

INTRODUZIONE DELLA NUOVA VACCINAZIONE HPV NONA-VALENTE IN ITALIA: RASSEGNA DELLA LETTERATURA ESISTENTE, VALUTAZIONI ECONOMICHE COMPLETE E CLINICAL TRIAL

Introduction of the new HPV nonavalent vaccination in Italy: Review of the existing literature, Full Economic Evaluations and Clinical Trials

Paola De Compadri

CESAV (Centro di Economia Sanitaria), Villa Camozzi, Via GB Camozzi, 3, Ranica (BG)

Keywords

Vaccination
Human papilloma virus
Primary prevention
Immunisation

Abstract

A new version of the vaccine for the human papilloma-virus (HPV), to protect against 9 types of virus (Gardasil9) is available from the beginning of the year 2015; this new vaccine is indicated for the active immunization of individuals from 9 years of age, against the following pathologies related to the HPV: pre-cancerous lesions, tumors (neck of the uterus, vulva, vagina, anus) caused by the HPV sub groups 16-18-31-33-45-52-58 and genital warts (Condyloma acuminatum) caused by other specific HPV sub groups 6-11.

Particularly, the HPV infection presents a strict correlation with the uterus cervical cancer which represents the second more spread cancer among women of 35-55 years of age, all over the world. With the aim of doing an examination of the new vaccine economical aspects, the existing full economic evaluations have been analyzed to draw important conclusions in terms of costs and benefits. Moreover, to understand the real utility of the change induced by the introduction of the new ninevalent vaccine, some aspects of the efficacy and serious side effects, obtained through the existing clinical trials, have been evaluated. According to the chosen CUA, the switch from the quadrivalent to the ninevalent vaccination seemed convenient if the price of the new vaccine dose doesn't increase dramatically: proposed an increase of only \$13 (€ 10.5). In line with the vaccine efficacy, 99% of patients of different groups (Males and Females 9-15 years of age; Females 15-26 years of age) presented sero-conversion for every viral strain of the ninevalent vaccine, a month after the vaccine third dose; in addition, the vaccine efficacy (measured in GMTs) resulted higher in case of young males and females (9-14 years of age) also when only two doses were administered. Despite, at the level of the vaccine side effects, we must underline that it's possible to have a higher level of serious side effects when older patients are vaccinated. In relation to some pediatricians interviews, made in an American study, there is a need of information about efficacy, side effects and costs of the ninevalent vaccine and the Public Authorities should spread reliable and scientific information.

Introduzione

Una nuova versione del vaccino contro il papilloma-virus umano (HPV), in grado di proteggere contro ben nove tipi di papilloma-virus è stato reso disponibile già dall'inizio del 2015; Gardasil9 (sottoposto a monitoraggio addizionale) è indicato per l'immunizzazione attiva di individui a partire dai 9 anni di età contro le seguenti patologie da HPV: lesioni precancerose, tumori (di collo dell'utero, vulva, vagina e ano) causati dai sottotipi di HPV 16-18-31-33-45-52-58 e condilomi genitali (*Condyloma acuminata*) causati da altri specifici sottotipi di HPV 6-11. In particolare, l'infezione HPV presenta una correlazione causa-effetto molto elevata con il cancro della cervice uterina: quest'ultimo rappresenta il secondo tumore più diffuso tra le

donne, di tutto il mondo, di età compresa tra i 35 ed i 55 anni, presentando importanti conseguenze in termini di anni di vita perduti [1]. Vi sono circa 60.000 nuovi casi ogni anno in Europa, con una mortalità di circa 32.000 individui anno [2]. Il 75% delle donne si infetta nel corso della propria vita sessuale, fortunatamente l'infezione persiste in una piccola proporzione di queste, pervenendo a lesioni chiamate neoplasie cervicali intra - epiteliali (CIN) [3]. I nove sottotipi virali (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), resi innocui dal nuovo vaccino, sono responsabili della maggior parte delle displasie cervicali che possono portare al cancro della cervice uterina: il vaccino nona-valente dovrebbe tutelare contro circa il 90% dei tumori del collo dell'utero [4], mentre pare che il quadrivalente e ovviamente il bivalente tutelassero soltanto contro il 70% di questi. Nella **Tabella 1** è possibile osservare, in base a dati EMA, l'attribuzione (in termini percentuali) delle patologie in questione (*Cervical Cancer*, AIS, CIN 1/2/3) ai ceppi virali inseriti nel vaccino nona-valente; grossolanamente, grazie alla somministrazione del nuovo vaccino è possibile ottenere un'immunizzazione maggiore del 20% contro l'insorgere del Cancro della Cervice Uterina e maggiore di circa il 25-35% contro l'insorgere della Neoplasia Intra-epiteliale della Cervice (CIN 1-2-3).

Tabella 1 Attribuzione (%) ceppi virali a patologie causate.

Tipo Lesione	Attribuzione		
	6/11/16/18	31/33/45/52/58*	Totale (caso vaccino 9vHPV)
Cancro cervice uterina	70%	20%	90%
Adenocarcinoma in situ (AIS)	95%	<5%	>95%
CIN** 2/3	50%	30%	75-85%
CIN 3	55-65%	25-30%	85-90%
CIN 2	40%	30-35%	70-75%
CIN 1	30-35%***	25%	50-60%

*In assenza di HPV tipi 6/11/16/18

**Neoplasia - Intra - epiteliale Cervice (CIN)

***Il 5% delle lesioni CIN1 sono attribuiti ad HPV 6/11

Fonte: EMA

Il vaccino nona-valente dovrebbe immunizzare nei confronti di circa il 50-60% dei ceppi virali responsabili delle Neoplasie Intra - epiteliali della Cervice (CIN1), mentre con il precedente vaccino quadrivalente (attivo a livello dei ceppi virali HPV 6-11-16-18) o bivalente (attivo a livello dei ceppi virali HPV 16-18) nei confronti di circa il 30-35% (**Tabella 1**) [5]. In Italia, la vaccinazione contro l'HPV è stata inserita nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) ed è rimborsata dal SSN per le ragazze più giovani (11 anni di età, fino al compimento del dodicesimo anno) in tutte le regioni, a cominciare dal 2007-2008 (anno di avvio della campagna vaccinale). Alcune regioni hanno esteso l'offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età (oltre alle coorti di 11-12 anni, sono state incluse coorti fino al diciottesimo anno di età), inoltre la maggior parte delle regioni prevedono il "pagamento agevolato" per le fasce di età non oggetto di chiamata attiva. Gli esiti ottenuti evidenziano un ampio *range* di copertura vaccinale tra le Regioni, anche in considerazione dei tempi diversi di inizio dei programmi vaccinali; tendenzialmente, la copertura vaccinale (ciclo completo) al 31-12-2015, in base ai dati ministeriali ha raggiunto un valore medio di circa il 68% (**Tabella 2**) [6]. Il valore ottenuto risulta essere inferiore rispetto all'obiettivo iniziale del 95%, ma in linea con l'obiettivo successivamente rimodulato e più realistico del 70%. È doveroso sottolineare che nei confronti di questo tipo di vaccino (HPV), relativamente nuovo, esiste ancora una certa reticenza ed è possibile non sia somministrato in modo completo, ovvero non si pervenga alla somministrazione delle dosi necessarie per garantire un'adeguata efficacia del prodotto; fortunatamente, a livello Europeo (EMA), è stata ultimamente consigliata la somministrazione di sole 2 dosi di vaccino (almeno per i soggetti più giovani), invece delle 3 dosi inizialmente proposte.

Tabella 2 Stato avanzamento campagna vaccinale per HPV, dati al 31-12-2015 (solo femmine).

