stesso modo, questo programma di somministrazione si inseriva in un contesto culturale esistente secondo cui l'HPV era un "problema femminile". L'associazione dell'HPV alla popolazione femminile e il conseguente impatto sull'impostazione delle strategie di prevenzione primaria sono stati definiti "femminilizzazione dell'HPV". Il processo di *femminilizzazione* si verifica quando a livello sociale una certa problematica viene incentrata sulle donne, determinando un impatto sul modo in cui la problematica viene percepita dal pubblico e affrontata dal Governo e da altre Organizzazioni.<sup>6</sup>

Pertanto la femminilizzazione dell'HPV è stata, in qualche modo, il risultato di una combinazione involontaria tra le evidenze scientifiche di allora e la nostra lunga storia di disuguaglianza. La scelta di offrire il vaccino soltanto ai soggetti di sesso femminile era attribuibile alla scienza, alla politica, all'economia e alle convinzioni socialmente costruite sui ruoli di genere. Nel passaggio dal vaccino tetravalente a quello 9-valente, che ha comportato

delle modifiche di linee guida, dosaggio, comportamento nella pratica clinica e comunicazione sanitaria, è risultata evidente la necessità di nuove strategie per eliminare la disparità di genere nella somministrazione del vaccino.

L'HPV non è legato al genere. La femminilizzazione dell'HPV è stata influenzata e complicata dalla sua trasmissibilità sessuale. Prima dell'approvazione del vaccino anti-HPV, grazie ai risultati raggiunti dallo screening con il test di Papanicolaou (Pap test), l'associazione dell'HPV al sesso femminile ha contribuito a ridurre i tassi di morbilità e mortalità. Tuttavia, l'accostamento tra HPV e tumori femminili ha limitato il dibattito sulla prevenzione di altri tumori correlati all'HPV, come quelli anali e orofaringei, che non sono soggetti a screening di routine.

A causa della ritardata diffusione delle evidenze scientifiche che hanno messo in relazione il sesso maschile, i tumori e l'HPV, le raccomandazioni vaccinali per i soggetti di sesso maschile sono state rinviate e sono state incluse in linee guida separate. Di conseguenza, per il vaccino contro l'HPV ci sono state e continuano a esserci raccomandazioni disorientanti basate sul sesso e sull'età, con un'adesione alla vaccinazione nettamente inferiore tra i soggetti di sesso maschile.

La principale preoccupazione è che la femminilizzazione dell'HPV ostacoli la possibilità per gli uomini di trarre benefici dal vaccino contro questo virus. Di fatto, i bassi tassi di vaccinazione tra i soggetti di sesso femminile (ben al di sotto della copertura dell'80-90% richiesta affinché l'immunità di gregge abbia effetto), così come le convenzioni eteronormative (ad esempio, ignorare gli uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini), hanno messo in discussione l'ipotesi secondo cui adeguati tassi di vaccinazione contro l'HPV tra i soggetti di sesso femminile avrebbero in definitiva protetto il sesso maschile attraverso l'immunità di gregge.

In effetti, l'introduzione del vaccino solo per le ragazze ha distorto il quesito riguardante il rapporto costo-efficacia, in quanto questo quesito non era mai stato utilizzato in precedenza con un altro vaccino. In particolare, il quesito è stato formulato come "l'aggiunta della vaccinazione maschile

a quella femminile esistente è costo-efficace?” piuttosto che “sottoporre a vaccinazione entrambi i sessi è costo-efficace rispetto a non vaccinare nessuno?”. La controversia sul rapporto costo-efficacia della vaccinazione maschile è, in parte, il risultato del ritardo tra l'autorizzazione per la vaccinazione femminile e quella maschile. Pertanto, il ricorso a valutazioni del rapporto costo-efficacia per il sesso maschile continua a creare disuguaglianze nelle strategie di vaccinazione.

### I modelli sviluppati sul rapporto costo-efficacia della vaccinazione

L'accesso ai nuovi vaccini contro l'HPV ha indotto i responsabili politici a prendere decisioni in merito alle strategie di immunizzazione più costo-efficaci necessarie per ridurre il carico delle infezioni da HPV e delle malattie associate. Il riconoscimento che l'infezione maschile da HPV ha un impatto significativo sul carico delle malattie correlate all'HPV giustifica la discussione riguardante l'inclusione o meno dei soggetti di sesso maschile nel programma vaccinale.

La crescente domanda di studi economici ed epidemiologici ha portato allo sviluppo e alla pubblicazione di complessi modelli statistici che esaminano l'efficacia e il rapporto costo-efficacia dei vaccini contro l'HPV, dei programmi di screening e delle strategie di immunizzazione disponibili. Tuttavia, dalla letteratura esistente si evince che le posizioni sulla vaccinazione universale contro l'HPV (esclusi gli studi presentati nel prossimo capitolo) sono contraddittorie.

Due studi<sup>7,8</sup> hanno riportato che la vaccinazione universale contro l'HPV è costo-efficace. Tuttavia, come sottolineato in molti altri contributi, un programma di vaccinazione universale risultava anche “possibilmente costo-efficace”, “secondario all'aumento della copertura vaccinale delle donne”<sup>9,10</sup> e infine “mai costo-efficace” secondo tre studi.<sup>11-13</sup>

L'eterogeneità dei risultati osservati nelle pubblicazioni esaminate deriva dall'“elevato grado di

sensibilità alle condizioni limite e alla scelta degli input”. In particolare, alcuni fattori hanno giustificato l'aumento dei valori del rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), quali “maggiore efficacia del vaccino, durata della protezione, protezione crociata, durata dell'immunizzazione e periodo di osservazione”. Al contrario, i valori di ICER diminuivano quando si includevano una “serie più ampia di malattie indotte dall'HPV (come la papillomatosi respiratoria ricorrente, RPP), la durata della vaccinazione efficace per tutta la vita (nessuna dose successiva di richiamo), un numero ridotto di dosi necessarie per completare l'immunizzazione (due contro tre) e un prezzo unitario inferiore per flaconcino di vaccino”. Allo stesso modo, i finanziamenti potrebbero avere un ruolo nella scelta degli input per informare i modelli economici.

