



**La prevenzione del carcinoma della
cervice uterina: integrazione tra
screening e vaccinazione**

**La vaccinazione anti HPV:
un'analisi economica**

Prof. Paolo Castiglia

Istituto di Igiene e Medicina Preventiva

Università degli Studi di Sassari

- Perché un'analisi farmacoeconomica?
- Fornire al decisore elementi oggettivi sui quali basare le scelte in sanità

- Quali sono i requisiti perché l'analisi rappresenti un supporto oggettivo?

Qualità; Trasparenza; Comprensibilità;

Assenza di conflitto di interesse;

Utilizzo di metodologie condivise;

Comparabilità

Tecniche di analisi economica in Sanità

FORME DI ANALISI ECONOMICA IN AMBITO SANITARIO

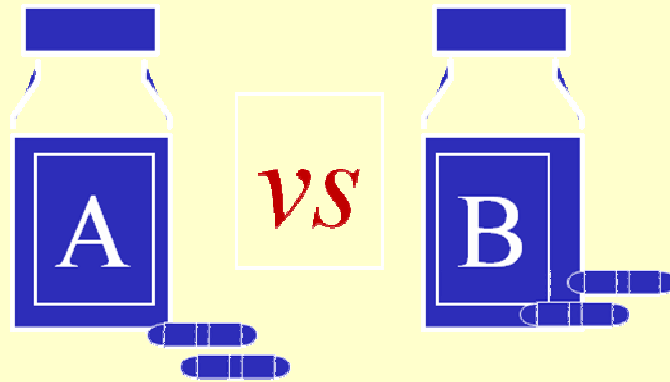
- Analisi della minimizzazione dei costi
- Analisi costi-benefici
- **Analisi costi-efficacia**
- **Analisi costi-utilità**

(R. Robinson, B.M.J. 1993)

(Linee Guida Olandesi. 1999)

A parità di efficacia, quale costa meno?

CMA = Analisi della minimizzazione dei costi



Alternativa
a costo più basso

La Cost Minimization Analysis confronta i Costi di terapie alternative per le quali sia stata dimostrata pari Efficacia (è un sottotipo della CEA)

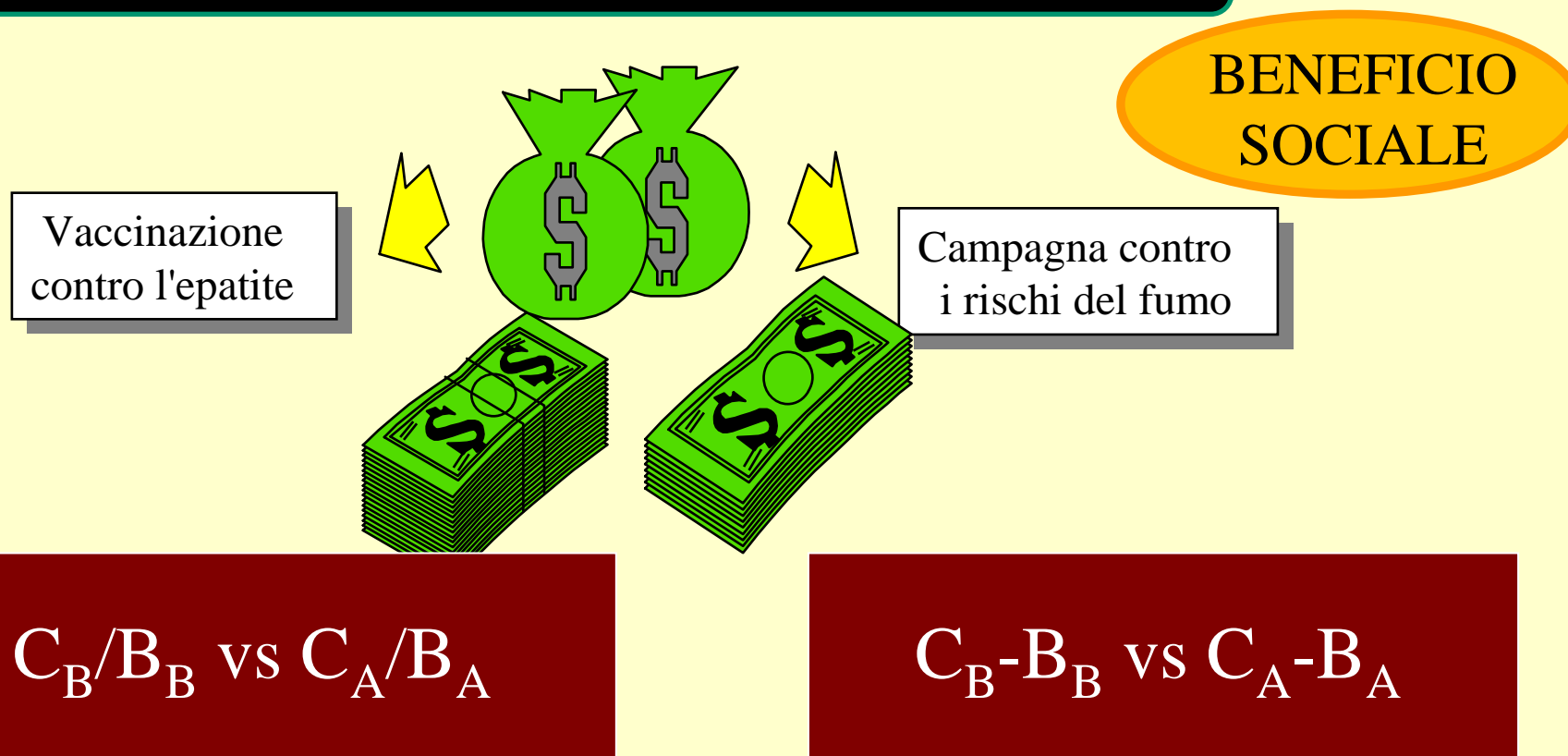
$$E_A = E_B$$

$$C_A \begin{matrix} \geq \\ \leq \end{matrix} C_B$$

I risultati della CMA evidenziano l'alternativa a Minor Costo

Qual è il beneficio sociale dell'investimento sanitario?

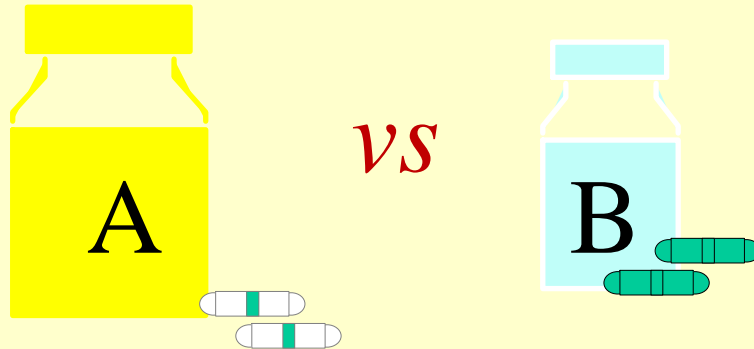
CBA= analisi costi-benefici



La Cost Benefit Analysis confronta i Costi e le Conseguenze di interventi sanitari alternativi valorizzando in termini monetari il Beneficio Sociale che ne deriva.

Quale trattamento dà la maggiore efficacia al minor costo?

CEA= analisi costi-efficacia



Costo per unità
di esito clinico

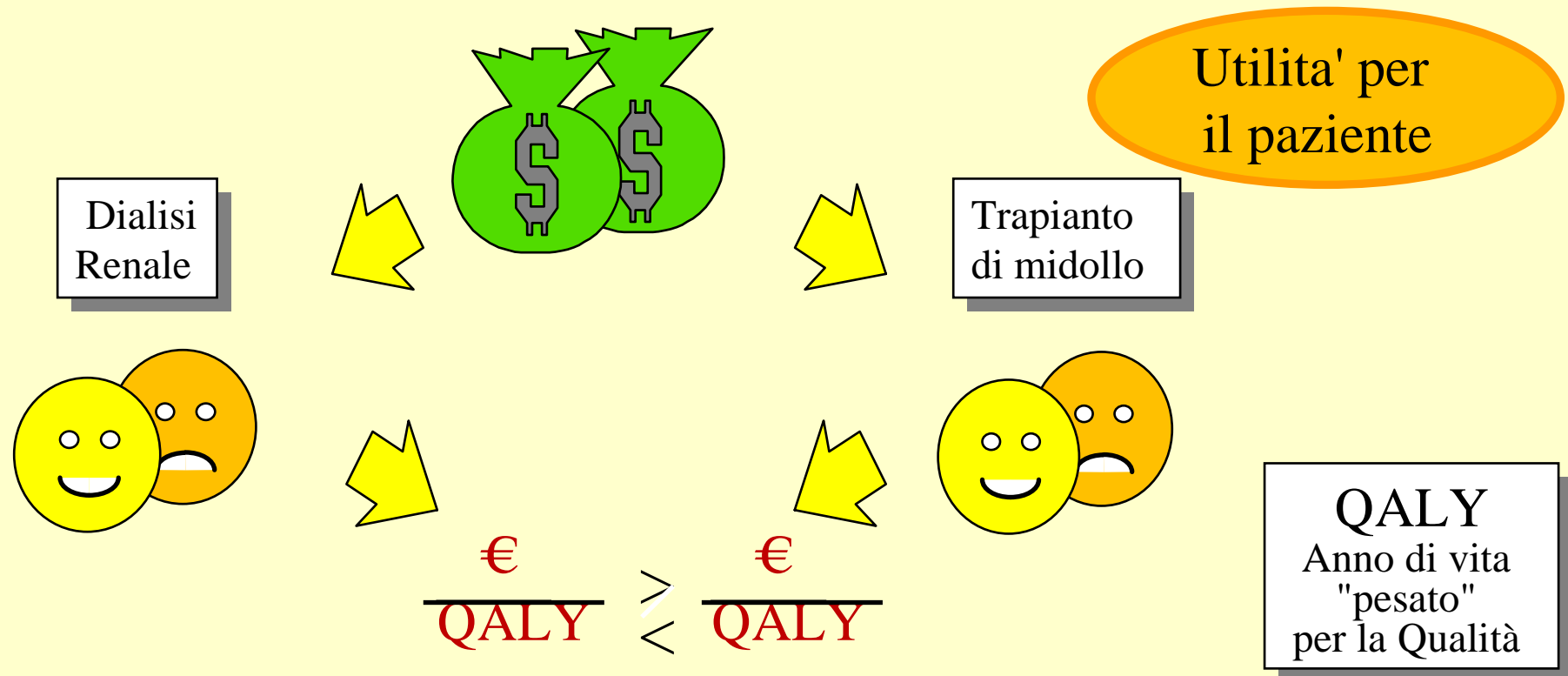
La Cost Effectiveness Analysis confronta Costi e Conseguenze di scelte sanitarie alternative che abbiano un obiettivo sanitario comune

$$\frac{C_A}{E_A} \gtrless \frac{C_B}{E_B} \quad \frac{\text{€}}{\% \text{ efficacia}}$$

I risultati della CEA vengono espressi in termini di Rapporto $\frac{\text{Costo}}{\text{Efficacia}}$

Quale intervento sanitario massimizza
l'utilità per il paziente?