Coorti di nascita	Popolazione target	% Vaccinate con almeno 1 dose	% Vaccinate con ciclo completo	Età al 31-12-2015
1997	269068	74	70	18
1998	270721	74	71	17
1999	270780	75	71	16
2000	273149	76	72	15
2001	268423	75	70	14
2002	270179	72	65	13
2003	273253	67	56	12
Valori medi	270796	73,3	68	

*1997: prima coorte invitata attivamente alla seduta vaccinale contro l'HPV nel corso del 2008, ovvero all'età di 11 anni

**circa il 5,3% delle ragazze non ha completato il ciclo vaccinale

Fonte : Epicentro (Istituto Superiore di Sanità)

Ricordiamo che il vaccino protegge unicamente dalle patologie causate dai tipi di virus HPV inseriti nel vaccino stesso, pertanto devono continuare ad essere seguite le appropriate precauzioni contro le malattie sessualmente trasmesse. Ai soggetti ai quali sono state somministrate 3 dosi di vaccino quadrivalente possono essere somministrate, tramite iniezione intramuscolare, anche le 2 (3) dosi di Gardasil9; ovviamente, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti sotto osservazione. La decisione di vaccinare un soggetto deve tenere in considerazione la potenziale precedente esposizione all'HPV ed il beneficio reale della vaccinazione. Studi di *follow-up* a lungo termine sono attualmente in corso per determinare la durata della protezione; inoltre, al momento, agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta (monitoraggio addizionale) per la vaccinazione con 9vHPV, tramite il "sistema nazionale di segnalazione" (Farmacovigilanza). Attualmente, in base ai nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), la vaccinazione (a fini di prevenzione dei tumori dell'area genitale maschile) [7] è consigliata anche per i maschi, di età compresa tra gli 11 anni (coorte per i quali è prevista la gratuità) ed i 21 anni, ciò che dovrebbe ulteriormente migliorare l'effetto gregge" ottenibile: permane dimostrato l'"effetto gregge" indotto dalla vaccinazione, mentre la "cross protection" del vaccino rimane ancora di difficile dimostrazione. Avendo l'obiettivo di rendere più trasparenti le caratteristiche del nuovo vaccino e le potenziali conseguenze positive e negative della sua adozione a livello nazionale, in questa rassegna della letteratura è stato ritenuto opportuno associare all'analisi delle Valutazioni Economiche Complete (VEC), generalmente basate su modelli, tendenzialmente costruiti dalle aziende farmaceutiche, l'analisi dei *Clinical Trials* (CT). Costi e benefici del nuovo programma di immunizzazione con il 9vHPV sono stati stimati a livello globale; ovviamente, il costo del nuovo prodotto, influenzato dai prezzi di gara e dagli eventuali sconti, potrebbe rappresentare una variabile critica per l'adozione di questo nuovo vaccino. Tuttavia, aspetti di efficacia e sicurezza potrebbero influenzare maggiormente il processo decisionale dei responsabili nazionali. È sempre difficile passare dalla ricerca clinica alla pratica clinica, sicuramente la disponibilità di informazioni appropriate ed affidabili, in particolare in termini di evidenza clinica, possono aiutare ad assumere decisioni gravose, quali l'adozione di un nuovo vaccino; in effetti, l'appropriatezza di tali scelte tende ad aumentare quando siano resi facilmente disponibili dati scientifici affidabili. Ovviamente, quasi tutti gli studi analizzati (sia VEC che CT) sono stati generalmente finanziati grazie a fondi derivanti dall'azienda farmaceutica produttrice del vaccino, ma questo non dovrebbe influenzare in modo sostanziale i risultati ottenuti, anche in considerazione dell'interesse di un'azienda farmaceutica basato prevalentemente sui successi di carattere clinico piuttosto che sui profitti ottenibili, cioè sul *return of investment* degli investimenti fatti in Ricerca e Sviluppo. Inoltre, i successi di carattere clinico dovrebbero indurre, nel medio lungo termine, anche riconoscimenti di carattere economico.

Costi Copertura Vaccinale Italia

Abbiamo utilizzato i dati ISTAT 2016 per trovare il numero di femmine (F) e maschi (M) di 11 anni, viventi in Italia (Nord-ovest, Nord-est, Italia Centrale, Italia Meridionale, Italia Insulare). Tramite i valori trovati abbiamo calcolato il livello di copertura vaccinale delle femmine, rilevato nell'anno, equivalente al 56% di queste (**Tabella 2**: copertura vaccinale raggiunta al 31-12-2015, per la coorte di nate nel 2003) [8]. Dato il recente inserimento nei LEA della vaccinazione per i maschi, per questi non esistono dati storici, conseguentemente abbiamo supposto una copertura vaccinale del 30% (assunzione). In primo luogo, abbiamo calcolato il costo attuale della copertura vaccinale delle sole femmine con vaccino HPV quadrivalente; a questo costo abbiamo aggiunto il costo di una copertura vaccinale (supposta del 30%) dei maschi undicenni, sempre con quadrivalente (2 dosi); successivamente abbiamo effettuato lo stesso tipo di calcolo per il vaccino nona valente.

Al fine di conoscere i costi realmente sostenuti dal SSN abbiamo effettuato una breve ricerca relativamente al Prezzo corrente del vaccino quadrivalente (classe di rimborsabilità H); data la prassi di vendita d'asta agli ospedali, abbiamo effettuato un'analisi sul data-base ARCA (Azienda Regione Lombardia Centrale Acquisti): in base ai bandi di gara più recenti (maggio 2017, con durata annuale) il Prezzo del vaccino 4vHPV è oscillato da un minimo di € 32,20 ad un massimo di € 50,49 a dose (siringa pre-riempita con sospensione iniettabile: 0,5ML). Diversamente, il prezzo di gara del vaccino nona-valente è risultato di € 63 per tutte le Regioni.

Applicando a livello nazionale il minor prezzo di gara trovato per il vaccino 4vHPV, abbiamo così ottenuto il costo di una coorte di ragazze, di 11 anni, in Italia, con copertura vaccinale del 56%: in tal caso la spesa nazionale ammonterebbe ad € 10.082.123,97; aggiungendo successivamente il costo relativo ad una specifica copertura vaccinale dei maschi (di 11 anni, in Italia) del 30% (€ 5.714.759,4), si otterrebbe un costo totale per il SSN di € 15.796.883,37 (totale Italia).

Effettuando lo stesso tipo di calcolo con il prezzo di gara del vaccino nona-valente (€ 63 per tutte le Regioni) i costi sono risultati ovviamente maggiori: € 19.725.894,72 (coorte ragazze); € 11.181.051 (coorte ragazzi), per un totale di € 30.906.945,72 (**Tabella 3**).

Tabella 3 Costo SSN della Copertura Vaccinale con 9vHPV (2 dosi), in caso di soggetti di età 11 anni (valori ISTAT).

DATI ISTAT 2016	M	F	30% M	56% F	Prezzo €	M Costo per il SSN €	F Costo per il SSN €	M + F Costo per il SSN €
Italia Nord Occ.	75923	72141	22776,9	40398,96	63,00	2869889,4	5090268,96	7960158,36
Italia Nord Or.	56271	53245	16881,3	29817,2	63,00	2127043,8	3756967,2	5884011
Italia Centrale	56240	52756	16872	29543,36	63,00	2125872	3722463,36	5848335,36
Italia Meridionale	73833	69945	22149,9	39169,2	63,00	2790887,4	4935319,2	7726206,6
Italia Insulare	33528	31475	10058,4	17626	63,00	1267358,4	2220876	3488234,4
TOTALI	295795	279562	88738,5	156554,72	63,00	11181051	19725894,72	30906945,72

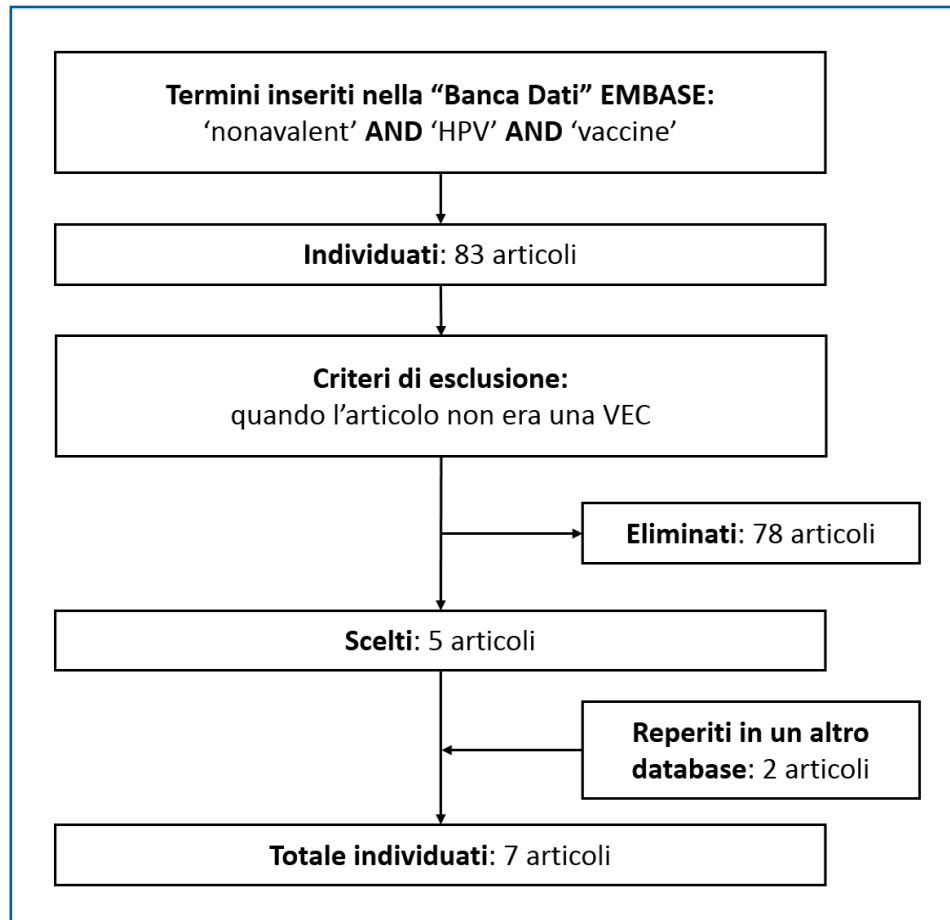
Copertura vaccinale Femmine = 56% e M = 30% (assunzione); PREZZO 9vHPV proposto alle regioni = € 63,00

