

# Valutazioni Economiche della Vaccinazione contro il Virus del Papilloma Umano nell'Unione Europea: Una Revisione Critica

## Abstract

**Background:** Il vaccino contro il Virus del Papilloma Umano (HPV) è un prodotto nuovo e costoso, potenzialmente efficace per prevenire il tumore alla cervice uterina.

**Obiettivo:** Abbiamo revisionato le Valutazioni Economiche (VE) sul vaccino realizzate negli Stati dell'Unione Europea (UE), al fine di stabilire il loro potenziale contributo al processo decisionale pubblico in un'area geografica sufficientemente omogenea, in cui la vaccinazione HPV è già stata diffusamente adottata.

**Metodi:** E' stata effettuata una ricerca della letteratura esistente nel data-base PubMed, usando i termini "vaccino HPV" e "Costi / Analisi dei Costi", da cui sono state selezionate le VE sui vaccini HPV condotte negli Stati appartenenti all'Unione Europea (UE) nel periodo 2007–2009. Sono stati inclusi quattordici articoli, per un totale di ventidue VE. Sette Studi Clinici (SC) sono stati estratti dalle referenze bibliografiche, in quanto fonti di efficacia delle VE, e analizzati separatamente.

**Risultati:** Tutte le VE sono state impostate su tecniche di *modelling*. Tre erano analisi costo utilità (ACU), tre analisi costo efficacia (ACE), le rimanenti hanno incluso entrambe le tecniche. Le VE esplicitamente concentrate su uno dei due vaccini sono state tutte sponsorizzate dai rispettivi produttori, mentre gli studi non correlati al tipo di vaccino sono stati finanziati da agenzie pubbliche. A parte uno studio belga (che ha usato un'indagine inglese non pubblicata) e uno olandese (che non ha fornito informazioni circa fonti e valori), le stime di utilità sono sempre state ottenute da indagini americane. I costi diretti inclusi nelle VE sono sempre stati quelli allegati alla vaccinazione, alla diagnosi e al trattamento di patologie correlate. La maggior parte degli studi sembra avere applicato prezzi del vaccino *ex-factory*, tre studi i prezzi al pubblico; solo gli studi inglesi hanno provato a stimare un prezzo aggiudicato tramite gare pubbliche di acquisto. Tutte le VE sponsorizzate tranne una hanno concluso a favore della strategia vaccinale, risultata addirittura dominante in uno studio inglese. Il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) è risultato meno favorevole quando nel caso-base sono stati valutati gli anni di vita guadagnati al posto degli anni di vita

## PAROLE CHIAVE:

VACCINO HPV,  
VALUTAZIONE ECONOMICA,  
UNIONE EUROPEA

<sup>1</sup> CESAV, Centro di Economia Sanitaria  
Angelo & Angela Valenti

ponderati per qualità; è stata prevista l'estensione del vaccino ai maschi, ed è stata inclusa una dose *booster*; sono stati esclusi i costi indotti dai CG (condilomi genitali).

Gli ICER sono risultati molto sensibili principalmente al tasso di sconto, alla durata della protezione e al prezzo del vaccino. In generale, le conclusioni degli studi finanziati dalle agenzie pubbliche sono state più caute di quelle degli studi sponsorizzati dalle aziende produttrici di vaccini.

**Conclusioni:** Avendo molti Paesi UE già preso la decisione di adottare la vaccinazione HPV, nonostante l'efficacia ancora incerta di lungo periodo, i decisori pubblici potrebbero trarre maggiori benefici da VE designate per valutare la sostenibilità dei prezzi dei vaccini, considerando stime realistiche di variabili cruciali quali i tassi di copertura, piuttosto che ricorrere a numerosi assunti incerti mirati a stimare ICER accettabili.

## INTRODUZIONE

Il vaccino contro il virus del papilloma umano (HPV), il primo potenzialmente in grado di prevenire il cancro, è un prodotto nuovo e costoso.<sup>1,2</sup> Nonostante i programmi di *screening* siano tuttora considerati necessari per prevenire il cancro

della cervice uterina (CC),<sup>3</sup> molti Paesi europei hanno aggiunto la vaccinazione alle proprie strategie di prevenzione primaria dopo che l'EMA (l'Agenzia Europea dei Farmaci) ha autorizzato alla commercializzazione i due vaccini esistenti.<sup>4</sup> Sebbene l'impatto di lungo termine