CUA= analisi costi-utilità



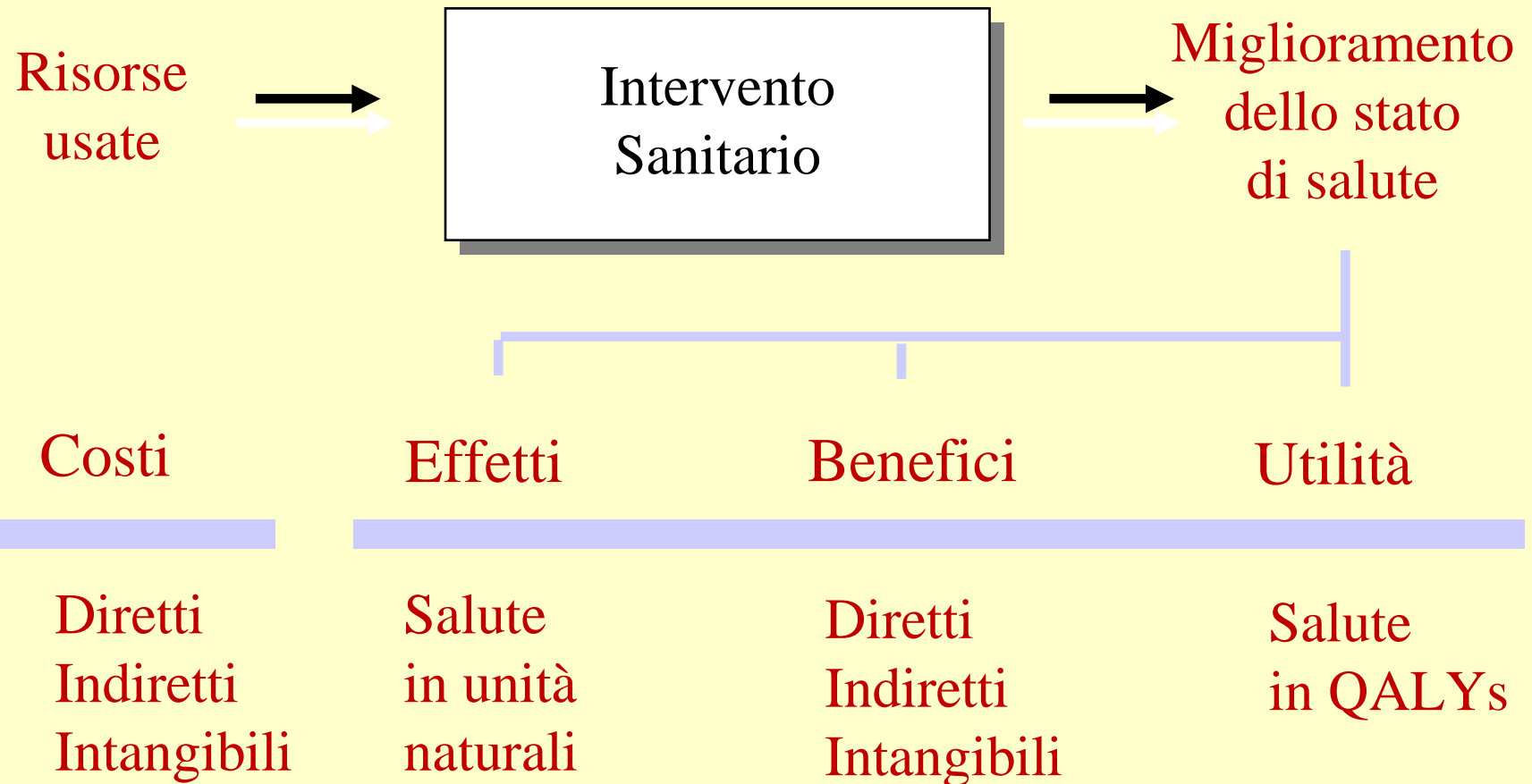
La Cost Utility Analysis confronta i Costi e le Conseguenze di
interventi sanitari alternativi in termini di:

€ / Unità di Utilità (€/QALY)

Sintesi dei metodi della farmacoeconomia

metodo	esiti	risultati
Costo minimizzazione	uguali	il costo più basso
Costo-beneficio	€	trasforma gli esiti in un valore monetario
Costo-efficacia	unità di efficacia	confronta il costo per unità di esito
Costo-utilità	unità di utilità	confronta il costo per unità di utilità

Componenti



**CALCOLO DEL TASSO DI SCONTO NELLA VALUTAZIONE
COSTI-BENEFICI**

ANALISI DELLA SENSIBILITA'

DECISIONI DI POLITICA SANITARIA

Analisi economica

- supporto al ragionamento sui problemi sanitari, non elemento decisivo di scelta
- ha lo scopo di rendere evidente l'uso più efficiente delle risorse disponibili, non quello di ridurre la spesa

Valutazione del trattamento (approccio tradizionale)

Tollerabilità

Gli effetti
collaterali sono
accettabili?

Efficacia Clinica
(efficacy)

Migliora le
condizioni del
paziente?

Efficacia
Epidemiologica
(effectiveness)

Può essere
adeguatamente
impiegato nella
pratica medica?

Valutazione del trattamento (approccio economico)

Tollerabilità

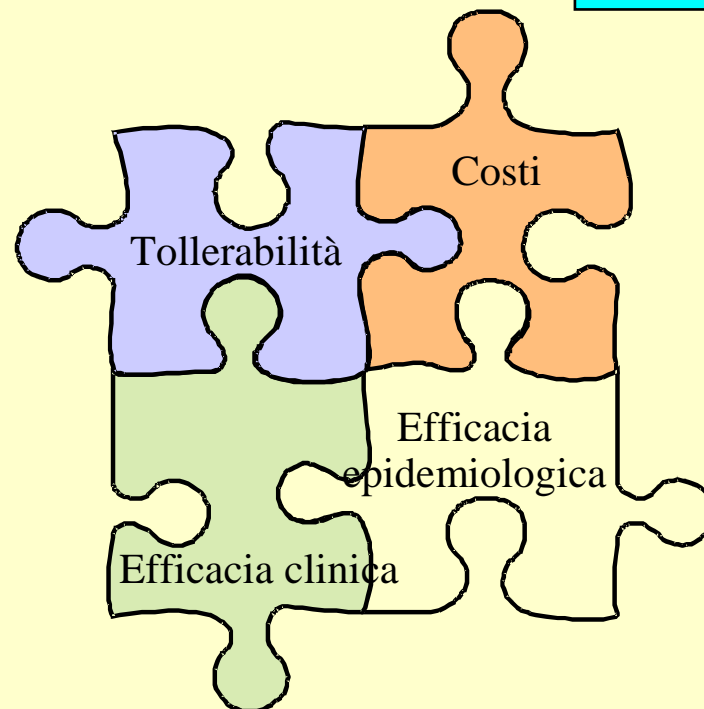
Efficacia clinica

Efficacia epidemiologica

+

Efficienza allocativa

Stiamo ottenendo il migliore risultato possibile, in termini di salute, con queste risorse?