La differenza, in termini di costo, del passaggio dal vaccino quadrivalente a quello nona valente comporta un maggiore esborso (€ 15.110.062,35: € 9.643.770,75 per le femmine ed € 5.466.291,60 per i maschi). L'introduzione del vaccino nona-valente dovrebbe determinare un incremento di spesa per il SSN, dato il prezzo più elevato del prodotto innovativo; tuttavia, la maggiore efficacia del vaccino 9HPV dovrebbe indurre una rilevante riduzione dei costi di trattamento delle patologie evitate grazie al nuovo vaccino. Ancora, considerando che la spesa sanitaria totale italiana corrisponde ad € 149.500 milioni anno (2016) [9], la percentuale della spesa nazionale per copertura vaccinale contro i virus HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, corrisponde allo 0,02% di tale spesa, cifra assolutamente irrisoria; considerando inoltre che la spesa per vaccini corrisponde a circa lo 0,3% [10] della spesa sanitaria totale italiana [11] (€ 448,5 milioni anno) la percentuale della spesa nazionale per copertura vaccinale con 9vHPV dovrebbe corrispondere a circa il 6,9% di tale spesa. Ne potrebbe conseguire la potenziale sostenibilità economica del nuovo vaccino nona-valente con prezzo tendenzialmente superiore rispetto a quello attualmente contrattato per il quadrivalente.

Materiali e Metodi

In primo luogo, avendo l'obiettivo di verificare aspetti di carattere economico, relativamente al nuovo vaccino nona-valente, abbiamo analizzato le esistenti valutazioni economiche complete (VEC) per trarne importanti conclusioni in termini di costi e benefici. Tali VEC sono state trovate in base ad una ricerca sul data-base "Embase" usando le parole chiave: "vaccino" AND "nona valente" AND "HPV": sono stati reperiti 83 articoli; sono stati tenuti soltanto 5 articoli (78 articoli eliminati) scelti in base al tipo di analisi effettuata, "valutazione economica completa", ai quali sono stati aggiunti altri 2 articoli reperiti in altro data-base (Pub-Med), in totale 7 articoli (**Figura 1**).

Figura 1 Ricerca Articoli in Database Internazionali.



In secondo luogo, con l'obiettivo di comprendere la reale utilità del cambiamento indotto dalla potenziale introduzione del vaccino nona-valente abbiamo tentato di analizzare aspetti relativi all'efficacia ed agli eventuali effetti avversi seri del nuovo vaccino, deducibili dagli esistenti *clinical trials*, reperiti grazie ad una essenziale ricerca nel data base "*Clinical Trials.gov*" (U.S. National Library of Medicine).

Le VEC sono state analizzate in base ad una lista di variabili (precedentemente validata in altre *review* pubblicate) quali: Alternative a Confronto, *Target*, tipo VEC, Fonte Efficacia, Modello, Assunti Modello, Punto di Vista Analisi (PVA), Risultati (Costo/QALY), Sponsor, Conclusioni.

Anche tutti i CT trovati sono stati schematizzati in base ad una specifica lista di variabili: Disegno dello Studio, Confronto realizzato, Orizzonte Temporale, N. Pazienti del Campione, Caratteristiche Pazienti, Efficacia, Effetti Collaterali, Conclusioni Cliniche, Sponsorizzazione.

Tutti i valori monetari espressi in valuta diversa dall'euro sono stati modificati in base ai tassi di cambio più recenti; ovviamente, considerando la dinamica delle valute è possibile aggiornare le cifre in ogni momento.

Risultati

Valutazioni economiche complete

In relazione alla nostra ricerca sui *data base* “Embase” e “Pub-Med”, non sono ancora molte le VEC pubblicate, a livello internazionale, relative alla somministrazione del vaccino HPV nona-valente; al fine di realizzare questa *review*, abbiamo scelto alcuni studi (Analisi Costo Utilità) prevalentemente statunitensi, costruiti grazie all'applicazione di modelli ed analizzati in **Tabella 4**.

Il modello di una prima VEC (ACU) [12] valuta la protezione vaccinale ottenuta tramite 9vHPV (3 dosi) dopo precedente vaccinazione con 4vHPV (3 dosi), non assumendo l'esistenza di “*cross protection*”; mentre successivamente effettua lo stesso tipo di valutazione, supponendo l'esistenza di “*cross protection*”. Questo studio è realizzato su un campione di sole donne 13-18 anni di età, alle quali si somministra appunto il vaccino nona-valente dopo precedente vaccinazione con quadrivalente. Nel caso in cui non si ipotizzi l'esistenza di *cross protection* del vaccino quadrivalente, usando un modello semplificato, il costo/QALY è risultato di \$ 146.200 (€ 117.786) mentre quando sia applicato un modello più complesso il costo/QALY è risultato di \$108.200 (€ 87.220); diversamente, ipotizzando l'esistenza di *cross protection* il costo/QALY aumenterebbe risultando di \$191.800 (€ 154.523,7). Poiché in questa ACU i valori di costo per QALY ottenuti superano la *threshold* di \$100.000 (€ 80.610), la strategia vaccinale presentata in questo studio non risulterebbe conveniente, dal punto di vista monetario. Ancora, in base a questa ACU, la vaccinazione 9vHPV addizionale, successiva a precedente vaccinazione con 4vHPV, non sembra essere efficace quanto altre potenziali strategie vaccinali, quale ad es. una crescente copertura vaccinale primaria con 9vHPV.

Una seconda VEC [13] ha valutato costi e benefici incrementali del vaccino 9vHPV (somministrato sia in caso di donne che di uomini) rispetto al 4vHPV, assumendo come punto di vista dell'analisi quello del terzo pagante. Nel caso base del modello di questa valutazione il vaccino nona-valente è stato assunto più costoso rispetto al quadrivalente, ma solo di poco: \$13 a dose (€ 10,5); inoltre, è stata assunta un'efficacia del vaccino del 95% e per tutta la vita. Il costo incrementale per QALY, supponendo di vaccinare sia Maschi (M) che Femmine (F) con 9vHPV è risultato di \$ 140.200 (€ 113.015) assumendo *cross protection* e di

\$ 31.200 (€ 25.069,7) non assumendola. Inoltre, il costo incrementale per QALY ottenuto somministrando il vaccino 9vHPV sia a Maschi che a Femmine, valutato in relazione al 9vHPV somministrato alle F ed al 4vHPV somministrato ai M è risultato costo efficace, in particolare quando nel modello non si assumesse la “*cross protection*” del vaccino 4vHPV.

La terza VEC [14] analizzata confronta il vaccino 9vHPV rispetto al 4vHPV, in base a tre sostanziali programmi vaccinali: il primo ha valutato la vaccinazione con 4vHPV sia nei Maschi (M) che nelle Femmine (F); il secondo la vaccinazione con 9vHPV nelle Femmine e con 4vHPV nei Maschi; il terzo la vaccinazione con 9vHPV sia in caso di Maschi che di Femmine. Quando si vaccinano sia F che M con 9vHPV, il costo incrementale/QALY risulta essere di \$ 8600 (€ 6932,5), qualora il prezzo del vaccino del 9vHPV (1 dose) sia maggiore di soli \$13 (€ 10,5) rispetto a quello del 4vHPV e per quest'ultimo si assuma *cross-protection*. In altri termini, il costo per QALY guadagnato dal 9vHPV somministrato sia a M che F (rispetto alla somministrazione di 4vHPV ad entrambi i sessi) è risultato minore di 0 (*cost-saving*) in caso di non assunzione della *cross-protection* per il 4vHPV ed equivalente a \$ 8600 (€ 6932,5) in caso di assunzione della *cross-protection*.