Pertanto, la probabilità di aggiungere i ragazzi, indicata dalla differenza tra i valori di ICER osservati e la soglia di accettabilità (che di solito è fissata a 50.000 dollari o 30.000 sterline), può dipendere dall'effetto generale dell'interazione tra i vari input del modello. A titolo di esempio, l'ICER più elevato (espresso in dollari per il 2015) osservato tra gli studi inclusi nella revisione sistematica era >200.000 dollari. Questo valore è stato determinato dal livello più alto di copertura vaccinale osservato nella revisione (il 75% di tutti i soggetti di sesso femminile di età compresa tra 12 e 26 anni, una coorte di *catch-up* di donne di età compresa tra 13 e 26 anni e il 75% di tutti i maschi di 12 anni), da un'elevata aderenza (90-100%) a un programma di vaccinazione a tre dosi e da un prezzo del vaccino relativamente elevato (128 dollari per flaconcino).

In seguito all'ampia varianza osservata nell'uso di diversi input economici nel corso del tempo, la risultante volatilità implicita nei valori di ICER suggerisce la necessità di una “data di scadenza” sulla validità dei risultati normativi derivanti dalle analisi di costo-efficacia. Gli input economici e demografici, tuttavia, non sono gli unici parametri che possono subire variazioni significative nel tempo.





## 2.

# Gli studi italiani sul valore della vaccinazione HPV

### Approccio alla ricerca

Il corpo principale della ricerca è stato guidato da un approccio pragmatico di metodi misti applicato alla valutazione del valore sociale delle strategie di vaccinazione contro l'HPV. Questa logica è apparsa la più adatta a indagare la varietà di input e metodi rilevanti per orientare le decisioni in merito alle politiche in ambito sanitario, consentendo la necessaria libertà nella scelta di diversi approcci quantitativi. Ogni metodo ha però i suoi limiti e le diverse tecniche possono essere complementari. In effetti, il modo di analizzare i dati dipende da quali misure sono state impiegate e da come sono stati raccolti i dati. I dati qualitativi, tuttavia, possono essere trasformati in valori quantitativi, ad esempio utilizzando questionari sulla qualità della vita per ottenere i valori di utilità.

La possibilità di integrare diversi approcci ha il vantaggio di consentire la *Methodological Triangulation*<sup>14</sup> (vedi Appendice). La triangolazione è una caratteristica comune degli studi con metodi misti e comporta ad esempio:

- “l'uso di varie fonti di dati (triangolazione dei dati);
- l'uso di un approccio multidisciplinare (triangolazione dei ricercatori);
- l'uso di più prospettive per interpretare i risultati (triangolazione della teoria);
- l'uso di più metodi per studiare un problema di ricerca (triangolazione metodologica)”.<sup>15</sup>

### Principale costrutto di ricerca: modellare i risultati economico-sanitari

La valutazione economico-sanitaria è un quadro comune ampiamente adottato per prendere decisioni orientate alle politiche volte a stabilire se particolari tecnologie sanitarie rappresentino un uso costo-efficace delle risorse sanitarie. In genere, il rapporto costo-efficacia di un determinato insieme di tecnologie sanitarie alternative richiede ampie evidenze che non sono disponibili da un'unica fonte. Questo quadro analitico decisionale può essere ottenuto attraverso l'uso di modelli matematici che consentono di “sintetizzare l'intera serie di evidenze rilevanti e di utilizzarle per il problema decisionale”.<sup>16</sup> Per sviluppare un modello analitico decisionale è in genere necessario un processo iterativo in cui lo sviluppatore deve fare delle scelte per definire i criteri di inclusione e il modo in cui questi fenomeni devono essere correlati tra loro. Queste scelte avvengono in ogni fase dello sviluppo del modello. Esse comprendono la selezione dei comparatori appropriati, gli stati di salute e le sequenze di eventi che influenzeranno la struttura del modello e la scelta dei metodi statistici necessari per ricavare i parametri del modello. È importante notare che l'assenza di informazioni perfette per la convalida di un modello riflette il fatto che raramente esiste un mezzo definitivo per determinare se queste scelte siano giuste o sbagliate. Invece, le scelte nello sviluppo dei modelli vengono prese a partire da giudizi soggettivi, con l'obiettivo finale di sviluppare un modello che sia

utile per orientare coloro che prendono le decisioni. Sulla base di queste premesse teoriche, il costrutto principale su cui si basa la ricerca è lo sviluppo di modelli concettuali (Figura 1).<sup>17</sup>

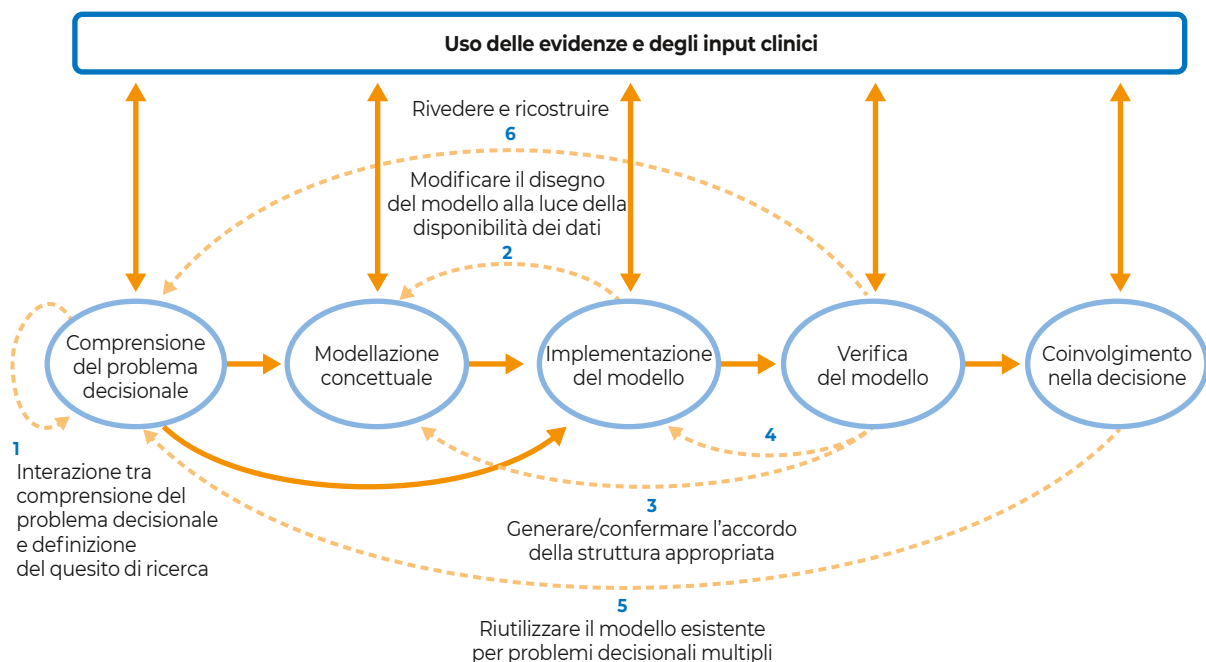
Le fasi principali dello sviluppo del modello seguono un flusso sia sequenziale sia iterativo:

1. **Comprensione del problema decisionale:** in questa fase iniziale le attività principali comportano l'immersione nelle evidenze della ricerca per definire il quesito di ricerca. Può esservi anche il coinvolgimento dei medici, di coloro che prendono le decisioni e dei metodologi, con l'obiettivo di comprendere che cosa è fattibile.
2. **Modellazione concettuale:** una volta identificato il divario, è necessario "tradurre la comprensione del problema decisionale in una soluzione matematica o tecnica basata su modelli".<sup>18</sup>
3. **Implementazione del modello:** l'implementazione del modello si ottiene attraverso l'uso di una piattaforma software.

4. **Verifica del modello:** è necessaria per evitare errori nel modello e comprende il coinvolgimento di esperti, il controllo della validità apparente, la verifica dei valori, della struttura e della logica, il controllo delle fonti di dati ecc.
5. **Coinvolgimento nella decisione:** in conclusione, il modello e i risultati ottenuti devono essere resi accessibili a coloro che prendono le decisioni attraverso un'adeguata reportistica.

### Opzioni metodologiche

Gli studi sono stati concepiti per colmare le lacune nella ricerca attuale sul valore sociale della vaccinazione contro l'HPV in Italia dal punto di vista del SSN italiano. Le otto differenti analisi consentono di dimostrare che il *Value for Money* di un'innovazione farmaceutica rivoluzionaria cambia con la disponibilità di nuove informazioni cliniche. Le valutazioni economico-sanitarie devono monitorare attentamente questi mutamenti, al fine di cogliere



**Figura 1.** Rappresentazione schematica dello sviluppo dei modelli concettuali in campo sanitario di Chilcott (modificata da Chilcott et al., 2010<sup>17</sup>).

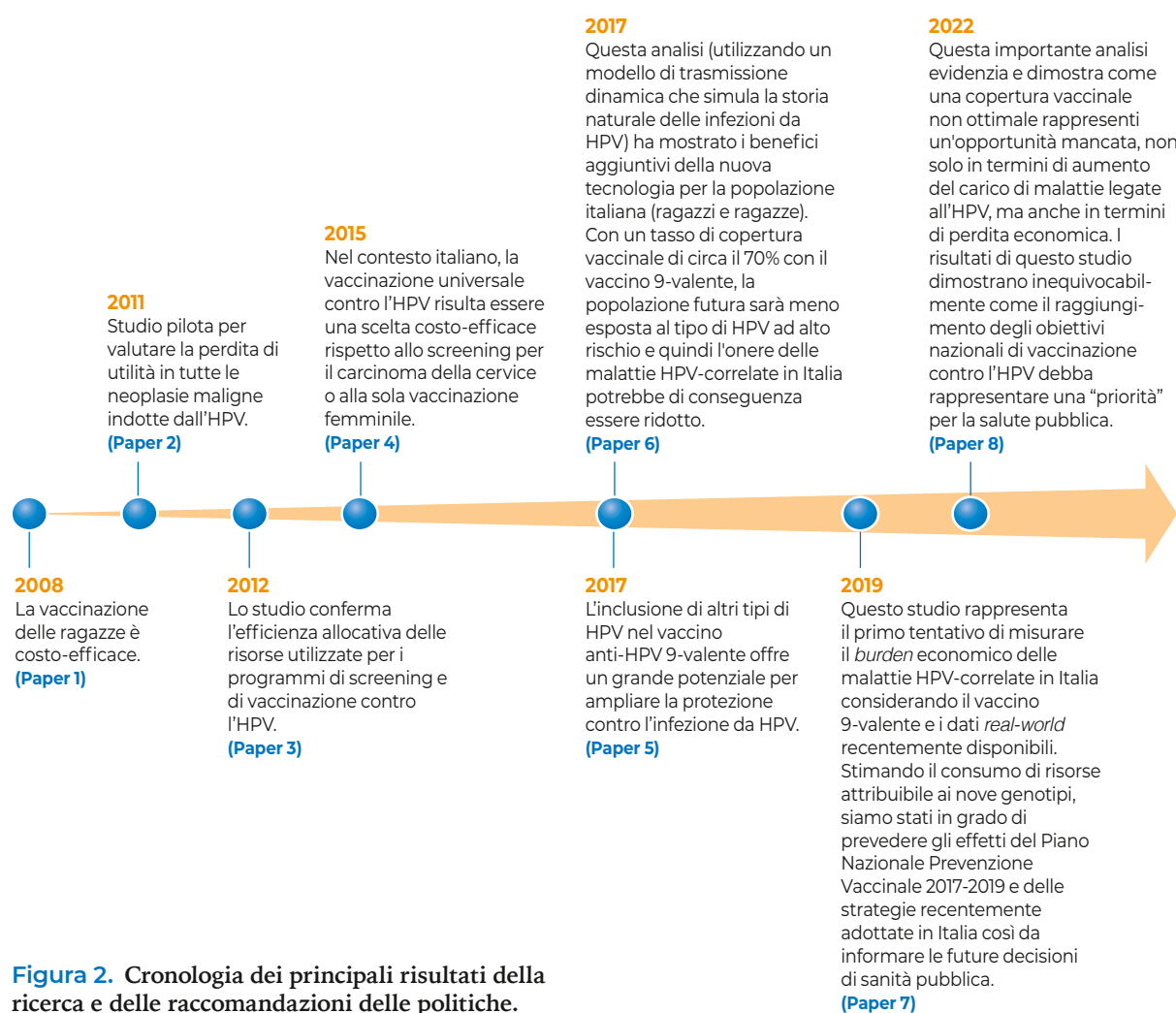
l'intero valore dell'innovazione farmaceutica per la società.