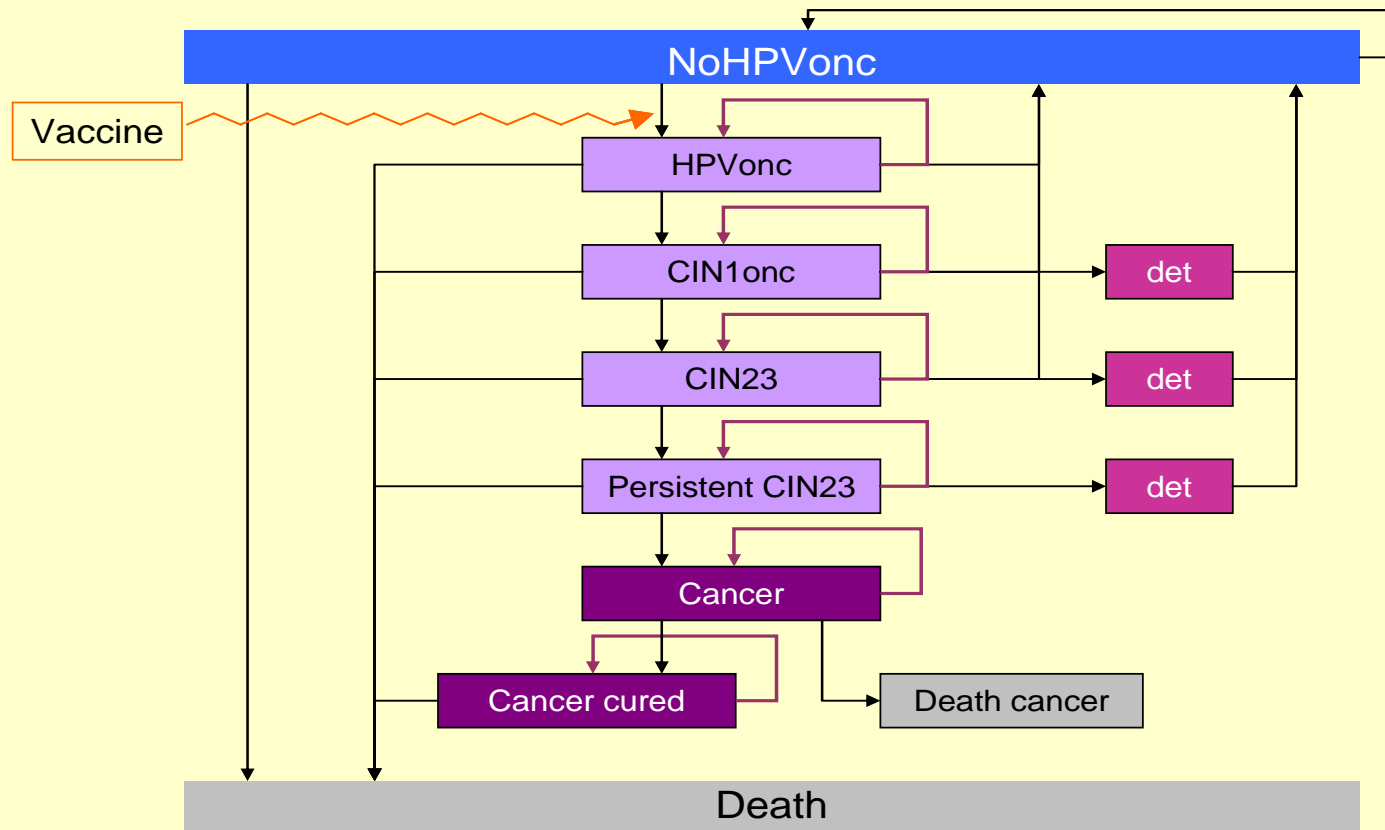
Concetto di Budget Impact

Ogni qual volta viene approvato l'uso di una nuova tecnologia, anche se il suo ICER è al di sotto del valore-soglia si genera comunque un aumento di spesa pubblica che andrebbe valutato

La sostenibilità di questa nuova spesa andrebbe verificata confrontandola con le risorse aggiuntive che ogni anno vengono messe a disposizione del sistema sanitario pubblico.

Impatto clinico ed economico della vaccinazione anti-HPV in Italia

La struttura del modello



det: subjects with disease detected through screening: same pathways but different probabilities

Modello di simulazione vaccinazione anti-HPV

Confronto: il modello permette di confrontare gli effetti della tecnologia su una coorte di donne di una determinata età (e.g. 12 anni) quando sottoposta

- al solo screening oppure
- allo screening + la vaccinazione anti HPV

Stati di salute : determina il numero di eventi osservati, calcolati nell'arco dell'intera vita della coorte, nelle due opzioni

Ad ogni stato di salute è stato anche attribuito un valore di utilità e il relativo costo.

BASE CASE

- Vaccinazione delle 12enni (281.000 soggetti), con una copertura del 90% vs. la non vaccinazione.
- Dati epidemiologici italiani (Ronco 2005, AIRT, ONS...).
- Copertura dello screening (regolare) del 65%.
- Consumo di risorse da LG italiane, dati ONS, parere esperti.
- Costo del vaccino 90€/dose.
- Costi derivati da tariffari nazionali.

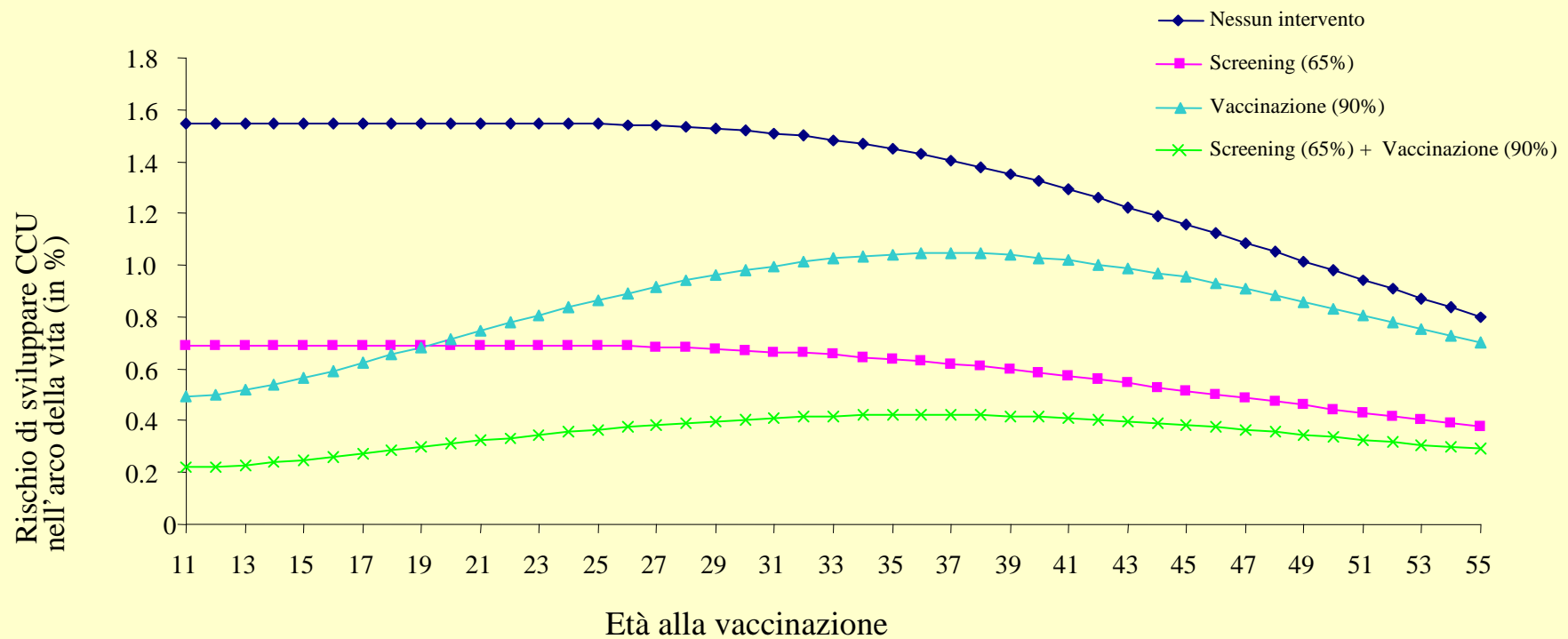
Modello "conservativo": non considera herd immunity.

Risultati forniti dalla modellizzazione

1. La previsione dei casi di CCU nella popolazione italiana e gli effetti delle diverse tecnologie disponibili su questa previsione
2. I risultati dell'analisi costo efficacia di Cervarix+screening vs. screening
3. L'impatto economico sul SSN derivante dall'introduzione di Cervarix in specifiche strategie vaccinali

Rischio a vita di CCU

Effetto dell'età alla vaccinazione sul rischio a vita di sviluppare CCU (espresso in %)



Riduzione del Rischio - NNV

	Valore assoluto SENZA vaccinazione	Valore assoluto CON vaccinazione	Numero di soggetti da vaccinare per evitare un singolo evento (NNV)
Rischio a Vita di:			
Cancro alle Cervice	0.70%	0.22%	215
Morte da cancro alla Cervice	0.28%	0.09%	520

Riduzione percentuale di eventi

- - 68% CCU
- - 68% morti per CCU
- - 31,5% CIN123
- - 18% Pap test anomali.

La valutazione di costo-efficacia:

Analisi Costo / Efficacia (CEA)


I costi sono espressi in unità monetarie
I benefici sono espressi in unità naturali (ex. **LY, QALY**)

$$\frac{\text{Costi}_1}{\text{Efficacia}_1} \quad \text{vs} \quad \frac{\text{Costi}_2}{\text{Efficacia}_2}$$

Analisi di costo/efficacia delle 12enni in Italia (281.000)