La quarta VEC è [15] confronta il vaccino 9vHPV rispetto al 4vHPV, somministrati sia a ragazze che ragazzi, applicando uno specifico modello di trasmissione dinamico: in esso è stata assunta una copertura vaccinale del 60% per le bambine e del 40% per i bambini, nell'ambito di coorti dell'età di 9 anni; è stata inoltre ipotizzata una *threshold* di € 30.000 per QALY guadagnato. Il vaccino 9vHPV è risultato *cost-saving* quando il suo costo sia di € 113 a fiala e costo efficace (ICER: € 16.441) quando tale costo sia di € 153 a fiala, ovvero rispettivamente di € 3 e € 43 in più rispetto al prezzo di una fiala di vaccino quadrivalente (€ 110).

Tabella 4 Analisi Valutazioni Economiche Complete (VEC).

Autori Variabili	Chesson HW, US 2016	Brisson M, US 2016	Chesson HW, US 2016	Boiron L, Austria 2016	Mennini FS, Italia 2017	Vorno T, Estonia 2016	Drolet M, Canada 2014
Alternative a confronto	9vHPV vs nothing, in soggetti precedentemente vaccinati con 4vHPV	9vHPV vs 4vHPV	9vHPV vs 4vHPV, strategie vaccinali: 1) 4vHPV M e F 2) 9vHPV F e 4vHPV M 3) 9vHPV M e F	9vHPV (2 dosi) vs 4vHPV	Screening+9vHPV (F o F+M) vs Screening+4vHPV (F o F+M) Screening+2vHPV (F) Screening	2vHPV o 4vHPV o 9vHPV (2 dosi) associati a screening vs screening da solo	9vHPV vs 4vHPV
Target	Donne 13-18 anni di età già vaccinate con 4vHPV	Donne e Uomini (F e M)	Donne e Uomini (F e M)	Donne e Uomini (F e M)	Donne e Uomini (F e M)	ragazze 12 anni	ragazze 10 anni
Tipo VEC	ACU	ACU	ACU	ACU	ACU	ACE	ACE
Fonte Efficacia	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita	Modello tempo vita
Modello	2 Modelli: 1) di Trasmissione Semplificato 2) Completo	Modello di Trasmissione dinamico su base individuale	Modello precedentemente pubblicato	Modello di trasmissione dinamico	Modello di Trasmissione dinamico precedentemente pubblicato (US)	Modello coorte Markov con storia naturale infezione HPV	Modello di Trasmissione dinamico su base individuale
Assunti	a) 1 dose 9vHPV costa \$ 13, €10,5, in più rispetto a 4vHPV b) caso senza cross protection" e caso con "cross protection"	a) Efficacia vaccino 95%, tempo-vita; b) prezzo 1 fiala 4HPV= \$145(€116,9 1 fiala 9HPV= \$158 (€ 127,4)	a) Costo 1 dose 9vHPV: \$ 13 (€10,5) in più del costo di 1 dose di 4vHPV b) cross protection" 4vHPV c) non cross protection" 4vHPV	a) Copertura Vaccinale: 60% (F), 40% (M); coorti di 9 anni; b) threshold di € 30,000/ QALY guadagnato	a) copertura vaccinale 4vHPV, 2vHPV = 71,1%, supposta equivalente a quella del 9vHPV b) 2a dose nel 90% dei casi di vaccino con 4vHPV o 2vHPV, supposta equivalente a caso con 9vHPV	a) copertura vaccino 70% b) OT: tempo vita c) tasso sconto 5%	a) copertura vaccino 80% b) OT: tempo vita (70 anni) c) tasso sconto 3% d) P. dose 95 can\$ (€ 59,5) e) cross protection 4vHPV: 95% f) durata cross protection 20 (10) anni
PVA	Terzo Pagante	Terzo Pagante	Terzo Pagante	SSN	SSN	terzo pagante	terzo pagante
Risultati	Costo incrementale/QALY: 1) \$146.200 (€117.786): caso senza cross protection 2) \$191.800 (€ 154.523,7): caso con "cross protection"	Costo incrementale/QALY: 1) \$ 140.200 (€113.015), con cross protection" 2) \$ 31.100 (€25.069,7), senza cross protection"	Costo incrementale/QALY, di vaccinare F e M con 9vHPV: \$ 8600 (€ 8018,64), assumendo cross protection per 4vHPV e cost saving senza cross protection"	9vHPV è cost-saving (vs 4vHPV) quando costo 1 dose = € 113 (+ € 3 vs. costo 4vHPV); ed è costo efficace quando costo 1 dose = €153 (+ € 43 vs. costo 4vHPV); ICER = €16.441	Passando dal vaccino 4vHPV al 1 9vHPV si verifica riduzione incidenza del cancro cervice (17%), del cancro anale (M: 35%) e (F: 14%). C/QALY = €10,463 (caso F+M); =€ 4483 (caso solo F)	Costo/QALY nel caso base: can\$15.528 (€ 9.732,3) quadrivalente; can\$12.503 (€ 7.836,3) nona valente; Quando Prezzo equivalente per entrambi, 9vHPV più costo efficace di 4vHPV	Costo/QALY nel caso base: can\$15.528 (€ 9.732,3) quadrivalente; can\$12.503 (€ 7.836,3) nona valente; Quando Prezzo equivalente per entrambi, 9vHPV più costo efficace di 4vHPV
Sponsor	Canadian Institute of Health Research, CDC	Atlanta Centre for Disease Control and Prevention, CDC	Atlanta Centre for Disease Control and Prevention, CDC	Merck Sharp and Dohme; Sanofi Pasteur MSD	Sanofi Pasteur	Merck and GlaxoSmithKline	Merck and GlaxoSmithKline
Conclusioni	Vaccino 9vHPV addizionale a precedente vaccino con 4vHPV, è probabile non sia efficace quanto una crescente copertura vaccinale primaria con 9vHPV	C/QALY ottenuto somministrando il vaccino 9vHPV sia a M che a F, vs 9vHPV a F e 4vHPV a M è risultato costo efficace, in particolare quando nel modello non si assumesse la "cross protection" del vaccino 4vHPV; tuttavia, in questa ACU il costo dose del 9vHPV non può essere maggiore di \$13 (€10,5) rispetto a quello di 1 dose di 4vHPV	Copertura Vaccinale con 9vHPV riduce incidenza cancro cervice, CIN e cancro anale, rispetto a copertura con 4vHPV; inoltre è costo-efficace se si considera una threshold di € 30,000/ QALY guadagnato quando il costo di 1 dose sia = € 153	Il passaggio al vaccino nona valente (2 dosi) in Italia può ridurre ulteriormente i costi associati al trattamento del cc e delle patologie correlate all'HPV; inoltre risulta essere molto costo-efficace	Il valore del Rapporto Costo Efficacia della vaccinazione HPV è risultato più dipendente dal costo del vaccino, dalla durata dell'immunità indotta dal vaccino che non dal tipo del vaccino	Il costo addizionale per dose del 9vHPV non dovrebbe eccedere can \$ 11 (€ 6,9) per rimanere più costo-efficace del 4vHPV e can\$ 24 (€ 15) per essere un'alternativa costo-efficace usando una threshold di can\$ 40.000 (€ 25.070) per QALY. Tuttavia, poiché la maggior parte dei cc sono causati dai ceppi HPV 16-18 è improbabile che il 9vHPV sia utilizzato	Il costo addizionale per dose del 9vHPV non dovrebbe eccedere can \$ 11 (€ 6,9) per rimanere più costo-efficace del 4vHPV e can\$ 24 (€ 15) per essere un'alternativa costo-efficace usando una threshold di can\$ 40.000 (€ 25.070) per QALY. Tuttavia, poiché la maggior parte dei cc sono causati dai ceppi HPV 16-18 è improbabile che il 9vHPV sia utilizzato

La quinta e più recente VEC [16] effettua un confronto, tra 2 strategie vaccinali con vaccino 9vHPV associato allo *screening* (somministrato solo a donne o ad entrambi i sessi) ed altre 4 strategie vaccinali: il vaccino 4vHPV associato allo *screening* (somministrato solo a donne o ad entrambi i sessi), il vaccino 2vHPV (somministrato solo a donne) ed il semplice *screening*. Il calcolo del c/QALY è stato basato sull'applicazione di un Modello di Trasmissione dinamico (precedentemente pubblicato negli US) adattato al sistema italiano. La conclusione dello studio è stata che il "passaggio" dall'attuale vaccino quadrivalente al vaccino nona-valente (2 dosi), in un "programma vaccinale" includente sia ragazze che ragazzi (in Italia) determina un'ulteriore riduzione dell'incidenza del cancro della cervice (17%) e del cancro anale (35%, caso Maschi e 14%, caso Femmine) risultando molto costo-efficace, in quanto si riducono i costi associati al trattamento delle patologie correlate all'HPV. Il C/QALY del passaggio dall'attuale vaccino quadrivalente al vaccino nona-valente (2 dosi) è risultato di € 10.463, quando somministrato sia a Femmine che Maschi, mentre è risultato di € 4.483 quando somministrato a sole Femmine.