TABELLA 1

### Principali caratteristiche dei sette SC\* riferiti alle 22 VE

SC	*Villa, 2005		**Villa, 2006		*Garland, 2007		**Villa, 2007		*Harper, 2004	
Vaccino	Quadrivalente		Quadrivalente		Quadrivalente		Quadrivalente		Bivalente	
Fase	II		II		III		III		II	
Orizzonte Temporale (anni)	3		5 <sup>a</sup>		3		3		3	
Alternative	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P
Età Media (anni)	20,2	20,0	20,5	20,3	20,2	20,3	20,0	20,0	20,4	20,5
Dimensione Campione	276	275	266	263	2.723	2.732	6.087	6.080	560	553
Tasso Infezione HPV Persistente <sup>b</sup>	0,8	7,1	0,4	6,6	-	-	-	-	0,1%	3,1%
EV contro infezione HPV	88,0% (72,0; 96,0)		93,5% (82,5; 98,3)		-		-		95,1% (63,5; 99,3)	
Tasso CIN <sup>b</sup>	0,0 <sup>c</sup>	1,0 <sup>c</sup>	0,0 <sup>d</sup>	0,8 <sup>d</sup>	0,9 <sup>e</sup>	2,1 <sup>e</sup>	0,5 <sup>f</sup>	0,8 <sup>f</sup>	0,4% <sup>g</sup>	4,9% <sup>g</sup>
EV contro CIN	100,0% (32,0; 100,0)		100,0% (30,8; 100,0)		55,0% (40,0; 66,0)		44,0% (26,0; 58,0)		92,9% (70,0; 98,3)	
Tasso Condilomi Genitali <sup>b</sup>	0,0	0,6	0,0	0,4	0,3	1,1	-	-	-	-
EV contro Condilomi Genitali <sup>i</sup>	-		100,0% (0,0; 100,0)		76,0% (61,0; 86,0)		-		-	
Eventi Avversi Gravi	1,0%	1,0%	-	-	1,8%	1,7%	0,7%	0,9%	4,0%	3,5%

AIS = Adenocarcinoma in situ; CIN = Neoplasia Cervicale Intra-epiteliale; HPV = Virus papilloma umano; EV = Efficacia Vaccino; P = Gruppo Placebo; SC = Studio Clinico; V = Gruppo Vaccinati; VE = Valutazione Economica; VEA = Vaccino Epatite A

\* Risultati analisi ITT

a Studio con estensione follow-up

b Incidenza anni a rischio per 100 donne

c CIN grado non specificato

d CIN 1-3

e CIN 1-3 e AIS

f CIN 2-3 e AIS

g Anormalità Citologiche di qualunque tipo (CIN incluso)

h CIN2+

i Tra parentesi: Intervalli di Confidenza 95%;

dei due vaccini e la loro sicurezza siano ancora incerti, la vaccinazione può offrire un beneficio sanitario concreto anche in considerazione della ridotta adesione delle donne ai programmi di *screening* (*pap-test*),<sup>4,5</sup> benché essi siano oramai disponibili da parecchi anni in molti Paesi.<sup>6</sup>

In generale, vista la scarsità di risorse pubbliche, le autorità nazionali dovrebbero beneficiare da evidenze economiche che supportino la decisione di aggiungere questo costoso vaccino ai programmi già esistenti di immunizzazione.<sup>7</sup> In base a recenti revisioni della letteratura, la vaccinazione HPV sembra essere costo-efficace soprattutto considerando i programmi di prevenzione per le sole donne<sup>8,9</sup> e nell'ambito di nazioni il cui prodotto nazionale lordo procapite sia abbastanza elevato;<sup>10</sup> ciononostante, l'eradicazione del virus sa-

rebbe certamente più probabile in caso di estensione della copertura ai maschi e la sola vaccinazione potrebbe essere più efficace nei Paesi meno sviluppati, dove i programmi di *screening* sono ancora del tutto insufficienti.<sup>6</sup>

Costi e benefici del programma di immunizzazione contro l'HPV sono stati stimati in molti Paesi europei. Analogamente, ad altre revisioni facenti riferimento a specifiche aree geografiche,<sup>11,12</sup> abbiamo ritenuto interessante analizzare criticamente le Valutazioni Economiche (VE) realizzate sul vaccino nei Paesi dell'Unione Europea (UE), confrontando assunti chiave e scelte metodologiche. L'obiettivo principale è stato quello di valutare il loro contributo potenziale al processo decisionale pubblico in una realtà geografica sufficientemente omogenea, in cui la vaccinazione HPV è stata già ampiamente adottata. Abbiamo anche esaminato se e come la sponsorizzazione dell'industria dei vaccini abbia eventualmente influenzato i risultati.

#### QUADRO CLINICO EPIDEMIOLOGICO DELL'HPV

L'infezione HPV vanta una delle più solide relazioni di causa-effetto con un tumore da sempre riscontrata in ricerche in campo oncologico.<sup>1</sup> Il CC è il secondo cancro femminile più diffuso al mondo, colpendo principalmente donne di età compresa tra i 35 e i 55 anni e generando importanti conseguenze in termini di anni di vita perduti.<sup>13</sup> Si stimano circa 60,000 nuovi casi di CC all'anno in Europa, a cui vanno ascritte circa 32,000 morti.<sup>4</sup> L'infezione HPV è strettamente connessa all'attività sessuale ed è abitualmente acquisita durante il primo anno di rapporti, con almeno il 75% delle donne sessualmente attive infettate nel corso della loro vita.<sup>5</sup> Fortunatamente l'infezione persiste solo in una piccola proporzione, conducendo a lesioni chiamate neoplasie cervicali intraepiteliali (CIN).<sup>14</sup> Tra i circa 15 genotipi di HPV definiti come altamente oncogenici, il 16 e il 18 sono i più comunemente responsabili del CC invasivo (70%) e dei cancri vulvo-vaginali (VVC) (30%).<sup>4,13</sup> I tipi HPV 6 e 11 (me-

*Harper, 2006		*Paavonen, 2009	
Bivalente		Bivalente	
II		III	
4.5 <sup>a</sup>		2.9	
V	P	V	VEA
23,0	23,0	20,0	20,0
560	553	9319	9325
0,1	1,2	-	-
94,0% (61,1; 99,9)		-	
-		0,02 <sup>b</sup>	0,39 <sup>b</sup>
100,0% <sup>b</sup> (-7,7; 100,0)		94,5% (86,2; 98,4)	
-		-	
-		-	
4,0%	5,0%	3,5%	3,5%

no oncogenici) causano principalmente condilomi genitali (CG) (90%), neoplasie di basso-grado e papillomatosi respiratorie ricorrenti.<sup>12,15</sup>