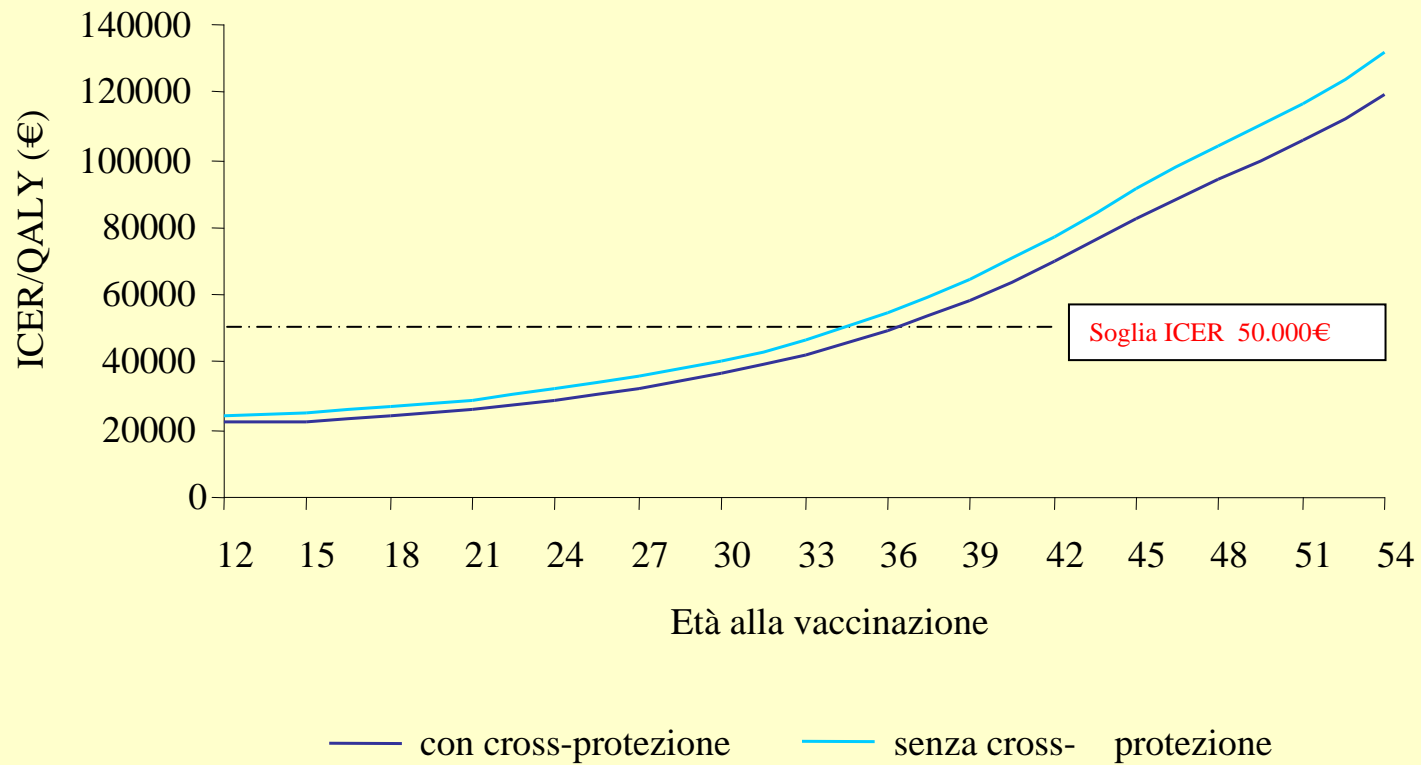
NO DISCOUNTING	population 1	population 2	Difference	ICER
Costs	62,776,737.462	112,201,766.463	49,425,029.002	-
Life years	20,435,830.989	20,446,980.178	11,149.190	4,433.06
Cancer cases	1,938.177	628.582	(1,309.594)	37,740.72
CC deaths	798.409	257.634	(540.776)	91,396.55
CIN123	96,760.401	66,354.334	(30,406.067)	1,625.50
QALY	20,431,738.077	20,445,599.298	13,861.220	3,565.71
DISCOUNTED	population 1	population 2	Difference	ICER
Costs	23,233,015.78	83,596,312.82	60,363,297.037	-
Life years	8,435,602.13	8,437,682.80	2,080.667	29,011.52
Cancer cases	557.9680	182.6616	(375.306)	160,837.35
CC deaths	185.748	60.566	(125.182)	482,205.36
QALY	8,434,595.361	8,437,332.284	2,736.922	22,055.17

Differenza costi / Differenza QALY
(valori "scontati")



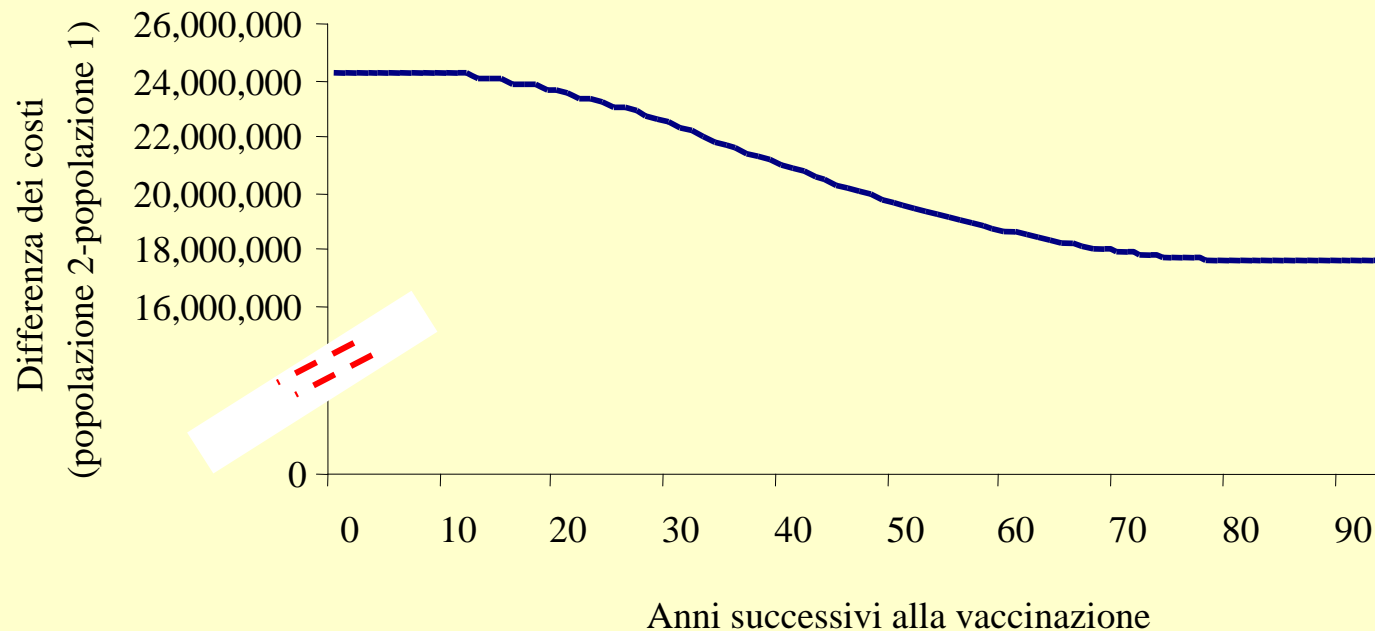
Analisi di costo/efficacia e età alla vaccinazione

Correlazione tra l'età alla vaccinazione e il costo incrementale

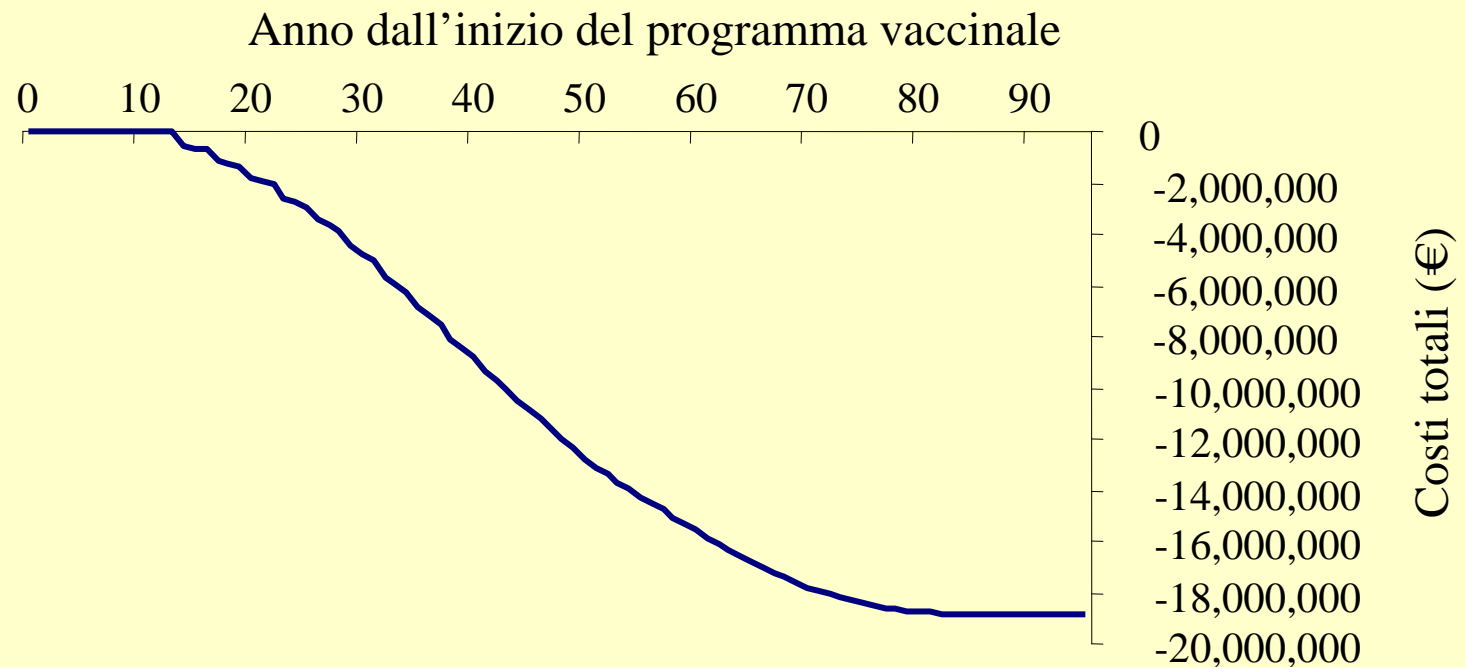


Analisi di Impatto sul Budget - Impatto sui costi

Distribuzione cumulative della differenza tra i costi nella coorte dei vaccinati e in quella dei non vaccinati nel tempo (€/100.000)



- Differenza netta di costi tra la pop. vaccinata e non vaccinata ~18 mln/100.000
- E' dovuta al costo aggiuntivo del vaccino (24 mln/100.000) a cui vengono sottratti i risparmi dovuti ai costi evitati della patologia (circa 6 mln).