In definitiva, il ricorso a diversi metodi permette di cogliere un quadro olistico del “Valore in Sanità”, in modo che l'adozione di prospettive diverse possa rivelare alcuni elementi che non si adattano a una comprensione precedente e che i risultati divergenti possano promuovere “spiegazioni più profonde, più complesse e meno evidenti”.<sup>19,20</sup> La scelta di metodi che si completano a vicenda aumenta la validità dei risultati.<sup>21,22</sup> Negli otto studi è stata affrontata non solo la triangolazione metodologica, ma anche la “triangolazione dei ricercatori, della teoria e dei dati”.<sup>23</sup>

## I risultati della ricerca

Lo sviluppo di nuove prospettive di valutazione in risposta a nuovi input rilevanti (sia clinici sia economici) ha portato nel tempo a un cambiamento significativo del valore sociale della vaccinazione contro l'HPV, come illustrato nella **Figura 2**.

Questo approccio è in linea con il costrutto principale alla base degli otto studi italiani: il pragmatismo è apparso il più adatto a ricercare la varietà di input rilevanti per orientare le decisioni in merito alle politiche nella sanità pubblica, come la strategia di immunizzazione ottimale per eradicare l'HPV. Consentendo la possibilità di utilizzare uno qualsiasi dei metodi, delle tecniche e delle procedure in genere as-



**Figura 2.** Cronologia dei principali risultati della ricerca e delle raccomandazioni delle politiche.

sociati alla ricerca quantitativa, la raccomandazione delle politiche si è spostata dalla strategia selettiva iniziale (vaccinare solo le ragazze di 12 anni) al riconoscimento del valore sociale dell'immunizzazione universale, non appena si sono resi disponibili nuovi input utili per determinare il modello decisionale quantitativo (analisi di costo-efficacia).

I primi paper pubblicati risalgono al 2008, quando il vaccino tetravalente era appena diventato disponibile in Italia. Di conseguenza, l'obiettivo dello studio era stabilire l'impatto sanitario e il rapporto di costo-efficacia dell'introduzione di un vaccino tetravalente in aggiunta al programma di screening esistente per la prevenzione del carcinoma della cervice, che costituiva la principale indicazione approvata. In questo studio, attraverso l'adozione di un modello di Markov statico, sono stati confrontati due scenari:

- screening per il carcinoma della cervice (contesto attuale);
- vaccinazione contro l'HPV con un vaccino tetravalente in associazione al programma di screening esistente per il carcinoma della cervice previsto in Italia.

Di conseguenza, l'introduzione di un vaccino tetravalente fornirebbe sostanziali benefici per la salute della popolazione italiana. Precisamente, "l'implementazione della vaccinazione contro l'HPV in una coorte di ragazze di 12 anni eviterebbe 1432 casi incrementali di carcinoma della cervice (-63,3%) e 513 decessi correlati (-63,4%) rispetto al solo programma di screening". Questi dati sono stati ottenuti ipotizzando un tasso di copertura dell'80% e una durata della protezione per tutta la vita, nonché tassi di sconto dell'1,5% e del 3% rispettivamente per i benefici e i costi sanitari. Inoltre, questa nuova strategia preventiva è stata riportata come un "programma sanitario pubblico costo-efficace, in quanto il costo per QALY aggiuntivo guadagnato ha raggiunto 9569 euro, che è considerato una soglia accettabile".

Questo modello relativamente semplice ha avuto un'importanza emblematica nella storia delle vaccinazioni contro l'HPV. Pubblicata quasi

contemporaneamente a questo studio, un'analisi di costo-efficacia condotta da *Public Health England* ha formulato le stesse raccomandazioni per la vaccinazione contro l'HPV in Inghilterra.<sup>24</sup> I risultati del rapporto costo-efficacia sono stati confermati da centinaia di studi pubblicati nella letteratura esistente, utilizzando una serie di metodologie sofisticate. La vaccinazione selettiva delle ragazze di 12 anni è diventata rapidamente la strategia di immunizzazione contro l'HPV preferita in Europa e nella maggior parte dei Paesi con un sistema sanitario nazionale pubblico.

Negli anni successivi, i Paper 2 e 3 si sono concentrati su aspetti metodologici relativi alla valutazione di tutte le neoplasie maligne indotte dall'HPV, a prescindere dal sesso.

Il Paper 2 era uno studio pilota volto a indagare la fattibilità di una procedura *time trade-off* (TTO) standardizzata per quantificare la perdita di utilità negli stati di salute interessati dalle patologie indotte dall'HPV in Italia.

Il Paper 3 trattava un altro aspetto fondamentale dell'analisi di costo-efficacia della vaccinazione: il tasso di copertura ottimale. Il tasso di copertura vaccinale era l'indicatore del miglior beneficio possibile, dati i vincoli di bilancio.

A un prezzo di mercato per flaconcino di vaccino, il tasso di copertura ottimale era a favore della strategia di vaccinazione contro l'HPV a coorte multipla.

Questa osservazione ha avuto un impatto straordinario sullo sviluppo del rapporto costo-efficacia della vaccinazione contro l'HPV: se, dato un prezzo del vaccino, la copertura ottimale è una strategia a coorte multipla, quale sarebbe l'impatto economico dell'aggiunta dei ragazzi alla vaccinazione delle ragazze?

Il Paper 4 ha fornito una risposta a questo nuovo quesito di ricerca. Il sofisticato modello bayesiano dinamico ha suggerito per la prima volta che la vaccinazione universale rivolta alla stessa fascia d'età (12 anni) era una strategia estremamente costo-efficace rispetto al solo screening o a una singola coorte di soggetti di sesso femminile. I seguenti quattro aspetti innovativi hanno determinato i risultati dello studio:

1. la forza dinamica dell'infezione, compreso l'accoppiamento sessuale tra femmine e maschi, considerando automaticamente i cambiamenti nei modelli di interazione e la prevalenza della popolazione nel tempo;
2. l'ipotesi di un'immunità permanente dopo la vaccinazione iniziale contro l'HPV con tre dosi, senza la necessità di un richiamo;
3. il costo unitario della vaccinazione notevolmente basso rispetto al prezzo di listino ufficiale del vaccino sul mercato italiano; e soprattutto,
4. l'inclusione di un gran numero di malattie indotte dall'HPV rispetto ad altre valutazioni economico-sanitarie che tengono conto solo del carcinoma della cervice.