L'efficacia del vaccino contro l'HPV e nuovi promettenti *tests* di *screening* forn-

scono un'opportunità senza precedenti per definire strategie di gestione delle infezioni HPV, del CC e delle patologie maligne correlate.<sup>14</sup>

Il primo vaccino ricombinante contro i tipi 6, 11, 16, e 18 (il quadrivalente Gardasil)

TABELLA 2A

## Principali caratteristiche dei sei studi finanziati dal produttore del vaccino HPV quadrivalente

VARIABILI		<sup>a</sup> Annemans, 2009	<sup>a</sup> Hillemans, 2009	<sup>a</sup> Bergeron, 2008
Paese		Belgio	Germania	Francia
Tipo VE		ACE e ACU	ACE e ACU	ACE e ACU
Tipo Modello		Statico	Statico	Statico
Voci di Costo	costi diretti	1) Pap test 2) Visite Mediche 3) Vaccinazione <sup>a</sup> 4) Colposcopia + biopsia 5) trattamento CIN 6) trattamento CC 7) trattamento CG	1) Pap test 2) Vaccinazione <sup>a</sup> 3) Colposcopia + biopsia 4) trattamento CIN 5) trattamento CC 6) trattamento CG	1) Pap test 2) test HPV DNA 3) Vaccinazione <sup>a</sup> 4) Colposcopia + biopsia 5) trattamento CIN 6) trattamento CC 7) trattamento CG
	costi indiretti	-	-	-
Fonte consumo di risorse		1) Data-base nazionale 2) Cartelle Mediche 3) Assunti	1) Data-base nazionale 2) Studi Osservazionali	1) Data-base nazionale 2) Studi Osservazionali
Fonte dei costi unitari		1) Tariffe 2) Prezzi 3) Assunti	1) Tariffe 2) Prezzi	1) Tariffe 2) Prezzi
Fonte valori di utilità		* punteggi di utilità USA #	* punteggi di utilità USA #	* punteggi di utilità USA#
Orizzonte Temporale		73 anni	73 anni	71 anni
Risultati	CI/ LYG	€13,756	€15,684	€12,303
	CI/ QALY	€10,546	€10,530	€8,408
Tasso sconto		3,0% (costi) 1,5% (benefici)	4,0% (costi) 1,5% (benefici)	3,5% (costi) 1,5% (benefici)
Copertura Screening		58,6%	17,7% - 52,6% <sup>b</sup>	55%
Copertura Vaccinazione		100%	80%	80%
Efficacia Vaccino		100% <sup>a</sup>	100% <sup>a</sup>	100% <sup>a</sup>
Analisi Sensibilità		One-way	1) One-way 2) Scenario	1) One-way 2) Scenario
Principali variabili influenzanti ICER nella analisi di sensibilità		1) Tassi sconto 2) Durata protezione 3) Sensitività Pap test 4) Efficacia Vaccino	1) Tassi sconto 2) Durata protezione 3) Copertura screening	1) Tassi sconto 2) Durata protezione 3) Incidenza C
Conclusioni Autori		Un programma sanitario pubblico costo-efficace	Costo-efficace in relazione a soglie Tedesche CI/QALY	Costo-efficace in relazione a soglie Francesi CI/QALY

ACE = Analisi Costo-Effettività; ACU = Analisi Costo-Utilità; CC = Cancro Cervice; CIN = Neoplasia Cervicale intra-epiteliale; CI = Costo Incrementale; CG = Condilomi Genitali; DNA = acido deossiribonucleico; HPV = papilloma-virus umano; ICER = rapporto costo-efficacia incrementale; LBC = Citologia basata sul Liquido; LYG = Anni di Vita Guadagnati; ND = non disponibile; Pap test = Test Citologico Papanicolau; QALY = Anni di Vita ponderati per Qualità; UK = Regno Unito; VE = Economica Valutazione;

\* Pap test: 0.98; CIN: 0.87-93; CC: 0.67-0.76; CG: 0.91

\*\* CC: 0.48-0.68

\*\*\* CIN: 0.71-0.83; CC: 0.55

a Include prezzo vaccino e costi della somministrazione

b Intervalli dei tassi di copertura e screening specifici per età

è stato approvato nel 2006 dall'EMA per la prevenzione di lesioni displastiche cervicali (CIN 2/3) e vulvari (VIN 2/3) di grado elevato, dei CC, dei VVC, e dei CG. Successivamente, l'EMA ha approvato la commercializzazione del secondo vaccino

contro il cancro della cervice (il bivalente <sup>®</sup>Cervarix) limitatamente alla prevenzione di CIN e CC.<sup>4</sup> Entrambi i vaccini si sono dimostrati molto efficaci e ben tollerati, sebbene il *follow-up* più lungo sia ad oggi solamente di sei anni.<sup>14</sup>