Costi totali, al netto della vaccinazione:

- L'investimento iniziale comincia ad essere ripagato dopo 11 anni , con andamento progressivamente crescente fino ad un plateau dopo 80 anni

Conclusioni

- La vaccinazione più lo screening continua a fornire un beneficio incrementale rispetto allo screening da solo in tutte le età comprese fra 12 e 55 anni.
- La vaccinazione più lo screening è costo-efficace fino alla coorte di età di 35 anni, dato un valore massimo accettabile di costo per QALY guadagnato pari a €50.000.
- La vaccinazione di una coorte di 12enni costerebbe circa 67mln di € (~7 milioni/anno) e permetterebbe di prevenire nell'arco di un'intera vita 1309 casi e 540 morti con un risparmio netto di circa 17 mln di €.

Analisi economica dell'impatto della vaccinazione anti-HPV nella Regione Sardegna

Bamfi F, Marocco A, Cipriani F

Valori di efficacia e di copertura dello screening introdotti nel modello (Sardegna)

Efficacia (tipi oncogeni)	Valore
HPV 16/18	95.9%*
Efficacia Vaccinale (su altri tipi oncogeni)	
HPV oncogeni oltre HPV 16/18	27%**
Età alla vaccinazione e % di copertura	
12 anni	90%
Copertura Screening (ISTAT)	
Mai	40,4%
Irregolare (> 3 anni)	14,1%
Regolare (ogni 3 anni)	45,5%
Riduzione nel tempo dell'immunità (Waning)	
HPV 16	Nessuna
HPV 18	Nessuna
HPV oncogeni oltre HPV 16/18	Nessuna

* Harper 2006 – Efficacia sulle infezioni persistenti a 12 mesi a 5,5 anni di follow-up nella popolazione naive

** Paavonen 2007 – Efficacia sulle infezioni persistenti a 12 mesi in soggetti non completamente vaccinati

Costi regionali dei trattamenti (dettaglio)

Dati nazionali

Tariffe regionali

SARDEGNA	Description of the test performed	Proportion of subjects screened	CODE	Unit cost per examination	Yearly costs per screening	
Regular screening for subject including false-positive pap smears						
Main/regular test	Pap test	100%	91.48.4	2.58	2.58	
		100%	91.38.5	11.16	11.16	
Follow up/ confirmatory test	Colposcopy Biopsy	1%	70.21	10.74	0.09	
		1%	89.26	20.66	0.17	
		1%	67.19.1	27.27	0.22	
Regular screening for subject with negative pap smear including false-negative result						
Test for all subjects (no follow up test)						
	Pap test	100%	91.48.4	2.58	2.58	
		100%	91.38.5	11.16	11.16	
Treatment provided over the year after detection of CIN1HR						
Main/regular test	Pap test	100%	91.48.4	2.58	2.58	
		100%	91.38.5	11.16	11.16	
Follow up/ confirmatory test	Colposcopy Biopsy	1%	70.21	10.74	0.09	
		1%	89.26	20.66	0.17	
		1%	67.19.1	27.27	0.22	
	Treatment					
		Vaporizzazione laser	37%	67.32	37.18	13.76
		Crioterapia	37%	67.33	37.18	13.76
		Diatermocoagulazione	37%	67.32	37.18	13.76
	Escissione radiolf.	37%	360 DRG DH	1,457.18	539.16	
	Conizzazione	37%	363 DRG DH	1,801.91	666.71	
	Isterectomia	37%	355 DRG	3,238.18	1,198.13	
Immediate treatment						
Strict follow-up (additional pap) for patients not being treated						
Pap test		63%	91.48.4	2.58	1.63	
		63%	91.38.5	11.16	7.03	
	Visit	63%	89.26	20.66	13.02	
	Colposcopy	63%	70.21	10.74	6.77	

Costi regionali dei trattamenti (sintesi)

Interventi	Oggetto	Costo
Screening e trattamento CIN (primo anno)	Screening negativo (pap test)	€14.22
	Treatmento CIN1	€363.44
	Treatmento CIN2/3	€1576.20
follow-up delle CIN (anni successivi)	Follow-up CIN1	€45.14
	Follow-up CIN2/3	€90.28
Trattamento cancro	Cancro (media pesata dei vari stadi)	€11,223
Vaccino	Costo di 1 ciclo completo di vaccinazione	3 x €78.97*
Iniezione di richiamo	Costo del richiamo	non contemplato

*Prezzo aggiudicazione gara

STRATEGIA 1

VACCINAZIONE DELLE SOLE 12ENNI

**6662 bambine
90% copertura**

Benefici clinici ed analisi farmacoeconomica

BENEFICI CLINICI	senza vaccinazione	con vaccinazione	Differenza	NNV§
Casi di cervicocarcinoma	56	18	38	158
Morti da cervicocarcinoma	23	7	16	375
Lesioni CIN23	331	147	184	33
Lesioni CIN123	2,304	1,577	727	8
RISULTATI FARMACOECONOMICI°	senza vaccinazione	con vaccinazione	Differenza	Rapporto incrementale
Costi totali	509,491	1,721,769	1,212,278	-
Anni di vita guadagnati	199,976	200,037	61	20,032(ICER)
QALY	199,948	200,027	79	15,347(ICUR)

§=numero di soggetti da vaccinare per evitare un singolo evento; °I risultati farmacoeconomici sono scontati annualmente del 3%; tutti i valori presentati sono stati arrotondati al valore intero ad eccezione di ICER e ICUR che si basano su valori decimali.

Impatto finanziario coorte 12 anni

Oneri finanziari per il SSR	€ 1,420 MI
Costi diretti evitati	€ 0,533 MI
Ritorno sull'investimento	38%

STRATEGIA 2

**VACCINAZIONE DELLE 12ENNI
E
DELLE 16 ENNI**

**6662 bambine + 7916 ragazze
90% copertura**

Benefici clinici ed analisi farmacoeconomica

BENEFICI CLINICI	senza vaccinazione	con vaccinazione	Differenza	NNV
Casi di cervicocarcinoma	122	43	79	166
Morti da cervicocarcinoma	50	17	33	403
RISULTATI FARMACOECONOMICI^o	senza vaccinazione	con vaccinazione	Differenza	Rapporto incrementale
Costi totali	1,226,590	3,958,075	2,731,485	-
Anni di vita guadagnati	431,291	431,425	134	20,395 (ICER)
QALY	431,223	431,398	175	15,596 (ICUR)

Impatto finanziario

coorte 12 anni+16 anni

Oneri finanziari per il SSR	€ 3,108 MI
Costi diretti evitati	€ 1,117 MI
Ritorno sull'investimento	36%

CONCLUSIONE COORTI 12 E 16

Rispetto all'approccio a coorte singola, si riuscirebbero ad evitare ulteriori 43 casi di cancro e 17 decessi.

Parte dell'efficienza della vaccinazione viene persa a causa di un numero maggiore di soggetti già infetti da HPV nelle 16enni, come sottolineato dai valori crescenti degli NNV (rispettivamente 166 vs 158 e 403 vs 375).

Tuttavia, ciò non va ad inficiare il rapporto di costo-efficacia che rimane estremamente favorevole.

STRATEGIA 2

VACCINAZIONE DELLE COORTI 12-15

STRATEGIA 3

VACCINAZIONE DELLE COORTI 12-20

STRATEGIA 4

VACCINAZIONE DELLE COORTI 12-25

Numero di CIN123, CCU e morti per CCU evitate dalla vaccinazione per coorti di catch-up e tempo dalla vaccinazione

ORIZZONTE TEMPORALE

CIN123	20 anni	30 anni	60 anni	90 anni
12-15	1275	1988	3094	3111
12-20	3020	4642	6994	7014
12-25	4838	7273	10676	10697
CCU	20 anni	30 anni	60 anni	90 anni
12-15	9	36	132	163
12-20	25	92	314	372
12-25	46	154	499	570
MORTI	20 anni	30 anni	60 anni	90 anni
12-15	1	8	43	67
12-20	4	21	106	154
12-25	8	36	177	240

Outcomes evitati coorti 12-25 anni	NNV
CIN123	10
Casi di CCU	189
Decessi da CCU	449

NNV: Number Needed to Vaccinate

Risultati di costo-efficacia coorti 12-25

NO DISCOUNTING	population 1 - No vaccination	population 2 - Vaccination	Difference	ICER
Costs	25,511,847.23	44,647,463.42	19,135,616.193	-
Life years	7,755,406.53	7,759,945.986	4,539.4570	4,215.40
Cancer cases	1,005.004	434.800	(570.204)	33,559.24
CC deaths	409.95	170.201	(239.749)	79,815.14
CC deaths prior 60 years	164.43	83.027	(81.404)	235,068.54
QALY	7,753,318.74	7,758,967.225	5,648.4878	3,387.74
DISCOUNTED	population 1	population 2	Difference	ICER
Costs	11,654,301.66	35,873,964.63	24,219,662.970	-
Life years	3,453,081.32	3,454,076.80	995.483	24,329.55
Cancer cases	370.1435	181.179	(188.964)	128,170.44
CC deaths	122.7023	58.073	(64.629)	374,750.50
QALY	3,452,440.084	3,453,747.051	1,306.966	18,531.21

Oneri finanziari per il SSR € 27 MI

Costi diretti evitati € 8 MI

Riassunto risultati clinico-economici
Regione Sardegna
4 diverse strategie

strategia	12	12-15	12-20	12-25
numero coorti	1	4	9	14
popolazione vaccinata	6,232	26,600	64,822	107,744
costo vaccino	1,568,494	6,695,321	16,315,597	27,119,265
costi diretti evitati	- 554,823	- 2,305,784	- 5,242,156	- 7,983,649
costo totale netto	1,013,671	4,389,537	11,073,441	19,135,616

Vaccinazione anti-HPV: questioni aperte

- Quali coorti vaccinare?
- Impatto a breve (LSIL,HSIL) e a lungo (CCU)
- Protezione crociata
- Durata della protezione