Ancora, una sesta VEC [17], realizzata in Estonia, confronta i tre tipi di vaccini bivalente, quadrivalente, nona valente (2 dosi), somministrati in modo complementare rispetto allo *screening*, con il semplice *screening*; il confronto è stato realizzato su un *target* di ragazze di 12 anni, in base ad un modello di Markov, assumendo un orizzonte temporale tempo-vita ed una copertura vaccinale del 70%. Nel caso base il costo per QALY è risultato di € 14.007 per il bivalente, di € 14.067 per il quadrivalente e di € 11.633 per il nona valente; i risultati sono sembrati più sensibili a cambiamenti nelle seguenti variabili: regime vaccinazione, prezzi vaccino, copertura *screening*. Il valore del Rapporto Costo Efficacia della vaccinazione HPV è risultato più dipendente dal costo del vaccino, dalla durata dell'immunità indotta dal vaccino che non dal tipo del vaccino.

In Estonia, la vaccinazione delle ragazze di 12 anni, pur continuando l'attuale strategia di *screening* del cancro della cervice, può essere considerato un intervento costo-efficace.

Infine, la settima VEC [18], realizzata in Canada, confronta semplicemente il nuovo vaccino 9vHPV con il vecchio 4vHPV. Questa ACU è basata su un modello di trasmissione dinamico, su base individuale, con assunti quali: copertura vaccino 80%, orizzonte temporale 70 anni, Prezzo dose entrambi i vaccini 95 can\$ (€ 59,5), tasso sconto 3%, *cross protection* del 4vHPV (la durata della *cross protection*, nel 95% dei casi, è assunta di 10 - 20 anni). Il costo / QALY nel caso base è risultato di 15.528 can\$ (€ 9.732,3) per il quadrivalente e di 12.503 can\$ (€ 7.836,3) per il nona valente. Nel caso in cui il prezzo dei due vaccini sia equivalente, il vaccino 9vHPV è considerato costo-efficace rispetto al 4vHPV anche quando si assuma una durata di protezione più breve (9vHPV 20 anni, 4vHPV tempo vita) ed una minore efficacia del vaccino (9vHPV 85%, 4vHPV 95%). Il costo addizionale per dose del 9vHPV non dovrebbe eccedere 11 can\$ (€ 6,9) per rimanere più costo-efficace del 4vHPV e 24 can\$ (€ 15) per essere un'alternativa costo-efficace usando una *threshold* di 40.000 can\$ (€ 25.070 per QALY). Tuttavia, poiché la maggior parte dei tumori della cervice uterina sono causati dai ceppi virali HPV 16-18 è improbabile che il nuovo vaccino 9vHPV trovi ampio consenso e sia conseguentemente utilizzato.

Risultati rilevanti delle VEC

A nostro avviso, un principale risultato delle Analisi Costo Utilità analizzate è che, nel caso in cui sia già stato somministrato il vaccino 4vHPV, l'ulteriore vaccinazione con 9vHPV non sia costo-efficace. In effetti, Il costo /QALY della vaccinazione con nona-valente addizionale è risultata nel caso migliore, ovvero non assumendo *cross protection* per il vaccino 4vHPV ed applicando un modello più complesso rispetto allo *standard*, equivalente a \$108.200 (€ 87.220), valore leggermente superiore a quello della *threshold* di \$100.000 (€ 80.610). [12].

Ancora, in base ad un ulteriore risultato delle ACU scelte, è sembrato conveniente il passaggio dalla vaccinazione quadrivalente alla nonavalente, purché il prezzo di una dose di nuovo vaccino non aumenti in modo sostanziale: proposto un incremento di soli \$13 (€ 10,5) a fiala, costo/QALY (assumendo la non *cross protection* del 4vHPV) = \$ 31.100 (€ 25.069,70) [13].

Un'altra ACU sopra-citata, applicando lo stesso prezzo, incremento di \$ 13 (€ 10,50) a fiala, perviene a risultati simili, ovvero vaccinando sia Maschi (M) che Femmine (F) con 9vHPV, la strategia vaccinale risulta essere costo efficace anche quando si assuma *cross protection* per il 4vHPV: costo/QALY = \$ 8600 (€ 6.932,50) [14].

Tali risultati sono stati confermati da quelli di un'ulteriore VEC che effettuando il confronto tra vaccinazione con 4vHPV (3 dosi) e vaccinazione con 9vHPV (2 dosi), somministrata sia a coorti (bambini di 9 anni di età) di M (40%) che F (60%), sostiene la strategia vaccinale con 9vHPV, definendola *cost-saving*, qualora il Prezzo del nuovo vaccino superi quello dell'esistente di soli € 3 (a fiala) e definendola costo-efficace quando tale Prezzo superi quello dell'esistente di € 43 [15].

La convenienza del passaggio dal vaccino 4vHPV al vaccino 9vHPV è stata confermata dai risultati raggiunti nell'ambito di un'ulteriore VEC analizzata, la quale ha presentato un costo incrementale per QALY di € 10.463, quando il vaccino 9vHPV (2 dosi) sia somministrato a Femmine e Maschi; diversamente, nel caso in cui il vaccino 9vHPV (2 dosi) sia somministrato solo a Femmine (ed il 4vHPV ai M) il costo incrementale per QALY subirebbe una riduzione passando ad € 4.483 [16].

Ancora, in base alla VEC realizzata in Estonia, il valore del Rapporto Costo Efficacia della vaccinazione HPV è risultato particolarmente correlato al costo del vaccino ed alla durata dell'immunità indotta dal vaccino stesso, mentre il tipo di vaccino somministrato non avrebbe influenzato in modo determinante questo rapporto, poiché in realtà la maggior parte dei tumori della cervice uterina sono causati dai ceppi virali HPV 16-18. [17].

In base all'ultima VEC analizzata, considerando il prezzo dei due vaccini equivalente, il vaccino 9vHPV è risultato costo-efficace rispetto al 4vHPV anche quando sia stata assunta una durata di protezione più breve (9vHPV 20 anni, 4vHPV tempo vita) ed una minore efficacia del vaccino (9vHPV 85%, 4vHPV 95%) [18].

Clinical Trial

Al fine di verificare gli studi clinici ultimati per il nuovo vaccino nona-valente, abbiamo realizzato una ricerca nel *data-base "Clinical Trials.gov"* (U.S. National Library of Medicine) ed abbiamo tentato di analizzare tali documenti in Tabella 5; in questa tabella sono stati grossolanamente esaminati sei CTs (NCT01047345, NCT01651949, NCT00943722, NCT01304498, NCT00543543, NCT01984697) in base a variabili *standard* precedentemente citate (Disegno dello Studio, *Comparator*, Orizzonte temporale, Dimensione Campione, Caratteristiche Pazienti, Efficacia Vaccino, Effetti Collaterali, Conclusioni Cliniche, Sponsorizzazione dello Studio). Gli articoli, descrittivi i CT menzionati, riassunti in **Tabella 5**, sono stati realizzati rispettivamente in Australia, Stati Uniti, Belgio, Finlandia, Austria, Norvegia, prevalentemente nel corso degli anni 2015-2016.

Per quanto concerne il disegno dello studio, possiamo approssimativamente affermare che tutti i *Clinical Trial* tranne uno [19] sono risultati randomizzati, tutti in fase tre e tutti con assegnazione parallela; 3 di questi studi sono stati realizzati in doppio cieco, 3 in *open label*.

In tutti gli studi sono state somministrate 3 dosi di vaccino 9vHPV, ma in uno studio il confronto è stato effettuato con la somministrazione di 2 dosi [20]; in uno studio è stato realizzato il confronto con il placebo [21]; in altri due studi la somministrazione del 9vHPV è stata confrontata a quella del 4Vhpv [22, 23]; mentre nei rimanenti due studi il confronto è stato effettuato tra diversi *targets* : Maschi vs Femmine vs *Gay*; Maschi e Femmine (9-15 anni) vs Femmine (15-26 anni) [24].

Prendendo ora in considerazione l'orizzonte temporale, possiamo affermare che 2 studi risultino terminati e di breve-medio termine: nell'ambito di questi la durata massima è risultata di 45 mesi [20] quella minima di un anno e 10 mesi [19]. Per uno studio di lungo termine, iniziato nel 2009, è prevista una durata di 10 anni [24]; uno studio ha presentato una durata di 54 mesi (4,5 anni) nel caso base, con un'*extention* di 5 anni [23]; un ulteriore studio ha presentato una durata di 6 anni e 6 mesi [22]; mentre uno studio con *extention* ha presentato una durata di circa 5 anni e 8 mesi [21].

Tabella 5 Analisi di studi clinici (Clinical Trials, CT) Programma Vaccinale (PV): 3 Dosi vaccino 9vHPV.