	<sup>21</sup> Mennini, 2009	<sup>27</sup> Kulasingam, 2008	<sup>24</sup> Dasbach, 2008
	Italia	Regno Unito	Regno Unito
	ACE e ACU	ACE e ACU	ACU
	Statico	Statico	Dinamico
	1) Pap test 2) HPV DNA test 3) Visite Mediche 4) Vaccinazione <sup>a</sup> 5) Colposcopia + biopsia 6) trattamento CIN 7) trattamento CC	1) Pap test 2) Vaccinazione <sup>a</sup> 3) Colposcopia + biopsia 4) trattamento CIN 5) trattamento CC 6) trattamento CG	1) Screening LBC 2) Vaccinazione <sup>a</sup> 3) Colposcopia + biopsia 4) trattamento CIN 5) trattamento CC 6) trattamento CG
	-	-	-
	1) Data-base nazionale 2) Assunti	1) Cartelle Mediche 2) Assunti	1) Cartelle Mediche 2) Assunti
	1) Tariffe 2) Assunti	1) Costi di Struttura 2) Assunti	1) Costi di Struttura 2) Assunti
	* punteggi di utilità USA#	* punteggi di utilità USA#	* punteggi di utilità USA#
	Tempo-Vita	73 anni	100 anni
		€43,566	-
	€9,569	€26,450	Dominanza Vaccino
	3,0% (costi) 1,5% (benefici)	3,5%	3,5%
	73%	74% - 84% <sup>b</sup>	ND
	80%	85%	80%
	100% <sup>d</sup>	98% <sup>d</sup>	90% <sup>e</sup>
	One-way	1) One-way 2) Multi-way	1) One-way 2) Scenario
	1) Tassi sconto 2) Durata protezione	1) Tassi sconto 2) Durata protezione	1) Valori di utilità 2) Durata protezione
	Un programma sanitario pubblico efficace e costo-efficace	Costo-efficace nel ridurre l'impatto del CC	Costo per QALY accettabile

c Contro infezione HPV  
d Contro malattie associate all'HPV  
e Contro solo CC

# Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: Visual analogue scales vs. time trade-off elicitation. Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference. Mexico City, Mexico: February 20-26, 2004

§ Gold M, Franks P, McCoy KI, et al. Towards consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. Med Care 1998; 36: 778-92

TABELLA 2B

## Principali caratteristiche dei tre studi finanziati dal produttore del vaccino HPV bivalente

VARIABILI		<sup>22</sup> Coupé, 2009	<sup>16</sup> de Kok, 2009	<sup>18</sup> Rogoza, 2009
Paese		Olanda	Olanda	Olanda
Tipo VE		ACU	ACE e ACU	ACE e ACU
Tipo Modello		Statico	Statico	Statico
Voci di Costo	costi diretti	1) Pap test 2) Vaccinazione <sup>a</sup> & booster 3) Diagnosi 4) Trattamento CIN 5) Trattamento CC 6) Cure Terminali 7) Costi Tempo Lavoro	1) Pap test 2) Vaccinazione <sup>a</sup> 3) Colposcopia + biopsia 4) Trattamento CIN 5) Trattamento CC 6) Cure Terminali	1) Pap test 2) Vaccinazione <sup>a</sup> 3) Colposcopia + biopsia 4) Trattamento CIN 5) Trattamento CC 6) Costi Viaggio
	costi indiretti	-	-	Perdita di produttività
Fonte consumo di risorse		1) Data-base nazionali 2) Cartelle Mediche	Studi osservazionali	Assunti
Fonte dei costi unitari		1) Tariffe 2) Prezzi 3) Indagini rappresentative	1) Prezzi 2) Assunti	1) Prezzi 2) Assunti
Fonte valori di utilità		**USA <sup>§</sup>	**USA <sup>§</sup>	ND
Orizzonte Temporale		Tempo-Vita	Tempo-Vita	Tempo-Vita
Risultati	CI/ LYG	-	€59,700	€22,700
	CI/ QALY	€19,430 €23,000 (booster)	€53,500	€18,500
Tasso sconto		4,0% (costi) 1,5% (benefici)	3,0%	4,0% (costi) 1,5% (benefici)
Copertura Screening		80%	90%	80%
Copertura Vaccinazione		85%	85%	95%
Efficacia Vaccino		95% <sup>c</sup>	70% <sup>e</sup>	100% <sup>c</sup>
Analisi Sensibilità		1) One-way 2) Scenario	1) One-way 2) Analisi degli estremi	1) One-way 2) Scenario 3) Probabilistica
Principali variabili influenzanti ICER nell' analisi di sensibilità		1) Copertura screening 2) Efficacia vaccino	1) Prezzo vaccino 2) Somministrazione booster 3) Efficacia vaccino 4) Incidenza CC	1) Prezzo vaccino 2) Somministrazione booster 3) Tasso di sconto
Conclusioni Autori		I risultati supportano la vaccinazione in aggiunta allo screening del CC	Non costo-efficace anche in caso di assunti favorevoli	Strategia costo-efficace contro CC

ACE = Analisi Costo-Efficacia; ACU = Analisi Costo-Utilità; CC = Cancro Cervice; CIN = Neoplasia Cervicale intra-epiteliale; CI = Costo Incrementale; CG = Condilomi Genitali; DNA = acido deossiribonucleico; HPV = papilloma-virus umano; ICER = rapporto costo-efficacia incrementale; LBC = Citologia basata sul Liquido; LYG = Anni di Vita Guadagnati; ND = non disponibile; Pap test = Test Citologico Papanicolau; QALY = Anni di Vita ponderati per Qualità; UK = Regno Unito; VE = Economica Valutazione;