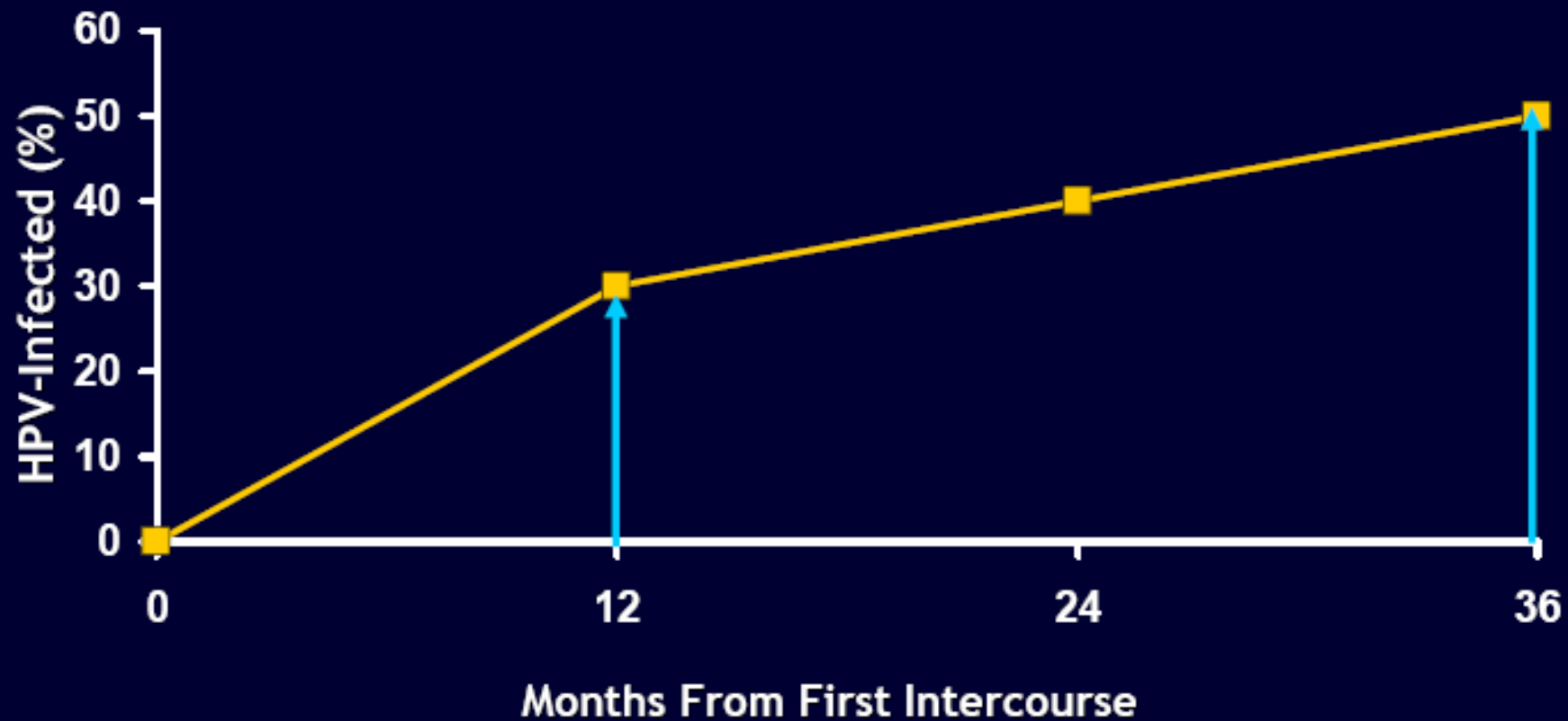
Vaccinazione anti-HPV : classi di età rilevanti

- **12-15 anni:** Massimo potenziale.
- **15-18 anni:** il picco di infezione si raggiunge dopo 48 mesi dall'inizio dell'attività sessuale.
- **18-25 anni:** nelle singole coorti dal 13% al 28% ha infezione da HPV (e quindi il restante 72%-87% non ha infezione da HPV). Ancora del 13-28% con infezione solo il 2,2% ha co-infezione dai ceppi 16 e 18, il 21% ha infezione singola da 16 o da 18.

Vaccinazione anti-HPV : classi di età rilevanti

- **12-15 anni:** Massimo potenziale.
- **15-18 anni:** il picco di infezione si raggiunge dopo 48 mesi dall'inizio dell'attività sessuale.
- **18-25 anni:** nelle singole coorti dal 13% al 28% ha infezione da HPV (e quindi il restante 72%-87% non ha infezione da HPV). Ancora del 13-28% con infezione solo il 2,2% ha co-infezione dai ceppi 16 e 18, il 21% ha infezione singola da 16 o da 18.

Most Women Become Infected With HPV Soon After Beginning Intercourse



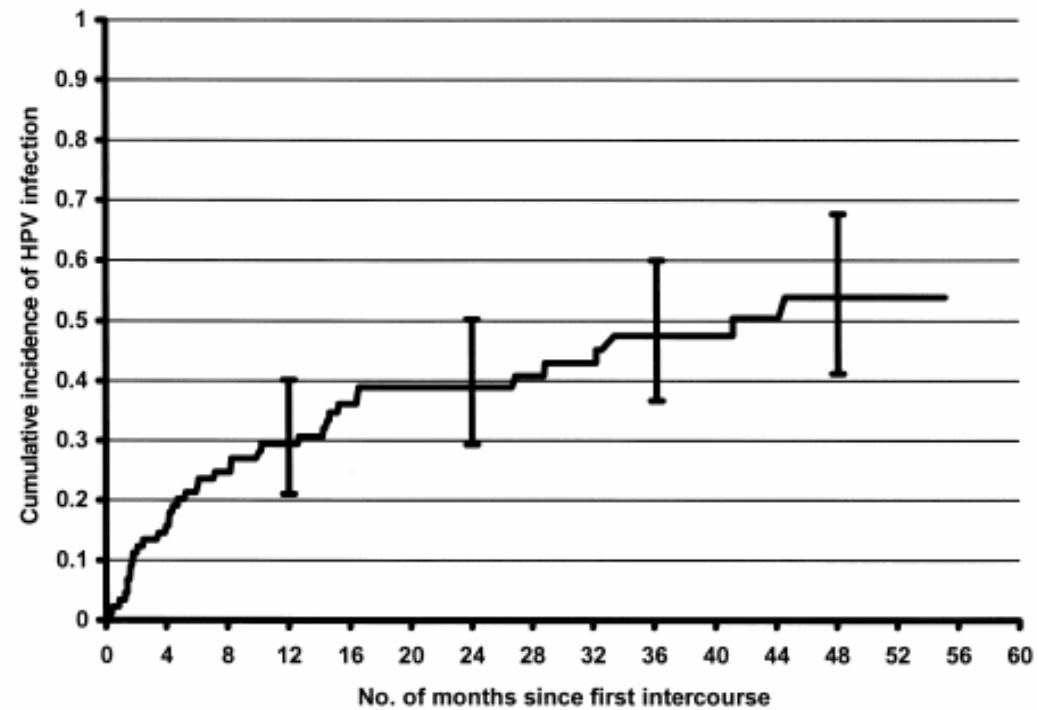


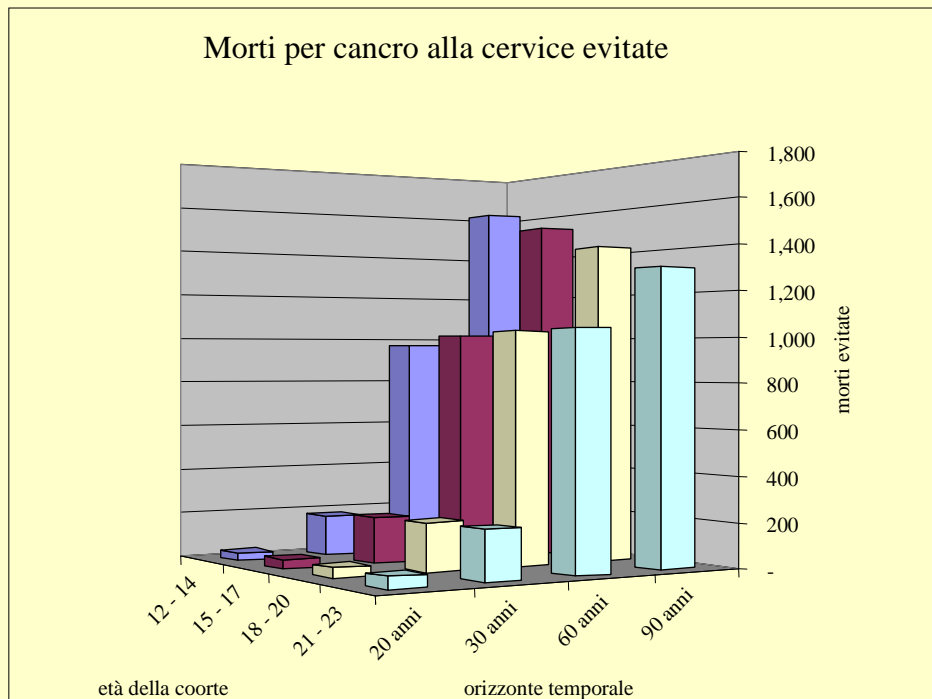
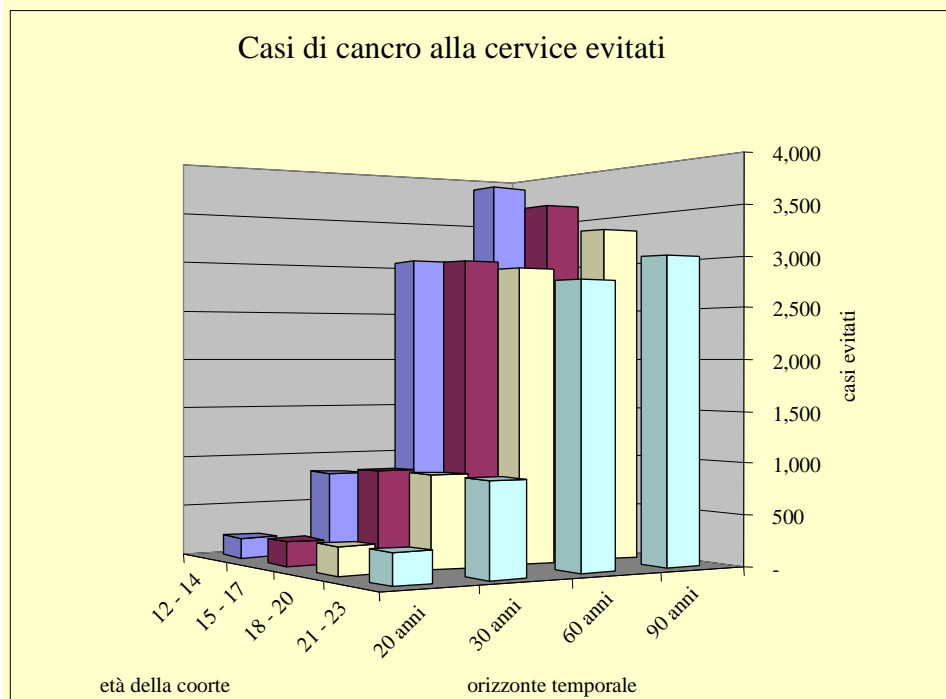
FIGURE 2. Cumulative incidence of human papillomavirus (HPV) infection from time of first sexual intercourse ($n = 94$) among women in Washington State, 1990–2000. Vertical bars, 95% confidence intervals at 12, 24, 36, 48, and 60 months.