L'ultima osservazione è servita come base per il Paper 5, che ha lo scopo di "recuperare in maniera sistematica, raggruppare qualitativamente e quantitativamente, nonché valutare in maniera critica tutte le evidenze disponibili sul vaccino anti-HPV 9-valente provenienti da studi randomizzati controllati (RCT)". In questo paper abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura esistente sull'efficacia, sull'immunogenicità e sulla sicurezza del vaccino anti-HPV 9-valente, nonché una ricerca sistematica degli RCT registrati, completati e in corso. In questo lavoro abbiamo seguito il metodo di revisione denominato PRISMA (Prepared Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) e le relative linee guida.<sup>22</sup>

Le conclusioni della revisione sistematica della letteratura clinica esistente hanno evidenziato come l'inclusione di altri tipi di HPV nel vaccino offra un grande potenziale per ampliare la protezione contro l'infezione da HPV e il carico di malattie associate. Tuttavia, l'impatto del vaccino anti-HPV 9-valente in termini di riduzione del carico globale dei tumori correlati all'HPV dipendeva dall'adesione alla vaccinazione e dalla copertura vaccinale, nonché dalla sua disponibilità e, infine, dalla sua accessibilità dal punto di vista dell'ente pagante.

Le conclusioni hanno posto le basi per nuove analisi di costo-efficacia sulla nuova generazione del vaccino 9-valente, con l'obiettivo di valutare il

valore sociale di questo approccio innovativo alla strategia di vaccinazione contro l'HPV.

Nell'analisi oggetto del Paper 6, un modello di trasmissione dinamica (*dynamic transmission model*) che simula la storia naturale delle infezioni da HPV è stato calibrato al setting italiano e utilizzato per stimare i costi e i QALY associati alle strategie di vaccinazione. Le analisi hanno confrontato due strategie con il vaccino 9-valente (screening del cancro cervicale e vaccinazione 9-valente solo nelle ragazze o vaccinazione 9-valente in ragazzi e ragazze) con quattro strategie alternative (screening del cancro cervicale e vaccinazione con vaccino quadrivalente solo in ragazze, screening del cancro cervicale e vaccinazione con vaccino quadrivalente in ragazzi e in ragazze, screening del cancro cervicale e vaccinazione con vaccino bivalente solo in ragazze, strategia di solo screening). È stata presa in considerazione la prospettiva del SSN.

Rispetto al programma di vaccinazione con il vaccino quadrivalente, il vaccino 9-valente, in un programma comprendente ragazze e ragazzi, ha mostrato ulteriori riduzioni del 17% dell'incidenza del cancro cervicale, una riduzione del 35% e del 14% del cancro anale per i maschi e per le femmine e oltre un milione di casi di verruche genitali evitati dopo 100 anni. Questa nuova tecnologia è associata a un ICER di 10.463 euro per QALY guadagnati con la vaccinazione universale, che si riduce a 4483 euro quando si considera il passaggio al vaccino 9-valente solo per le ragazze.

Nello studio oggetto del Paper 7, è stato sviluppato un modello basato sull'incidenza del costo della malattia per stimare l'incidenza e i costi del cancro cervicale invasivo, della displasia cervicale, del cancro della vulva, della vagina, dell'ano, del pene, delle verruche orofaringee, anogenitali e della papillomatosi respiratoria ricorrente nel contesto del SSN. Sono stati utilizzati i dati delle registrazioni delle dimissioni ospedaliere di una regione italiana ed è stata condotta una revisione sistematica della letteratura per stimare il costo per caso nel corso della vita, il numero di casi incidenti, la prevalenza dei 9 ceppi di HPV. I costi delle opzioni terapeutiche non incluse nelle tariffe dei raggruppamenti omogenei di diagnosi (DRG)

sono stati stimati attraverso un'analisi di scenario. Nel 2018, i costi diretti annuali totali sono stati di 542,7 milioni di euro, con un intervallo compreso tra 346,7 e 782,0 milioni di euro. La frazione attribuibile ai 9 ceppi di HPV senza trattamento innovativo dei tumori è stata di 329,5 milioni di euro, pari al 61% del carico annuale totale delle malattie correlate all'HPV in Italia. Di questo importo, 135,9 milioni di euro (41%) erano relativi agli uomini, rappresentando il 64% dei costi associati a condizioni non cervicali.

Nella ricerca oggetto del Paper 8, attraverso un'analisi dei report ufficiali ministeriali sulla vaccinazione contro l'HPV, è stato sviluppato un modello per stimare il numero di maschi e femmine di 12 anni che non sono stati vaccinati contro l'HPV nel periodo 2017-2021. Sulla base di modelli precedentemente pubblicati che stimano l'incidenza e l'impatto economico delle malattie correlate all'HPV in Italia, è stato sviluppato un nuovo modello per misurare l'impatto dei tassi aggregati di copertura vaccinale HPV raggiunti in Italia nel suddetto periodo.

I risultati evidenziano che, nel 2021, 723.375 ragazze e 1.011.906 ragazzi nati tra il 2005 e il 2009 non sono stati vaccinati contro l'HPV in Italia (rispettivamente il 42% e il 52% di queste coorti). Rispetto all'obiettivo del 95% previsto dal

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale italiano, tra 505.000 e 634.000 ragazze non saranno protette contro un gran numero di malattie correlate all'HPV. Per i ragazzi, il numero della popolazione non vaccinata rispetto all'obiettivo applicabile è di oltre 615.000 nello "scenario migliore" e di oltre 749.000 nello "scenario peggiore". Complessivamente, tra 1,1 e 1,3 milioni di giovani adolescenti nati tra il 2005 e il 2009 non saranno protetti contro le malattie correlate all'HPV nel corso della loro vita, con un costo previsto per la non vaccinazione che supererà i 905 milioni di euro. Se vengono raggiunti i tassi di copertura vaccinale ottimali del 95%, il modello stima una riduzione dei costi pari a 529 milioni di euro, al netto dei costi sostenuti per l'attuazione del programma di vaccinazione. In conclusione, una copertura vaccinale non ottimale rappresenta un'opportunità persa, non solo a causa dell'aumento del carico di malattie correlate all'HPV, ma anche in termini di perdite economiche. Pertanto, il raggiungimento degli obiettivi nazionali di immunizzazione contro l'HPV è una priorità di salute pubblica.