\* Pap test: 0.98; CIN: 0.87-93; CC: 0.67-0.76; CG: 0.91

\*\* CC: 0.48-0.68

\*\*\* CIN: 0.71-0.83; CC: 0.55

a Include prezzo vaccino e costi della somministrazione

b Intervalli dei tassi di copertura e screening specifici per età

c Contro infezione HPV

d Contro malattie associate all'HPV

e Contro solo CC

# Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: Visual analogue scales vs. time trade-off elicitation. Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference. Mexico City, Mexico: February 20-26, 2004

§ Gold M, Franks P, McCoy KI, et al. Towards consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. Med Care 1998; 36: 778-92

## MATERIALI E METODI

E' stata effettuata una ricerca della letteratura sul database internazionale Pub-Med per selezionare le VE, condotte sui vaccini HPV nei paesi aderenti all'Unione Europea (UE), pubblicate in inglese nel periodo Gennaio 2007 - Dicembre 2009. I termini usati per la ricerca sono stati "vaccini HPV" e "Costi / analisi dei costi." Dei 141 articoli identificati, 107 sono stati esclusi per le seguenti ragioni:

- 1) 53 erano articoli metodologici (linee-guida), editoriali o commenti su implicazioni politiche,
- 2) 34 erano studi clinici/epidemiologici e revisioni cliniche,
- 3) 20 erano revisioni economiche, analisi di costo o VE con obiettivi diversi da quelli di questo studio (ad esempio focalizzate esclusivamente su CG o *screening*).

La Figura 1 riassume la strategia di ricerca e i suoi risultati. 34 articoli includenti VE focalizzate sulle strategie di vaccinazione contro l'HPV sono stati considerati inseribili nell'analisi; 20 sono stati successivamente esclusi perchè facevano riferimento a Paesi non appartenenti alla UE. Di conseguenza, sono stati alla fine selezionati 14 articoli,<sup>16-29</sup> comprendenti 22 VE poichè tali articoli<sup>16,18-21,25,27,28</sup> contenevano due analisi separate.

Sette studi clinici (SC) randomizzati<sup>15,30-35</sup> sono stati estratti dalle referenze di questi 14 articoli, in quanto fonti di efficacia delle VE, e revisionati separatamente in base a una semplice *checklist* clinica includente caratteristiche quali: il disegno dello studio, le caratteristiche base dei pazienti e i risultati clinici (Tabella 1). Le VE sono state valutate utilizzando una *checklist* comune (Tabella 2) composta da variabili correlate al modello (tipo di modello, popolazione *target*, efficacia del vaccino, copertura vaccinale e dello *screening*) e variabili economiche (tassi di sconto, voci di costo, costi unitari e fonti del consumo di risorse); *checklists* simili, derivate da quella applicata per sintetizzare gli studi del database *EURONHEED*,<sup>36</sup> sono già state da noi utilizzate in revisioni precedenti.<sup>37,38</sup>

Tutte le VE si sono basate su tecniche di *modelling* (principalmente modelli di Markov); in base alla letteratura esistente, i modelli (di coorte) possono sostanzial-

mente essere distinti in "statici", in quanto mantengono costanti nel tempo i tassi di flusso tra gli stati di salute, o "dinamici", tendenzialmente generatori di stime più sofisticate riflettenti la storia naturale della malattia (inclusi i benefici correlati all'"effetto gregge").<sup>8,10,29,39</sup>

Abbiamo ulteriormente classificato le VE in relazione al fatto che avessero ottenuto o meno un supporto finanziario dalle aziende produttrici di vaccini; a tal fine, sono stati attentamente esaminati i ringraziamenti e le affiliazioni degli autori. Gli studi che abbiano dichiarato un qualsiasi finanziamento aziendale e/o siano stati cofirmati da almeno un autore dipendente di un'azienda produttrice di vaccini sono stati considerati sponsorizzati dall'industria.

Per rendere confrontabili i valori monetari, la sterlina inglese è stata convertita in euro al tasso di cambio 2008 (anno di pubblicazione dei tre studi inglesi).<sup>40</sup> Poiché qualsiasi valutazione critica è un esercizio soggettivo per definizione, due ricercatori hanno valutato parallelamente gli articoli selezionati al fine di minimizzare le discrezionalità interpretative.

## RISULTATI

### Fonti di Efficacia

Tre SC<sup>31,32,34</sup> si sono focalizzati sull'analisi del vaccino bivalente (ceppi HPV 16/18), quattro<sup>15,30,33,35</sup> su quella del vaccino quadrivalente (ceppi 6/11/16/18) (Tabella 1). Uno studio ha confrontato il vaccino bivalente HPV con quello dell'epatite A, tutti gli altri il vaccino con il placebo.<sup>31</sup> Tre SC<sup>15,30,31</sup> erano di fase III, due<sup>32,33</sup> hanno presentato un'estensione di circa due anni addizionali e uno<sup>30</sup> è stato completato da un ulteriore studio<sup>15</sup> che ha valutato la prevenzione di malattie ano-genitali tramite il vaccino. L'orizzonte temporale è stato generalmente di tre anni, crescendo a cinque negli studi con estensione del *follow-up*.<sup>32,33</sup> L'efficacia del vaccino (EV) è stata misurata come riduzione dell'infezione HPV<sup>32-35</sup> e dei tassi delle CIN,<sup>15,30-35</sup> con l'aggiunta dei tassi dei CG negli studi sul vaccino quadrivalente. Complessivamente, i vaccini quadrivalenti e bivalenti hanno mostrato una sostanzial-