Autori Variabili	Garland SM, Australia 2015	Castellsagué X, US 2015	Van Damme P, Belgium 2015	Vesikari T, Finlandia 2015	Joura EA, Austria 2015	Iversen ED, Norvegia 2016
Disegno studio	CT fase 3, non randomizzato, ad assegnazione parallela, in doppio cieco (internazionale)	CT fase 3, non randomizzato, ad assegnazione parallela, open label	CT fase 3, randomizzato, ad assegnazione parallela, open label	CT fase 3, controllato con 4vHPV, randomizzato, ad assegnazione parallela, in doppio cieco	CT fase 3, controllato con 4vHPV, randomizzato, ad assegnazione parallela, in doppio cieco (internazionale)	CT fase 3, randomizzato, ad assegnazione parallela, non mascherato (open label)
Confronto	3 dosi *9vHPV vs Placebo, somministrazione giorno 1, mese 2, mese 6	3 dosi *9vHPV in caso di F vs M e gay	3 dosi 9vHPV in M e F (9-15anni) vs F (16-26 anni) di età	3 dosi *: 9vHPV vs 4vHPV, caso F 9-15 anni di età	9vHPV vs 4vHPV (3 dosi) - durante extension: 4a dose 9vHPV e per gruppo 4vHPV 3 dosi 9vHPV	3 dosi *9vHPV vs 2 dosi di 9vHPV, in caso F e M (9-14), F 16-26, anni di età
Orizzonte temporale	Studio iniziato a febbraio 2010 e terminato, inclusa extension (vaccinati i Placebo), a novembre 2015	Studio iniziato a ottobre 2012 e terminato ad agosto 2014	Studio iniziato a luglio 2009 ed ultima attualizzazione dati a ottobre 2017 (durata prevista almeno 10 anni)	Studio iniziato a febbraio 2011 e terminato ad agosto 2017	Studio iniziato a ottobre 2007 e terminato a luglio 2016	Studio iniziato a novembre 2013 e terminato ad agosto 2017
Campione (n° pazienti)	N = 935 (a 618 il 9vHPV, a 306 il Placebo; 11 non randomizzati)	N = 2576 (1101 F, 1106 M, 313 gay; 56 non randomizzati)	N = 3110 (1935 F e 669 M; 9-15 anni; 470 F, 16-26 anni di età, 36 non randomizzati)	N = 603 (a 300 9vHPV ed a 300 4vHPV, 3 non randomizzati)	N = 14.840 randomizzati: al 9vHPV dose media (7106) 4a dose durante extension CT (a 315 dose bassa - a 310 dose elevata); al 4vHPV (7109, per i quali è stato proposto 9vHPV durante extension CT)	N = 1536, ma 18 non randomizzati: 1518 2 dosi a 0-6 mesi: a 301 F 9-14, a 301 M 9-14; 2 dosi a 0-12 mesi: a 301 M 9-14 e F 9-14; 3 dosi a 0-2-6 mesi: a 301 F 9-14; 3 dosi a 0-2-6 mesi: a 314 F 16-26
Caratteristiche pazienti	F 12-26 (12-15; 16-26) anni di età, che avevano già assunto 3 dosi di vaccino 4vHPV	M e F di 16-26 anni, con non più di 4 partners (7 nel caso di gay); F con risultati pap-test e biopsia nella norma	Fe M (9-15 anni) con nessun rapporto sessuale; se età >16 anni (max, 0-4 partner), pap-test con risultati standard, non in cinta; senza reazioni allergiche	F ancora vergini, 9-15 anni di età, in buone condizioni salute; ai pazienti chiesta temperatura <37,8C per 24 ore prima della vaccinazione	Donne 16-26 anni di età	F (9 - 15; 16 - 26 anni) - M (9 - 14 anni): all'arruolamento dovevano presentare uno stato di buona salute; F (16 - 26 anni) risultati pap-test nella norma
Efficacia	1 mese dopo la 3a dose (a 6 mesi), tutte le pazienti del gruppo 9vHPV hanno presentato siero-conversione (aumentando i GMT****): -100% virus HPV 6,11,16,18 -99,8% virus HPV 31,33,58 -98,3% virus HPV 45 -99,6% virus HPV 52	I GMT 1° mese dopo la 3a dose (a 6 mesi) sono risultati, per ogni ceppo virale, non inferiori in caso di M vs F. I GMT al 7° mese, per tutti i ceppi HPV, sono risultati più bassi per i gay vs M. Più del 99,5% dei pazienti sono risultati siero-positivi al 7° mese per ogni ceppo vaccinale HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58	Alla 4a settimana dopo la 3a dose (a 6 mesi) il 99% di F, M (9-15anni) e F (16-26 anni) ha presentato siero-conversione per ogni ceppo virale. In ogni gruppo sono stati ottenuti incrementi dei GMT per i ceppi HPV tipi 6/11/16/18/31/33/45/52/58	I GMT, al 1° mese dopo la 3a dose (a 6 mesi) per i ceppi 6/11/16/18 sono risultati simili per il 4vHPV ed il 9vHPV. In caso di ceppi 31/33/45/52/58 i GMT sono > per le più giovani: F 9-12 anni di età. Tutti i pazienti ricevuti 9vHPV hanno presentato tassi di siero conversione verso HPV 31/33/45/52/58	Incidenza combinata patologie correlate a ceppi virali HPV 31/33/45/52/58 per 9vHPV = 0,5 (ogni 10.000 persone anno); per 4vHPV = 19 (ogni 10.000 persone anno). In caso di somministrazione del 9vHPV le risposte anticorpali ai ceppi virali HPV - 6, 11, 16, 18, 1° mese dopo la 3a dose (a 6 mesi), non sono risultate minori a quelle generate dal vaccino 4vHPV.	1° mese dopo l'ultima dose di vaccino: - Efficacia 2 dosi 9vHPV, somministrate a 6 o 12 mesi, risulta non inferiore alle 3 dosi, in caso di F e M (9-14 anni) - I GMT sono risultati più elevati in caso di F e M (9-14 anni di età) con somministrazione di 2 dosi di vaccino a 0 e 12 mesi che non a 0-6 mesi - I GMT sono risultati meno elevati in caso di F 16 - 26 anni, anche con somministrazione di 3 dosi a 6 mesi