Questo nuovo studio, alla luce dei risultati ottenuti e in termini di benefici sia epidemiologici sia economici, rappresenta uno strumento prezioso per consentire ai decisori di prendere decisioni informate riguardo alle strategie vaccinali in Italia.

# 3.

## Conclusioni e prospettive future

### Contributo e limiti degli studi italiani sulla vaccinazione HPV

I risultati degli studi, presentati negli otto paper, hanno stabilito il rapporto costo-efficacia della vaccinazione selettiva contro l'HPV, hanno evidenziato nuovi e fondamentali aspetti relativi alle modalità di valutazione del *Value for Money*, hanno riconosciuto la necessità di una vaccinazione universale e hanno chiarito le premesse per l'adozione di una nuova generazione di vaccini, attivi su un più ampio spettro di ceppi oncogeni dell'HPV.

Attraverso l'integrazione di nuove informazioni in modelli progressivamente più sofisticati, i quesiti di ricerca hanno anticipato lo sviluppo di nuove strategie di immunizzazione contro l'HPV più costo-efficaci, offrendo un contributo sostanziale alla valutazione del valore sanitario, economico e sociale di questa innovazione farmaceutica. L'impiego di modelli basati solo sul rapporto costo-efficacia presenta un primo limite legato al fatto che tali modelli non affrontano la problematica dell'uguaglianza nella sanità pubblica sollevata da una strategia di vaccinazione selettiva (solo per le ragazze). Il principio dell'equità e della parità di accesso all'assistenza sanitaria per massimizzare la salute della popolazione è una pietra miliare per tutti i sistemi sanitari. Pertanto, la vaccinazione universale offrirebbe a uomini e donne gli stessi diritti di protezione e:

- proteggerebbe i soggetti di sesso femminile e maschile da molte malattie correlate all'HPV, come i (pre)tumori della cervice, vulvari, vaginali e anali e le verruche genitali, riducendo in modo significativo il carico residuo in entrambi i sessi;

- migliorerebbe il controllo della circolazione dei tipi di HPV inclusi nel vaccino e delle malattie correlate e questo porterebbe potenzialmente alla “quasi eliminazione del vaccino”;
- farebbe diventare la vaccinazione contro l'HPV un programma di vaccinazione standard nei preadolescenti;
- ridurrebbe le disuguaglianze sanitarie di genere e sociali, proteggendo gli uomini da partner femminili o maschili non vaccinati (aumento del rischio con i movimenti della popolazione) e proteggendo le persone più vulnerabili attraverso la prevenzione delle verruche genitali.

Un secondo limite dei modelli basati solo sul rapporto costo-efficacia è legato alla scelta degli input di costo che è stata fatta per determinare i modelli. Ciò è stato limitato dalla prospettiva di valutazione (il SSN) e dalla scelta di includere soltanto i costi diretti. È difficile quantificare in termini monetari tutti i benefici economici della vaccinazione contro l'HPV, a meno che non si includano nell'analisi tutti i costi indiretti (ad esempio, riduzione del carico per il caregiver, dell'impatto psicosociale, dell'impatto sulla fertilità, della perdita di produttività). Di conseguenza, è improbabile che il rapporto costo-efficacia sia la misura più rilevante per la valutazione dell'ampio valore sociale della vaccinazione universale contro l'HPV.

### L'impatto globale della vaccinazione contro l'HPV

Sulla base delle evidenze descritte che evidenziano l'impatto sanitario, economico e sociale della vaccinazione HPV, risultano quanto mai urgenti non

solo decisioni politiche ma sostanziali interventi organizzativi e gestionali a sostegno di un'adeguata prevenzione delle patologie HPV-correlate in Italia. In particolare, è necessario identificare soluzioni organizzative e gestionali in grado di promuovere una prevenzione a misura degli adolescenti, una maggiore fiducia nei vaccini e un pieno recupero della copertura vaccinale dopo l'emergenza pandemica. Il raggiungimento di alte coperture per la vaccinazione contro l'HPV permetterebbe infatti di sfruttare a pieno le potenzialità di questa vaccinazione, che rappresenta uno strumento prezioso di

prevenzione primaria e di promozione della salute pubblica.

L'implementazione di specifiche analisi volte a valutare i fattori organizzativi, logistici, sociali delle campagne vaccinali contro l'HPV nonché utili informazioni riguardanti il punto di vista degli adolescenti target della vaccinazione, delle loro famiglie e degli operatori sanitari, consentirebbe di promuovere interventi che possano incrementare l'adesione alla vaccinazione contro questo virus e avere un impatto positivo organizzativo e gestionale delle vaccinazioni.



# Appendice

## Triangulation

La sintesi tra fonti molteplici e complementari è fondamentale per produrre evidenze credibili per le raccomandazioni delle politiche nel settore sanitario. Pertanto, con triangolazione si intende l'uso di più fonti di informazioni qualitative e quantitative, di metodi di raccolta e analisi dei dati per ottenere risultati o conclusioni importanti e complessi. L'adozione della triangolazione può rafforzare la qualità e la credibilità del supporto di evidenze per i risultati e le raccomandazioni, soprattutto in un campo di analisi complesso come quello sanitario in cui ogni singola fonte di dati presenterà limiti intrinseci. La triangolazione ha favorito i ricercatori, i metodi e la raccolta dei dati.

## Investigator triangulation

La triangolazione ha beneficiato dei team multidisciplinari di ricercatori. Nel disegno e nell'implementazione dei progetti sull'HPV, ho avuto l'opportunità di guidare e coordinare lo sforzo di ricerca di varie specializzazioni accademiche, con l'obiettivo di aggiungere diversi punti di vista alla definizione del quesito di ricerca e allo sviluppo di modelli quantitativi rappresentativi del contesto sanitario italiano. Questo approccio giustifica il numero di autori riconosciuti in ogni paper pubblicato presentato. In qualità di responsabile del progetto, il mio primo contributo è stato quello di identificare, reclutare e promuovere il lavoro dei principali esperti. Sebbene sia relativamente difficile gestire team complessi e dislocati su più sedi, era imperativo acquisire il maggior numero possibile di input per determinare i modelli. La

maggior parte dei punti di vista rilevanti è stata inclusa nell'analisi da parte dei principali:

- epidemiologi;
- medici;
- dirigenti della sanità pubblica;
- enti paganti (SSN italiano);
- specialisti di economia sanitaria;
- esperti di modelli bayesiani;
- statistici.