TABELLA 2C

## Principali caratteristiche dei sei studi finanziati dal produttore del vaccino HPV quadrivalente

VARIABILI		<sup>28</sup> Jit, 2008	<sup>19</sup> Thiry, 2009
Paese		Regno Unito	Belgio
tipo VE		ACU	ACE e ACU
Tipo Modello		Dinamico	Statico
Voci di Costo	costi diretti	1) Pap test 2) Visita Medica 3) Vaccinazione <sup>a</sup> 4) Colposcopia 5) trattamento CIN 6) trattamento CC	1) Pap test 2) Visita Medica 3) Vaccinazione <sup>a</sup> & booster 4) Colposcopia + biopsia 5) trattamento CIN 6) trattamento CC
	costi indiretti	-	-
Fonte consumo di risorse		1) Data-base nazionale 2) Cartelle Mediche 3) Assunti	1) Cartelle Mediche 2) Assunti
Fonte dei costi unitari		1) Tariffe 2) Prezzi 3) Costi di Struttura	1) Tariffe 2) Prezzi 3) Assunti
Fonte valori di utilità		* punteggi di utilità USA#	*** studio inglese non pubblicato EQ-5D41
Orizzonte Temporale		100 anni	Tempo-vita
Risultati	CI/ LYG	-	€22,663 €51,256 (booster)
	CI/ QALY	€18,958	€14,382 €32,665 (booster)
Tasso sconto		3,5%	3,0% (costi) 1,5% (benefici)
Copertura Screening		80%	79%
Copertura Vaccinazione		80%	84%
Efficacia Vaccino		100% <sup>c</sup>	60% <sup>e</sup>
Analisi Sensibilità		1) One-way 2) Probabilistica	1) Probabilistica 2) Scenario
Principali variabili influenzanti ICER nella analisi di sensibilità		1) Tassi sconto 2) Durata protezione 3) Efficacia Vaccino	1) Prezzo Vaccino 2) Durata protezione 3) Efficacia Vaccino
Conclusioni Autori		Probabilmente costo-efficace	Dovrebbe essere considerata solo se il livello dello screening viene mantenuto dopo la vaccinazione

ACE = Analisi Costo-Effettività; ACU = Analisi Costo-Utilità; CC = Cancro Cervice; CIN = Neoplasia Cervicale intra-epiteliale; CI = Costo Incrementale; CG = Condilomi Genitali; DNA = acido deossiribonucleico; HPV = papilloma-virus umano; ICER = rapporto costo-efficacia incrementale; LBC = Citologia basata sul Liquido; LYG = Anni di Vita Guadagnati; Pap test = Test Citologico Papanicolau; QALY = Anni di Vita ponderati per Qualità; UK = Regno Unito; VE = Economica Valutazione;