>>> Segue

>>> *Seguito*

Autori Variabili	Garland SM, Australia 2015	Castellsagué X, US 2015	Van Damme P, Belgium 2015	Vesikari T, Finlandia 2015	Joura EA, Austria 2015	Iversen ED, Norvegia 2016
Effetti collaterali (EC)	- EC**seri in sito iniezione: 11,2% 9vHPV e 1% pla-cebo, nello studio base -EC seri strettamente correlati al vaccino: 0,2% 9vHPV; 0,3% placebo, nello studio base - EC seri: 0,49% 9vHPV; 0,98% placebo; in extension: 2,02% (9vHPV a pazienti ex placebo) -EC non seri: 93% 9vHPV; 64,6% placebo, inclusa extension (0%)	-Interruzione PV**** a causa di EC è stato un evento raro: M e gay (0,1%), F (0,3%); - si sono verificati EC seri, ma non strettamente correlati al vaccino (M 1,65%, F 2,42%) -non seri: M / gay 70% e F 85,6%	-EC seri: 0,83% F 9-15;1,66% M 9-15; 3, 43% F16-26, -EC in sito iniezione: 81,9% F 9-15; 72,8% M 9-15; 85,4% F16-26. -EC non seri sistemici: 45% F 9-15; 41,8% M 9-15; 57,1% F16-26 anni di età	-EC non seri, simili tra 9vHPV e 4vHPV: 93,65% e 91,33% - EC in sito iniezione > per 9vHPV, 91,6% e 88,3% - EC seri > per 4vHPV che per il 9vHPV: 0,67% vs 0,33% - EC sistemici: 52% per 4vHPV e 47,5% per il 9vHPV	-EC seri: 3,3% 9vHPV (Mid-dose); 2,6% 4vHPV (correlati al vaccino 2% e 2%) -EC sito iniezione sono stati più comuni per il 9vHPV che per il 4vHPV; 90,7% e 84,9% -EC sistemici: 55,8% 9vHPV e 54,9% 4vHPV -EC : 94,2% 9vHPV (Mid-dose), 92,6% (Low-dose), 92,8% (High-dose); 91,1% 4vHPV	-EC seri più elevati si sono verificati in caso di F 16-26 anni (2,56%), alle quali sono state somministrate 3 dosi; leggermente più elevati in caso di M 9-14 anni, con 2 dosi (1,69%); meno elevati in caso di F 9-14 anni con 2 o 3 dosi (1%) e in caso di M 9-14 anni con 2 dosi al mese 0 e 12 (1,02%) -EC non seri più elevati si sono verificati in caso di F 16-26 anni (24,28%) alle quali sono state somministrate 3 dosi (0,2,6 mesi); leggermente più elevati in caso di F 9-14 anni (17,67%) con somministrazione di 3 dosi a 0, 6, 12 mesi; meno elevati in caso M 9 - 14 (6,76%) anni con somministrazione di 2 dosi a 6 mesi
Conclusioni Cliniche	Il Piano Vaccinale con 9vHPV 3 dosi in donne 12-26 anni, già vaccinate con 4vHPV, è molto immunogenico e generalmente ben tollerato	Questi risultati supportano un'efficacia equivalente in caso di giovani donne e uomini (16-26 anni di età) vaccinati con 9vHPV; la somministrazione ad entrambi i gruppi è risultata generalmente ben tollerata	Questi risultati di efficacia supportano il passaggio del vaccino 9vHPV da giovani donne 16 - 26 anni, a ragazze e ragazzi di 9-15 anni, implementando i programmi vaccinali per entrambi i sessi in pre-adolescenti ed adolescenti	In aggiunta ad una risposta equivalente a quella del 4vHPV per i ceppi virali HPV6/11/16/18, il 9vHPV sviluppa immunogenicità verso i ceppi HPV 31/33/45/52/58. Il profilo di sicurezza è risultato simile per entrambi i vaccini.	Il vaccino 9vHPV ha permesso di prevenire infezioni e patologie correlate ai ceppi virali HPV 31, 33, 45, 52, e 58 in una popolazione scelta ed ha generato una risposta anticorpale ai ceppi virali HPV 6, 11, 16, 18 (equivalente a quella del 4vHPV); non ha permesso di prevenire infezioni e patologie correlate a ceppi virali diversi da quelli inseriti nel vaccino 9vHPV	Efficacia 2 dosi 9vHPV, somministrate a 6 o 12 mesi, risulta non inferiore alle 3 dosi, in caso di F e M (9 - 14 anni); ulteriori studi devono essere condotti per verificare l'immunogenicità nel tempo
SFONSOR	Merck Sharp & Dohme Corp.	Merck Sharp & Dohme Corp.	Merck Sharp & Dohme Corp.	Sanofi Pasteur	Merck Sharp & Dohme Corp.	Merck Sharp & Dohme Corp.
Trial	NCT01047345	NCT01651949	NCT00943722	NCT01304498	NCT00543543	NCT01984697

*nel giorno 1, a 2 mesi ed a 6 mesi

**Effetti collaterali

*** Geometric Mean Titers

****Programma Vaccinale

La dimensione dei campioni è risultata elevata in tutti gli studi; sono state inoltre citate le caratteristiche dei pazienti inseriti nei campioni, molto sinteticamente descritti, dal più piccolo al più grande:

603 pazienti (3 non randomizzati) nello studio NCT01304498:

- a 300 pazienti Femmine di 9-15 anni è stato somministrato il 9vHPV,
 - a 300 pazienti Femmine di 9-15 anni è stato somministrato il 4vHPV;
- tra le clausole di inclusione: pazienti non sessualmente attive almeno fino al 7° mese dello studio (temperatura non superiore a 37,8 °C per almeno 24 ore prima della vaccinazione);

935 pazienti (11 non randomizzati) nello studio NCT01047345:

- a 618 pazienti è stato somministrato il 9vHPV,
 - a 306 è stato somministrato il Placebo;
- tra le clausole di inclusione, donne di 12-26 anni di età che avessero già assunto 3 dosi di vaccino 4vHPV; ai pazienti vaccinati con placebo nello studio base è stato somministrato il vaccino 9vHPV durante l'*extention* del CT;

1.536 (18 non randomizzati) pazienti nello studio NCT01984697:

- a 301 pazienti Femmine (9-14 anni) ed a 301 pazienti Maschi (9-14 anni) è stato somministrato il 9vHPV, 2 dosi (giorno 1 e dopo 6 mesi);
- a 301 pazienti Femmine e Maschi (9-14 anni) è stato somministrato il 9vHPV, 2 dosi (giorno 1 e dopo 12 mesi);
- a 301 pazienti Femmine (9-14 anni) è stato somministrato il 9vHPV, 3 dosi (giorno 1, dopo 2 e dopo 6 mesi);
- a 314 pazienti Femmine (16-26 anni) è stato somministrato il 9vHPV, 3 dosi (giorno 1, dopo 2 e dopo 6 mesi);

2.576 (56 non randomizzati) pazienti nello studio NCT01651949; è stato somministrato il vaccino 9vHPV a 1101 pazienti Femmine, a 1106 pazienti Maschi ed a 313 pazienti *gay*; tra le clausole di inclusione (56 non inclusi): pazienti Maschi e Femmine di 16-26 anni, con non più di 4 *partners* (7 nel caso di *gay*), le Femmine con risultati di pap-test - biopsia nella norma;

3.110 (36 non randomizzati) pazienti nello studio NCT00943722, somministrato il vaccino 9vHPV:

- a 1935 pazienti Femmine di 9-15 anni di età,
- a 669 pazienti Maschi di 9-15 anni di età,
- a 470 pazienti Femmine di 16-26 anni di età;

tra le clausole di inclusione: pazienti senza alcun rapporto sessuale od un massimo di 4 rapporti (caso di soggetti con età > 16 anni), pazienti femmine non in cinta, con risultati *pap-test* nella norma;

14.840 pazienti nello studio NCT00543543:

- a 7106 pazienti è stata somministrata la dose media di vaccino 9vHPV,
- a 315 la dose bassa,
- a 310 la dose elevata;

ancora, è stato somministrato il vaccino 4vHPV a 7109 pazienti.

Tutti i pazienti erano donne di 16-26 anni di età.

Per quanto concerne l'efficacia del vaccino 9vHPV, è risultato che un mese dopo la terza dose di vaccino, le pazienti, donne 12-26 anni di età, già vaccinate con 4vHPV, hanno presentato sieropositività nei confronti dei ceppi virali 31/33/45/52/58 aumentando i *Geometric Mean Titer* (GMT):

- 100% in caso di virus HPV 6,11,16,18;
- 99,8% in caso di virus HPV 31, 33, 58;
- 99,6% in caso di virus HPV 52;
- 98,3% in caso di virus HPV 45[21].

Similmente, ma considerando gruppi diversi (Maschi e Femmine di 9-15 anni; Femmine di 16-26 anni) il 99% dei pazienti ha presentato siero-conversione per ogni ceppo virale del 9vHPV, un mese dopo la terza dose di vaccino [24].

Ancora, i GMT, il 1° mese dopo la 3^a dose vaccinale sono risultati, per ogni ceppo virale, non inferiori in caso di Maschi e Femmine [19].

Inoltre, i GMT sviluppati a seguito della somministrazione del 4vHPV, per i ceppi virali 6/11/16/18, sono risultati simili in caso di somministrazione del 9vHPV e sono risultati maggiori in caso di soggetti in giovane età [22].

In altri termini, le risposte immunitarie di donne di 16-26 anni di età vaccinate con 9vHPV, non sono risultate minori per i ceppi virali 6/11/16/18, rispetto al caso in cui si somministrasse il 4vHPV [23].

Infine, è stato rilevato che l'efficacia del vaccino 9vHPV, misurata in GMT, è risultata più elevata in caso di Maschi e Femmine in età giovanile (9-14 anni di età) anche qualora si somministrassero solo due dosi di vaccino a distanza di 12 mesi da una dose all'altra; l'efficacia è risultata minore qualora si somministrasse il vaccino a donne di età maggiore (16-26 anni), anche nel caso in cui si somministrassero tre dosi di vaccino, a distanza di 6 mesi una dose dall'altra [20].

In base ai risultati dei 6 CT inseriti nella *review*, citiamo alcune conclusioni relative agli effetti collaterali seri:

- il piano vaccinale con 9vHPV è risultato ben tollerato sia quando fosse somministrato il vaccino a Femmine, che a Maschi, o a Gay [19],
- si è verificato un rischio circa equivalente (0,2% vs 0,3%) tra vaccino nona-valente e placebo, di incorrere in effetti collaterali seri strettamente correlati al vaccino, quando siano stati somministrati a donne di 12-26 anni di età che avessero già assunto 3 dosi di vaccino 4vHPV [21];
- si è verificato un maggiore rischio di incorrere in effetti collaterali seri, in caso di soggetti più avanti negli anni [20], [24];

Rileviamo infine che tutti gli studi clinici trovati ed inseriti nella revisione sono stati realizzati grazie alla sponsorizzazione della casa farmaceutica produttrice del vaccino.