## Methodological triangulation

La “methodological triangulation” implica l'uso di più di un tipo di metodo per affrontare il medesimo quesito di ricerca. I vantaggi sono stati riscontrati nella conferma dei risultati e nell'aumento della validità, come la migliore comprensione dei risultati della ricerca. Sebbene molti ricercatori abbiano adottato questa tecnica, sono stati pubblicati pochi esempi.<sup>25</sup>

Gli otto articoli pubblicati rappresentano un caso unico di triangolazione del metodo.

Il Paper 1 rappresenta il punto di partenza: è stato adottato un modello statico di Markov di base per “stimare l'incidenza delle lesioni precancerose rilevate e del carcinoma della cervice”. Inoltre, il modello ha valutato il “tasso di mortalità per carcinoma della cervice, i rischi di lesioni precancerose e di carcinoma della cervice nell'arco della vita, i decessi causati dal carcinoma della cervice, l'aspettativa di vita residua e gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY)”. Con questo approccio sono stati calcolati i costi medici diretti totali relativi allo screening per il carcinoma della cervice, al programma di vaccinazione contro l'HPV e alla

gestione delle malattie correlate all'HPV. Infine, i costi incrementali sono stati divisi per i risultati incrementali sulla salute (numero di anni di vita guadagnati [LYG] o QALY guadagnati) per ottenere i rapporti incrementali di costo-efficacia (ICER).

Il Paper 2 ha affrontato una questione metodologica fondamentale dell'analisi di costo-efficacia, ovvero la validità del metodo utilizzato per ricavare le utilità dei pazienti. Questo parametro economico è determinante per il corretto calcolo del QALY, il denominatore del rapporto di costo-efficacia (ICER).

Questo “studio pilota trasversale, osservazionale, retrospettivo, multicentrico” faceva parte di un progetto di ricerca più ampio che comprendeva quattro studi. È stato concepito per ricavare le preferenze sullo stato di salute (utilità) in una coorte di pazienti con una diagnosi confermata istologicamente di CIN2-3. Tra le malattie correlate all'HPV (ad esempio, il carcinoma invasivo della cervice), ci si aspettava che tali lesioni fossero percepite con un'ampia variabilità nell'influenzare la qualità della vita dei pazienti.

Il Paper 3 poneva la questione della copertura vaccinale ottimale in presenza di vincoli di bilancio. L'accesso alla vaccinazione finanziata con fondi pubblici è infatti un altro fattore critico che influenza enormemente i risultati dell'analisi di costo-efficacia delle strategie di immunizzazione contro l'HPV. È stato quindi utilizzato un modello di ottimizzazione vincolata a causa dei numerosi vincoli *ex ante* che possono influenzare l'allocazione delle risorse tra i programmi sanitari. Ciò consente a coloro che prendono le decisioni di massimizzare i benefici totali attesi per un determinato budget.

Nel Paper 4, l'apprendimento metodologico acquisito con l'implementazione della nostra precedente ricerca è stato applicato alla modellizzazione della politica vaccinale universale in Italia, utilizzando un modello bayesiano dinamico di costo-efficacia. Adottando questo modello dinamico, sono state considerate le interazioni tra individui di sesso diverso nella definizione delle probabilità di transizione da “Esposizione” a “Infezione”. Pertanto la trasmissione dell'HPV è stata stimata per la prima volta utilizzando la forza di-

namica dell'infezione, definita come una “funzione delle probabilità di trasmissione dell'HPV, dei tassi di infezione dei partner e della prevalenza della popolazione”. Per fare ciò, a tutti i parametri sono state date opportune distribuzioni di probabilità, per riflettere lo stato della scienza. Tuttavia, come caratteristica comune della patogenesi in medicina umana, la maggior parte dei parametri era soggetta a una quantità considerevole di incertezza che è stata propagata attraverso il modello utilizzando la stima Monte Carlo a catena di Markov.

L'incertezza osservata nel Paper 4 nella distribuzione dei parametri clinici ha portato alla necessità di rivalutare tutti gli studi clinici randomizzati. Questo è stato l'obiettivo della revisione sistematica della letteratura clinica pubblicata, adottata come metodo principale per il Paper 5. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura esistente sull'efficacia, sull'immunogenicità e sulla sicurezza del nuovo vaccino anti-HPV 9-valente (HPV9), nonché una ricerca sistematica degli studi clinici (RCT) registrati, completati, attivi e/o in corso su HPV9. Il rigore metodologico della revisione sistematica della letteratura ha permesso di ridurre l'eterogeneità dei risultati, portando alla raccolta di una serie robusta di input, tra cui i risultati relativi all'efficacia, all'immunogenicità e alla sicurezza, che hanno costituito la base per la successiva generazione di studi di costo-efficacia delle strategie di vaccinazione universale volte a sradicare la minaccia dell'HPV e a cancellare il carico economico delle malattie imposto alla società dalle neoplasie maligne indotte dall'HPV.

### Data triangulation

La triangolazione dei dati avviene quando si utilizzano più teorie, materiali o metodi. Essa convalida i dati e aumenta la credibilità e la validità interna dei risultati della ricerca.

Sebbene i dati analizzati si riferissero a un unico contesto (la popolazione italiana e il sistema sanitario italiano), gli otto studi hanno seguito una serie senza precedenti di approcci alla raccolta dei dati.

Nel Paper 1, i dati epidemiologici italiani a disposizione sono stati utilizzati per determinare il modello. Il modello è stato poi calibrato empirica-

mente in modo gerarchico per adattarsi al tasso di prevalenza dell'HPV, nonché ai tassi di incidenza e mortalità specifici per età del carcinoma della cervice, così come è stato osservato nella popolazione italiana sottoposta a screening. Tuttavia, è stato ipotizzato che la storia naturale sottostante del carcinoma della cervice fosse fondamentalmente la stessa nei vari Paesi. Infatti, è risaputo che “i modelli di comportamento sessuale e l'età del debutto sessuale possono variare”.<sup>26</sup> Per tenere conto di questo aspetto, i tassi di incidenza dell'infezione da HPV sono stati aggiustati alle evidenze epidemiologiche italiane pubblicate.