\* Pap test: 0.98; CIN: 0.87-93; CC: 0.67-0.76; CG: 0.91

\*\* CC: 0.48-0.68

\*\*\* CIN: 0.71-0.83; CC: 0.55

a Include prezzo vaccino e costi della somministrazione

b Intervalli dei tassi di copertura e screening specifici per età

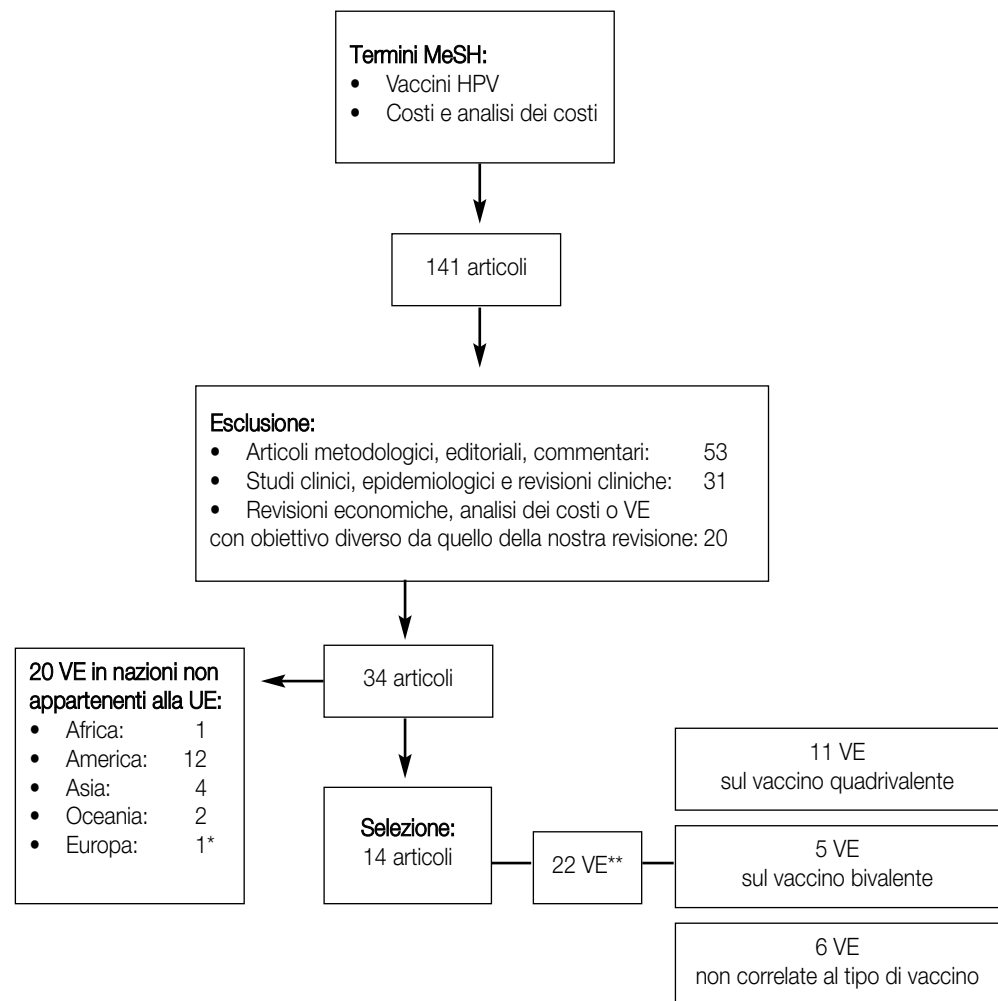


	<sup>20</sup> Usher, 2008	<sup>17</sup> Zechmeister, 2009	<sup>20</sup> Boot, 2007
	Irlanda	Austria	Olanda
	ACE	ACE	ACE
	Dinamico	Dinamico	Dinamico
	1) Pap test 2) Vaccinazione <sup>a</sup> 3) Colposcopia + biopsia 4) trattamento CIN 5) trattamento CC	1) Pap test 2) Visita Medica 3) Vaccinazione <sup>a</sup> & booster 4) trattamento CIN 5) trattamento CC	1) Pap test 2) Vaccinazione <sup>a</sup> 3) trattamento CIN 4) trattamento CC
	-	perdita di produttività	perdita di produttività
	1) Data-base nazionale 2) Assunti	1) Data-base nazionale 2) Cartelle Mediche	1) Data-base nazionale 2) Assunti
	1) Tariffe 2) Prezzi 3) Assunti	1) Tariffe 2) Prezzi	1) Prezzi 2) Assunti
	-	-	** indagine rappresentativa HRQoL USA <sup>6</sup>
	70 anni	52 anni	Tempo-vita
	€17,383	Payer (booster incluso): €64,000 (donne) €311,000 (donne & uomini) Society (booster incluso): €50,000 (donne) €299,000 (donne & uomini)	€24,000
	-	-	-
	3,5%	5,0%	4,0% (costi) 1,5% (benefici)
	80%	30%	70%
	80%	65%	95%
	95% <sup>d</sup>	90% <sup>e</sup>	100% <sup>d</sup>
	1) One-way 2) Probabilistica	1) One-way 2) Scenario	Scenario
	1) Tassi di sconto 2) Prezzo Vaccino 3) Somministrazione Booster 4) Copertura Vaccinale 5) Incidenza CC	1) Tassi sconto 2) Prezzo Vaccino 3) Orizzonte Temporale	1) Tassi sconto 2) Durata protezione 3) Somministrazione Booster
	Costo-efficace dal punto di vista del pagante	Costo-efficace quando si adotta un orizzonte temporale più lungo e il punto di vista della società	Un accettabile rapporto costo-efficacia per la vaccinazione universale delle ragazze

c Contro infezione HPV  
d Contro malattie associate all'HPV  
e Contro solo CC

# Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: Visual analogue scales vs. time trade-off elicitation. Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference. Mexico City, Mexico: February 20–26, 2004

§ Gold M, Franks P, McCoy KI, et al. Towards consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. Med Care 1998; 36: 778–92

Figura 1. *Strategia di ricerca della letteratura*

\* Svizzera, nazione non appartenente all' Unione Europea

\*\* Otto articoli<sup>17,19-22,26,28,29</sup> hanno incluso sia ACU che ACE

CEA = Analisi Costo-Efficacia; ACU = Analisi Costo-Utilità; VE = Valutazione Economica; HPV = papilloma-virus umano; MeSH = Medical subject heading; UE = Unione Europea

ziale equivalenza per le indicazioni comuni e l'EV è risultata molto elevata per entrambi; tuttavia, è necessario ancora una volta sottolineare come l'orizzonte temporale di questi studi sia ancora troppo breve per avere certezze di lungo periodo circa la prevenzione del tumore. Anche il profilo di sicurezza è apparso soddisfacente: gli effetti avversi riportati sono oscillati dal 0,7% a 4,0% negli SC sul vaccino bivalente (0,9% - 5,0% nei gruppi placebo), da 1,0% a 1,8% in quelli sul vaccino quadrivalente (1,0% - 1,7% nei gruppi placebo). Dal momento che tutti gli SC sono stati disegnati con l'obiettivo di ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione, gli studi revisionati sono sempre

stati sponsorizzati da uno dei due produttori dei vaccini.