Risultati rilevanti dei CT

Innanzitutto, per quanto concerne la qualità degli studi clinici, è doveroso sottolineare che tutti gli studi sono in fase 3, avendo già positivamente concluso le fasi 1 e 2. Variabili utili per stabilire l'attendibilità degli studi presentati riteniamo possano essere, in primo luogo, la dimensione (da un minimo di 600 pazienti ad un massimo di 14.840 pazienti) dei campioni e l'orizzonte temporale (da un minimo di un anno e 10 mesi ad un massimo di quasi 10 anni). Data la disomogeneità dei campioni oggetto di analisi, appare difficile effettuare confronti tra i risultati dei diversi CT; tuttavia, abbiamo tentato di considerare complessivamente efficacia ed effetti collaterali del nuovo vaccino 9vHPV. Per quanto concerne l'efficacia, un risultato particolarmente rilevante è che il 99% dei pazienti di gruppi diversi (Maschi e Femmine 9-15 anni; Femmine 15-26 anni) ha presentato siero conversione per ogni ceppo virale del 9vHPV, un mese dopo la terza dose di vaccino [24]; ancora, l'efficacia del vaccino 9vHPV (misurata in GMT) è risultata più elevata in caso di Maschi e Femmine in età giovanile (9-14 anni di età) anche qualora si somministrassero solo due dosi di vaccino [20]. Per quanto concerne invece gli effetti collaterali, sottolineiamo che è possibile si verifichi un rischio più elevato di incorrere in effetti collaterali seri, quando si vaccinino soggetti meno giovani [20, 24].

Discussione

Uno degli aspetti positivi di questa rassegna della letteratura è stato quello di avere cercato di fare chiarezza in merito a variabili di carattere economico inerenti la vaccinazione 9vHPV, in particolare costi e benefici; tuttavia, i costi ottenuti sono stati spesso il risultato di sistemi economici diversi da quelli europei, conseguentemente possono essere considerati semplicemente indicativi, non essendo completamente esaustivi. È necessario ribadire che le VEC trovate sull'argomento, nell'ambito di *data-base* internazionali, sono poche e generalmente non europee; probabilmente, VEC nazionali potrebbero risultare più facilmente reperibili in "letteratura grigia", non con-

siderata oggetto di analisi in questa *review*. In effetti, avremmo potuto implementare la ricerca delle VEC nell'ambito di questo tipo di "letteratura", ma senza potere garantire la qualità delle pubblicazioni trovate.

Ancora, riteniamo sia stato utile verificare gli studi clinici realizzati per il vaccino 9vHPV sia per appurarne la semplice numerosità e sia per verificarne le caratteristiche più salienti indicative dell'attendibilità dei risultati ottenuti. Pur avendo appurato ed espresso la validità delle informazioni ottenute da questi documenti giudicati affidabili, a nostro avviso sarebbe stato veramente arduo assemblare i risultati al fine di effettuare realistiche analisi statistiche: la popolazione inserita nei vari CT è diversa, così come la tipologia delle indagini effettuate.

Conclusioni

In base alla nostra opinione, pare molto complesso effettuare confronti ed ottenere risultati in considerazione delle molteplici strategie vaccinali esistenti, in questo caso. I risultati ottenuti dalle ACU sono derivati dall'applicazione di complessi modelli, talvolta copiati da altri sistemi sanitari ed adattati alle circostanze nazionali; i conseguenti rapporti costo-efficacia (costo/QALY) sono strettamente connessi agli assunti inseriti ed in ultima analisi al Prezzo del vaccino. È possibile comunque affermare che, tendenzialmente, gli ICER calcolati non superino *thresholds* ragionevoli qualora il prezzo del nuovo vaccino sia leggermente superiore a quello dell'esistente; inoltre, la convenienza del passaggio dal vaccino quadrivalente a quello nona-valente è più sostenibile qualora realisticamente non si supponga l'esistenza di *cross protection* per il vaccino esistente (4vHPV).

Nonostante si ritenga che, gli studi clinici analizzati (in base alle variabili stabilite) siano tutti tendenzialmente affidabili, indipendentemente dalla sponsorizzazione dell'azienda produttrice, il passaggio alla sola somministrazione del vaccino nona-valente (attualmente assoggettato a particolare monitoraggio) in modo *standard*, sarà un processo di medio - lungo periodo, data la necessità suggerita di effettuare ulteriori verifiche circa l'efficacia ed in particolare la sicurezza del nuovo prodotto.

Al termine di questa rassegna, sono state citate conclusioni raggiunte nell'ambito di alcuni articoli di Autori americani, nei quali sono espresse opinioni di esperti del settore, circa il vaccino HPV nona-valente, di recente introduzione sul mercato, che dovrebbe potenzialmente sostituire i due esistenti vaccini HPV (bivalente e quadrivalente).

La conclusione espressa da Gee J et al. [25] è che i dati di sicurezza raccolti per il vaccino quadrivalente possono essere validi anche per il nona-valente, ma è necessario un ulteriore monitoraggio per il nuovo vaccino 9vHPV.

Nell'articolo di Kasting ML [26], in relazione ad interviste effettuate a Pediatri, si sottolinea il bisogno di informazione circa efficacia, effetti collaterali e costi del vaccino nona-valente: le Autorità Competenti dovrebbero provvedere alla diffusione di adeguate informazioni.

Infine, in relazione alle conclusioni di Lockett R et al. [27], tutti i vaccini che immunizzano contro i ceppi HPV 16 18 (bivalente, quadrivalente, nona-valente) riducono i costi connessi al trattamento del cancro alla cervice uterina.

Bibliografia

- [1] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370: 890-907
- [2] WHO. Preparing for the introduction of HPV vaccine in the WHO European Region: strategy paper. *Vaccine Preventable Diseases and Immunization Programme*. Copenhagen. 2008.
- [3] Bonati M, Garattini S. Controlling cervical cancer. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(2): 91-93.
- [4] Joura EA, Ault KA, Bosch FX, et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(10): 1997-2008.
- [5] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003852/WC500189113.pdf.
- [6] http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=811&area=Malattie%20infettive&menu=vaccinazioni.
- [7] Gómez CO, Champion JD, Monsiváis MGM. Factors Protecting Male and Female Adolescents in Mexico From Human Papillomavirus Infection. *Hisp Health Care Int*. 2018; 16(1): 20-28.
- [8] http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_0_file.pdf.
- [9] <https://www.istat.it/it/files/2017/07/CS-Sistema-dei-conti-della-sanit%C3%A0-anni-2012-2016.pdf?title=Conti+della+sanit%C3%A0++04%2Fflug%2F2017++Testo+integrale.pdf>.

- [10] <https://www.aboutpharma.com/blog/2015/09/17/vaccini-solo-03-della-spesa-sanitaria-ma-dimezzano-costi-malattie-infettive/?comingfrom=aboutpharma>.
- [11] Remy V, LARGERON N, Quilici S, Carroll S. The economic value of vaccination: why prevention is wealth, *Journal of Market Access and Health Policy*. 2015; 3.
- [12] Chesson HW, Laprise JF, Brisson M, Markowitz LE. Impact and Cost-effectiveness of 3 Doses of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Among US Females Previously Vaccinated With 4-Valent HPV Vaccine. *J Infect Dis*. 2016; 214(5): 685-8.
- [13] Brisson M, Laprise JF, Harrell W, Chesson, Melanie Drolet, Talia Malagon, Marie-Claude Boily, Lauri E. Markowitz, Health and Economic Impact of Switching From a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108(1). pii: djv282.
- [14] Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, et al. The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: Estimates from a simplified transmission model. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(6): 1363-1372.
- [15] Boiron L, Joura E, LARGERON N, et al. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria, *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 153.
- [16] Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, et al. Cost-effectiveness analysis of the nine valent HPV vaccine in Italy. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2017; 15: 11.
- [17] Võrno T, Lutsar K, Uusküla A, et al. Cost-effectiveness of HPV vaccination in the context of high cervical cancer incidence and low screening coverage. *Vaccine*. 2017; 35(46): 6329-6335.
- [18] Drolet M, Laprise JF, Boily MC, et al. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *International Journal of Cancer*. 2014; 134: 2264-2268.
- [19] Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015; 33(48): 6892-901.
- [20] Iversen OE, Miranda MJ, Uljed A, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016; 316(22): 2411-2421.
- [21] Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2015; 33(48): 6855-6864.
- [22] Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(9): 992-998.
- [23] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372(8): 711-723.
- [24] Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2015; 136(1): e28-39.
- [25] Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(6): 1406-17.
- [26] Kasting ML, Wilson S, Dixon BE, et al. A qualitative study of healthcare provider awareness and informational needs regarding the nine-valent HPV vaccine. *Vaccine*. 2016; 34(11): 1331-4.
- [27] Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(6): 1332-4.