Nel Paper 2, tre centri di ricerca clinica, situati nel Nord, nel Centro e nel Sud Italia, sono stati coinvolti nello studio per fornire i dati primari. Per identificare i pazienti eleggibili, sono stati utilizzati i seguenti criteri: “età compresa tra 18 e 65 anni al momento della diagnosi; diagnosi confermata istologicamente di CIN2-3; una procedura chirurgica registrata di conizzazione ospedaliera; tempo intercorso dalla conizzazione alla somministrazione dei questionari di 78 settimane (per evitare il potenziale effetto di compromissione del ricordo che potrebbe essere associato a un evento stressante)”. Sono stati esclusi i pazienti che non hanno compilato completamente i questionari utilizzati per misurare le utilità e la qualità di vita e quelli con una cartella clinica incompleta.

I dati secondari utilizzati per determinare il modello di ottimizzazione vincolata sviluppato nel Paper 3 sono stati forniti anche dalle aziende sanitarie italiane partecipanti. In particolare, sono state coinvolte cinque aziende sanitarie locali della Regione Basilicata e sono stati recuperati i dati sui tassi di screening e vaccinazione, sull'allocazione dei budget e sui costi (compreso il totale speso per la prevenzione) su base reale.

L'archivio demografico regionale ha fornito informazioni su “data di nascita, sesso e numero di identificazione sanitaria dei soggetti, mentre i dati sul percorso vaccinale (compresi i nomi e i numeri di identificazione sanitaria dei pazienti, insieme alle date di rilascio, ai nomi dei marchi e ai numeri di lotto del vaccino) sono stati ottenuti dal registro vaccinale regionale”. Tutti i dati personali sono stati sostituiti con un codice numerico univoco per garantire l'anonimato alla fonte di entrambe le informazioni.

Nel Paper 4, è stata considerata la percentuale di individui infetti nella popolazione disponibile per l'accoppiamento in un determinato momento e con i tre interventi alternativi. Questo è stato fatto per stimare la popolazione con HPV in modo dinamico. La forza dell'infezione è stata quindi calcolata come il prodotto di questi tre termini e ha determinato i tassi che sono stati trasformati in probabilità.

Infine, la revisione sistematica della letteratura, riportata nel Paper 5, è stata condotta seguendo l'approccio sistematico denominato PRISMA (*Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) e le relative linee guida. In questo lavoro, gli studi pubblicati sono stati recuperati dalle banche dati elettroniche Medline, Embase e Cochrane Library. Le strategie di ricerca nelle banche dati sono state costruite intorno alle parole chiave a testo libero relative al vaccino anti-HPV 9-valente. Inoltre, sono stati identificati e scaricati ulteriori studi dagli elenchi di riferimento degli articoli pertinenti e grazie alla consultazione di esperti del settore. Gli studi clinici registrati sono stati identificati dai registri e dalle piattaforme sulle sperimentazioni cliniche come l'ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform) dell'OMS, il registro ClinicalTrials.gov, il Cochrane Central Register of Controlled Trials e l'EU Clinical Trials Register.

## Bibliografia

1. Beunen R, Van Assche K, Duineveld M. Evolutionary governance theory: theory and applications. Springer, 2015.
2. Luhmann N. Social systems. Stanford University Press, Stanford, 1995.
3. Castle-Clarke S, Edwards N, Buckingham H. Falling short: Why the NHS is still struggling to make the most of new innovations. Briefing December 2017. Disponibile all'indirizzo: [www.nuffieldtrust.org.uk/research/falling-short-why-the-nhs-is-still-struggling-to-make-the-most-of-new-innovations](http://www.nuffieldtrust.org.uk/research/falling-short-why-the-nhs-is-still-struggling-to-make-the-most-of-new-innovations)
4. Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):565-80.
5. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(11):300-4.
6. Douglas A. The feminization of American culture. Farrar, Straus and Giroux, New York, 1977.
7. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010;28(42):6858-67.
8. Olsen J, Jørgensen TR. Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Eff Resour Alloc* 2015;13:4.
9. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* 2011;29(46):8443-50.
10. Burger EA, Sy S, Nygård M, et al. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One* 2014;9(3):e89974.
11. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ* 2009;339:b3884.
12. Laprise JF, Drolet M, Boily MC, et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine* 2014;32(44):5845-53.
13. Pearson AL, Kvizhinadze G, Wilson N, et al. Is expanding HPV vaccination programs to include school-aged boys likely to be value-for-money: a cost-utility analysis in a country with an existing school-girl program. *BMC Infect Dis* 2014;14:351.
14. Mertens M D, Hesse-Biber S. Triangulation and mixed methods research: provocative positions. *J Mix Methods Res* 2012;6(2):75-9.
15. Fielding NG. Triangulation and mixed methods designs: data integration with new research technologies. *J Mix Methods Res* 2012;6(2):124-36.
16. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modeling for health economic evaluation. Oxford University Press, New York, 2006.
17. Chilcott J, Tappenden P, Rawdin A, et al. Avoiding and identifying errors in health technology assessment models. *Health Technol Assess* 2010;14(25):i-135.
18. Robinson S. Conceptual modelling for simulation Part I: definition and requirements. *J Oper Res Soc* 2008;59:278-90.
19. Jick TD. Mixing qualitative and quantitative methods: triangulation in action. *Administrative Science Quarterly* 1979;24(4):602-11.
20. Patton MQ. Qualitative evaluation and research methods. Sage, Newbury Park, CA, 1990.
21. Bryman A. Quantitative and qualitative approaches: an overview. In: Brannen J (ed). *Mixing methods: qualitative and quantitative research*. Aldershot, Avebury, 1992:57-78.
22. Eisenhardt KM. Building theories from case study research. *Acad Manage Rev* 1989;14(4):532-50.
23. Denzin NK. *The research act: a theoretical introduction to sociological methods*. McGraw-Hill, New York, 1978.
24. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008;337:a769.
25. Bekhet AK, Zauszniewski JA. Methodological triangulation: an approach to understanding data. *Nurse Res* 2012;20(2):40-3.
26. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):888-95.