Vaccinazione anti-HPV : classi di età rilevanti

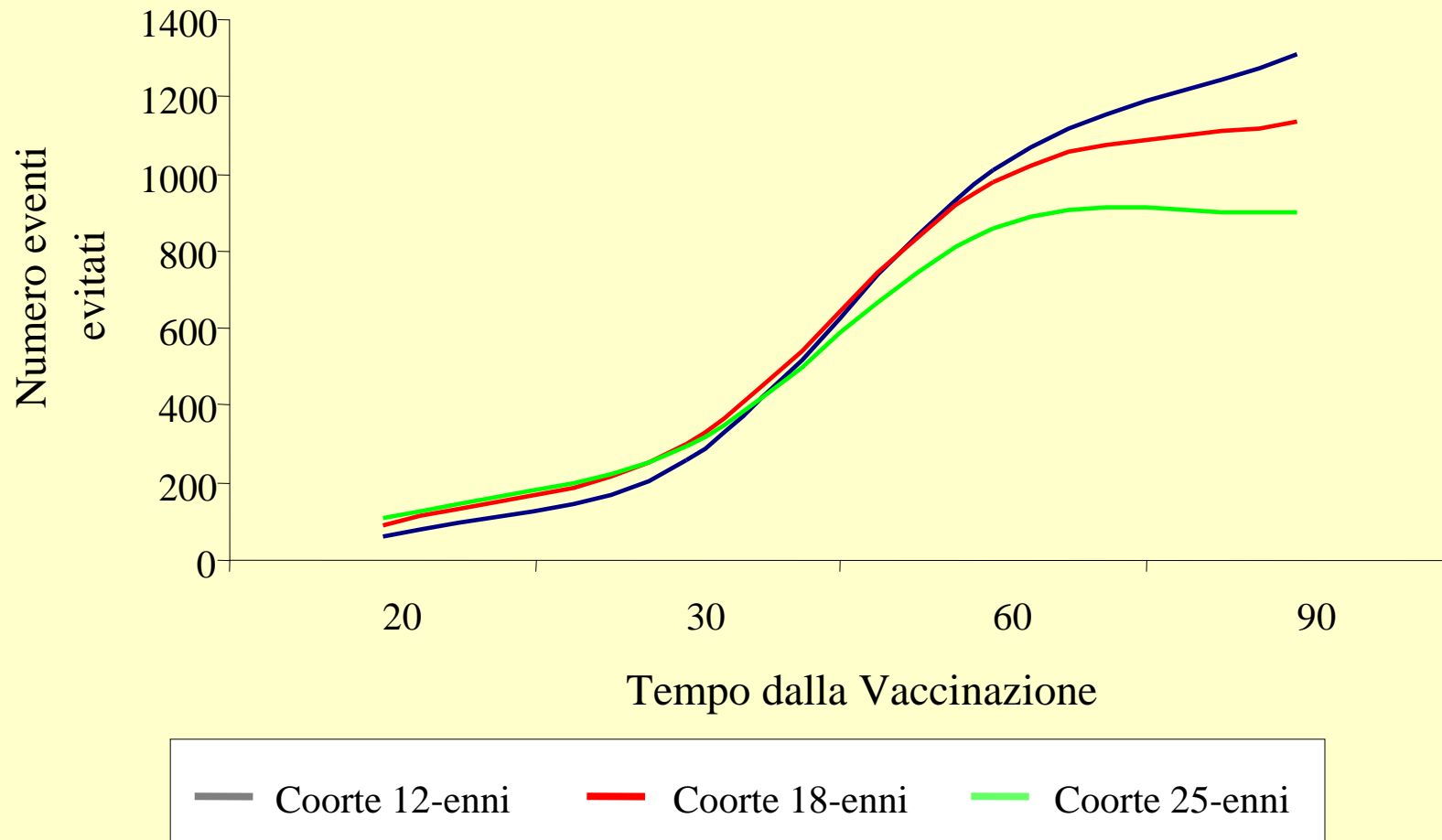
- **12-15 anni:** Massimo potenziale.
- **15-18 anni:** il picco di infezione si raggiunge dopo 48 mesi dall'inizio dell'attività sessuale.
- **18-25 anni:** nelle singole coorti dal 13% al 28% ha infezione da HPV (e quindi il restante 72%-87% non ha infezione da HPV). Ancora del 13-28% con infezione solo il 2,2% ha co-infezione dai ceppi 16 e 18, il 21% ha infezione singola da 16 o da 18.

Effetto, in termini di CCU e morti evitate, di diversi scenari di vaccinazione con catch-up in relazione al tempo intercorso dalla vaccinazione stessa.

Copertura vaccinale del 90%.



Numero di CCU evitati per le coorti di 12, 18 e 25



Copertura vaccinale assunta al 90%; dimensione coorte pari a 281.000 soggetti

Casi addizionali evitati per infezione da HPV 16/18 in Italia (copertura 90%)

Strategia

Numero di casi evitati

Popolazione corrente
Dati ISTAT 2006

Ogni 100.000 soggetti

Solo 12 anni	1.274	466
+13-15 anni	+ 3.838	+1.351
+18 anni	+ 1.123	+404
+25 anni	+ 1.089	+322
+18 anni e +25 anni	+ 2.212	+726
+18-25 anni	+ 8.828	+2.900

Riduzione dell'incidenza e a mortalità per CCU: impatto differenziale tra 2 diverse vaccinazioni (copertura 90%)

	N° di casi di ca. cervice	Morti per ca. cervice
No vaccinazione (solo screening)	1938	798
Screening+Cervarix (cross-protezione)	629	258
Screening+vaccino anti-HPV (senza cross-protezione)	754	309
Δ cross protezione	-125	-51

Δ di
efficacia=6
,4%

Impatto del tipo HPV 45

Cervarix® (HPV popolazione naïve; analisi post hoc)
Interim analysis ⇒ follow-up 15 mesi

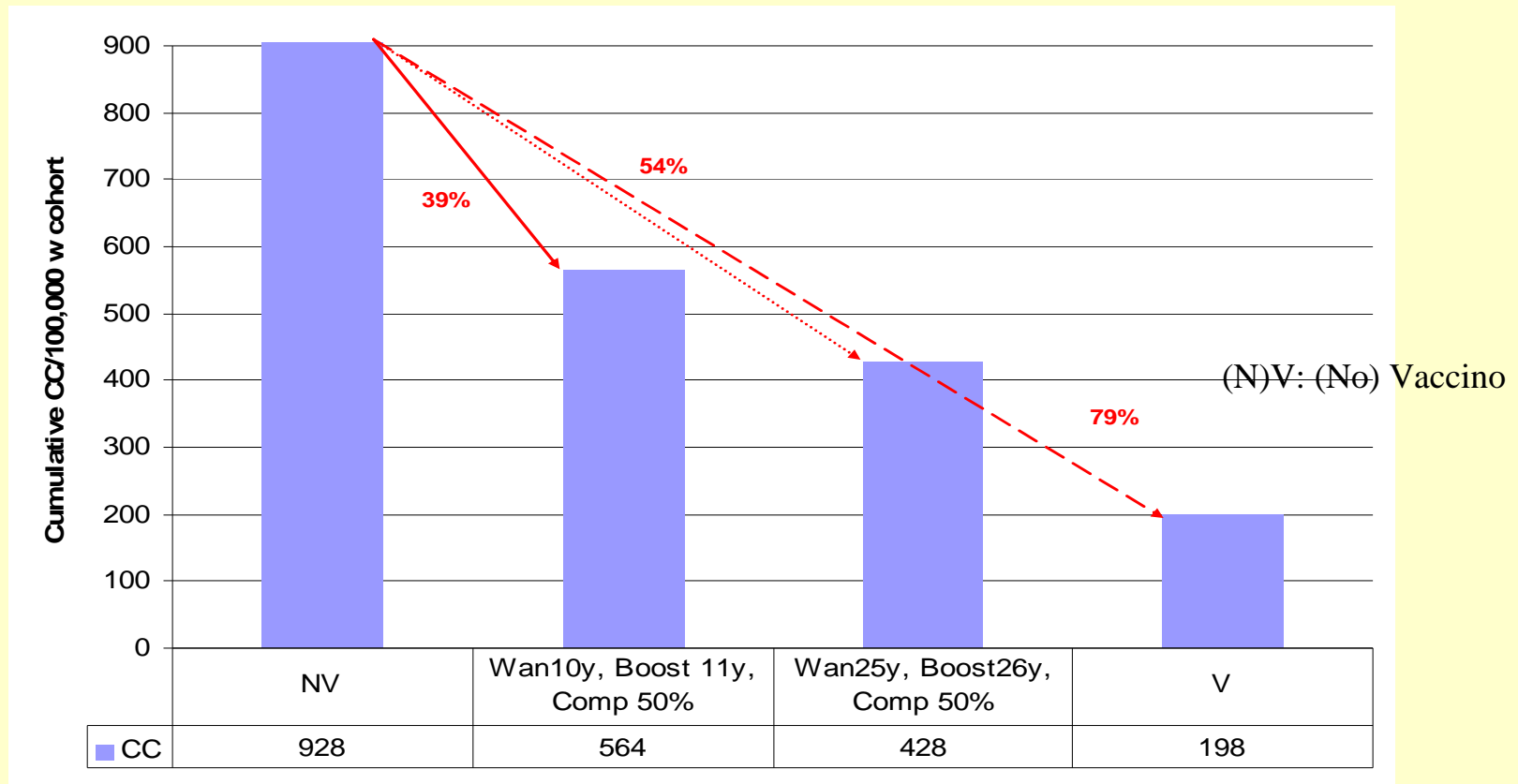
Tipi HPV Infezione persistente a 6 mesi	Cervarix® ³		
	N	VE	95%
HPV45	8734	88%	43,97

88%: efficacia di Cervarix® verso lesioni CIN2+ HPV45-correlate
HPV45 responsabile del 6,7% di cervico-carcinomi

88% di 6,7% = **oltre 5% differenza di efficacia del vaccino (VE)**

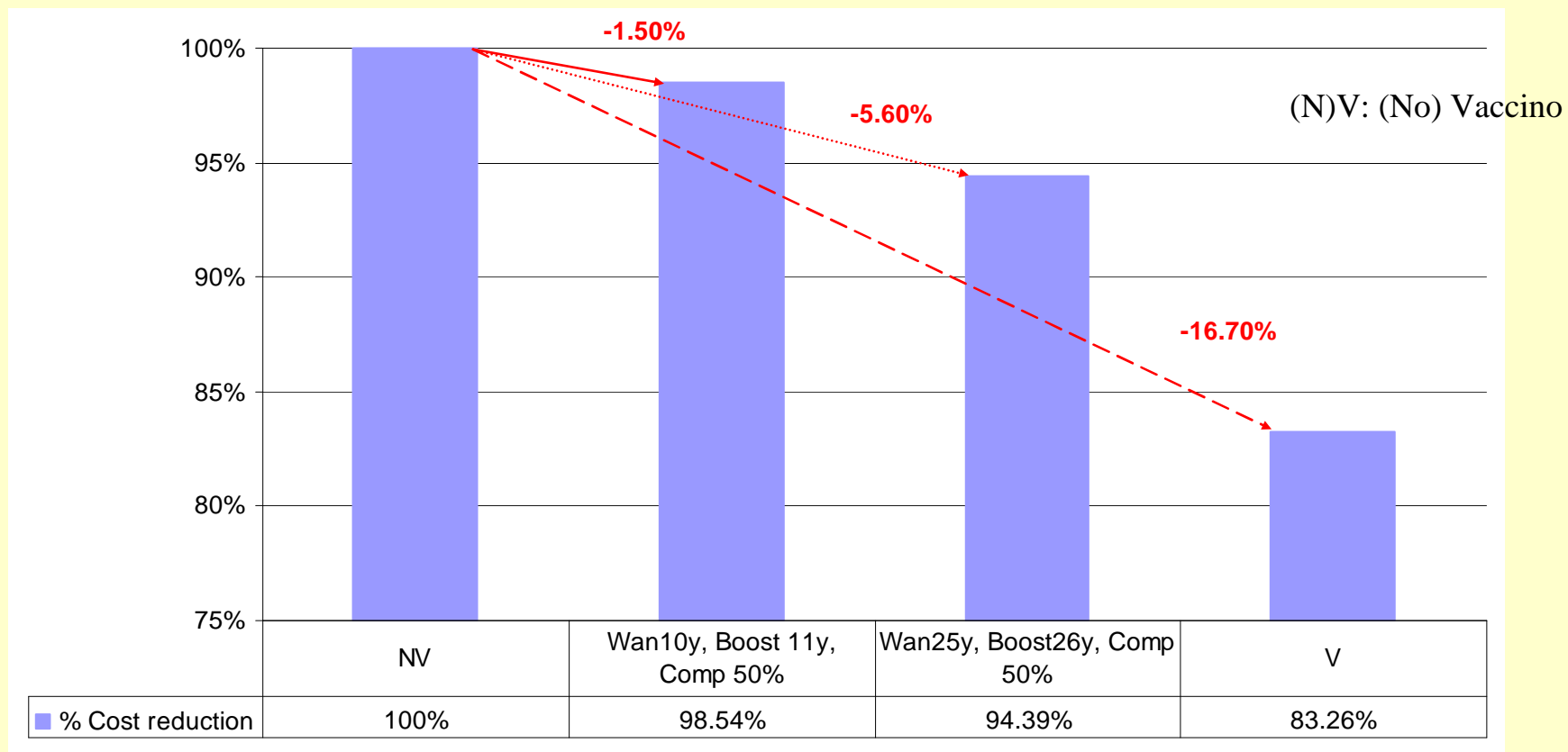
Durata della protezione-risultati clinici Canada

Efficacia clinica: richiamo dopo 25 anni anzichè 10 = Δ 15% di riduzione del cervico-carcinoma



*Tutti i dati presentati sono basati su assunzioni e modelli farmaco-economici

Analisi economica: richiamo dopo 25 anni invece di 10 = Δ 5% sulla riduzione dei costi



Nessuno sconto; costo della 1a vaccinazione non incluso

*Tutti i dati presentati sono basati su assunzioni e modelli farmaco-economici

Back up

Malattie correlate all'HPV

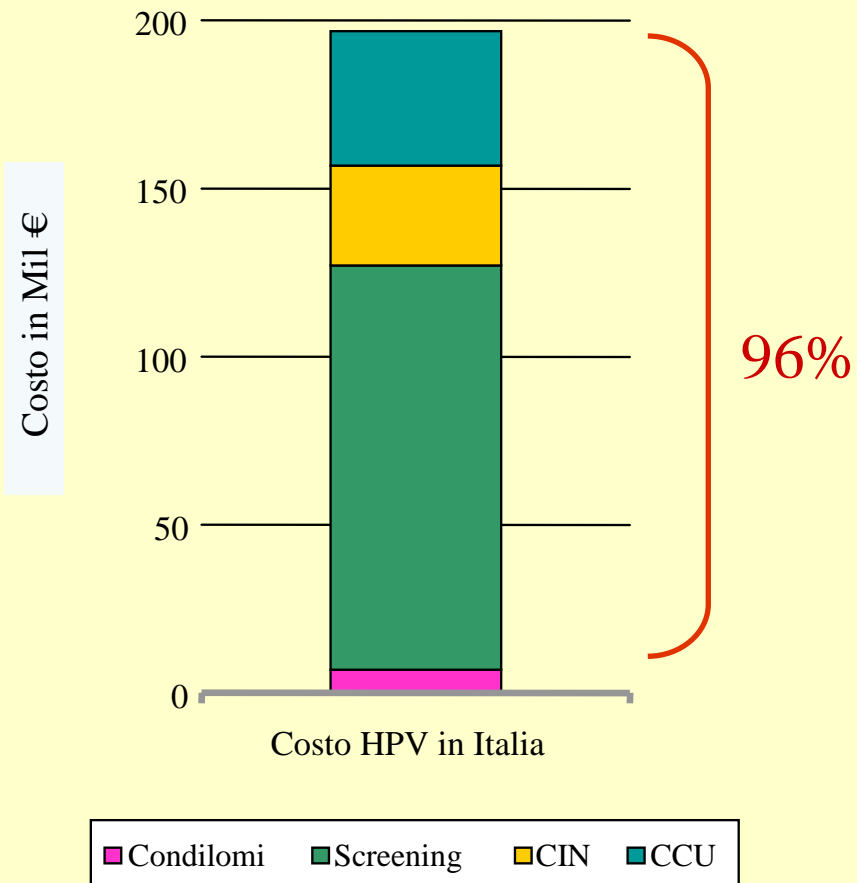
Costo complessivo della gestione (SSN) in Italia

Eventi	N° casi l'anno	Costo unitario (€)	Spesa SSN (milioni di €)
Pap test	4-5 mln€	26,00	100 - 130
Pap test con risultato anormale: 100.000-125.000			
ASCUS (no CIN)	68.000-82.000	76,54 *	5 -6
CIN 1 (trattate solo 37%)	20.000-30.000	288-551 ^	18-30
CIN 2/3	12.000-13.000	1008-1049,5 ^	
Cancro	3.500	11.264	39,4
Condilomi (nelle donne)	30.000 (di cui 28.000 amb e 2200 ospedalizzate)	167,2 e costo singolo DRG	4,3 - 7,1
Totale spesa			170-213

* è stata considerata una colposcopia e almeno 1 follow-up (pap test e colposcopia).

^ è stato considerato diagnostica, eventuale trattamento e follow-up minimo di un anno.

§ costo ottenuto dalla consultazione del database nazionale SDO (DRG 345, 360)



- Il costo della gestione del carcinoma rappresenta il 96% del costo totale della patologia da HPV
- La % di spesa a carico del SSN per la gestione dei casi di condilomatosi nelle donne in Italia va da un minimo del 2% ad un massimo del 4%.