#### Valutazioni Economiche

I 14 studi selezionati sono stati condotti in otto paesi Europei, tutti (tranne l'Austria) membri fondatori della UE, dove la vaccinazione HPV è già stata adottata e supportata. Tre<sup>22-24</sup> studi hanno realizzato analisi costo-utilità (ACU), tre<sup>17,26,29</sup> analisi costo-efficacia (ACE), i rimanenti otto<sup>16,18-21,25,27,28</sup> hanno incluso sia ACU che ACE (Tabella 2). A parte lo studio belga,<sup>19</sup> che ha usato un'indagine inglese<sup>41</sup> non pubblicata, e quello olandese,<sup>18</sup> che non ha fornito informazioni su fonti e valori, le stime di utilità sono sempre state ricavate

da indagini statunitensi. L'alternativa di confronto è sempre stata quella dello *screening*; solo una VE<sup>17</sup> ha incluso la vaccinazione del maschio. Undici studi hanno adottato il sistema sanitario come punto di vista dell'analisi; solo tre<sup>17,18,26</sup> hanno applicato la prospettiva della società, includendo le perdite di produttività lavorativa. In tutti gli studi i costi diretti inclusi sono stati quelli relativi alla vaccinazione, alla diagnosi e al trattamento di patologie correlate, includendo sempre le seguenti voci di costo: il vaccino (tre dosi) e la sua somministrazione, lo screening (Pap-test o test DNA-HPV), la diagnosi (colposcopia, biopsia, visite ginecologiche) e il trattamento (del CIN 3 o del CC). Solo tre studi<sup>17,19,22</sup> hanno introdotto una "dose booster" nell'analisi del caso base, sollevando la questione dell'efficacia tempo-vita della vaccinazione *standard* (come da protocollo) di tre dosi.<sup>42</sup> I costi unitari non sono stati spesso riportati in modo trasparente, in particolare in due studi.<sup>26,29</sup> In dodici studi sono stati usati i prezzi e le tariffe nazionali, in dieci dei quali integrati con assunzioni; solo i tre studi inglesi<sup>23,24,27</sup> hanno utilizzato costi di struttura, applicando tutti stime di costo tratte dalla stessa fonte.<sup>43</sup> Sebbene non chiaramente specificato, la maggior parte degli studi sembra abbia applicato prezzi *ex-factory* del vaccino, solo tre i prezzi al pubblico.<sup>23,24,27</sup> Gli studi inglesi sono i soli che hanno provato a stimare esplicitamente un prezzo di acquisto aggiudicato tramite gare pubbliche. I tassi di sconto applicati ai costi sono oscillati dal 3% al 5% nei diversi Paesi; i benefici sono stati scontati diversamente dai costi in otto studi.<sup>18-21,22,25,26,28</sup>

I risultati finali sono stati espressi in termini di costi incrementali per anno di vita guadagnato (LYG),<sup>17,26,29</sup> o per anno di vita guadagnato ponderato per la qualità (QALY)<sup>22-24</sup> o per entrambi,<sup>16,18-21,25,27,28</sup> in relazione al tipo di analisi condotta (ACE e/o ACU). Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) è risultato molto sensibile ai tassi di sconto (11 studi), alla durata della protezione<sup>9</sup> e al prezzo del vaccino<sup>5</sup>. Come previsto, gli ICER sono stati meno favorevoli quando: sono stati valutati i LYGs al posto dei QALYs, i CG sono stati esclusi, le dosi *booster* e l'estensio-

ne della vaccinazione ai maschi sono state incluse nell'analisi del caso-base. Lo studio austriaco<sup>17</sup> è stato l'unico ad adottare contestualmente tutte queste scelte conservative.

Sei studi<sup>20,21,24,25,27,28</sup> hanno specificamente analizzato il vaccino quadrivalente, tre<sup>16,18,22</sup> il bivalente, mentre i cinque<sup>17,19,23,26,29</sup> restanti hanno affermato di avere analizzato i ceppi HPV ad elevato rischio (16 e 18) indipendentemente dal tipo di vaccino. In Inghilterra sono stati realizzati due studi sul vaccino<sup>24,27</sup> quadrivalente, in Olanda ben tre sul vaccino bivalente.<sup>16,18,22</sup>

Nove studi sono stati sponsorizzati da un produttore di vaccini, i rimanenti cinque sono stati supportati da agenzie pubbliche. Le VE che hanno analizzato esplicitamente uno dei due vaccini sono risultate tutte sponsorizzate dal rispettivo produttore, mentre tutti gli studi non correlati a un vaccino specifico sono stati finanziati da agenzie pubbliche. Tra le VE sponsorizzate, tutte tranne una<sup>16</sup> hanno concluso che la strategia vaccinale è costo-efficace, addirittura in modo dominante (cioè più efficace e meno costosa) in uno studio inglese.<sup>24</sup> Anche la maggior parte degli studi non sponsorizzati ha concluso a favore della vaccinazione; tuttavia, le conclusioni finali degli studi finanziati dalle agenzie pubbliche sono risultate più prudenziali (rispetto a quelle degli studi sponsorizzati) nel modo in cui hanno commentato i risultati favorevoli. Inaspettatamente, il solo studio che ha chiaramente concluso contro la strategia vaccinale<sup>16</sup> è stato uno dei tre sponsorizzati in Olanda dal produttore del vaccino bivalente.

## DISCUSSIONE

Abbiamo effettuato una revisione delle VE sulla vaccinazione HPV in Europa, quasi tutte condotte in Paesi membri fondatori della UE che hanno adottato rapidamente la vaccinazione HPV. L'obiettivo principale è stato quello di fornire ai decisori sanitari una valutazione critica degli studi esistenti, facendo riferimento sia ad aspetti clinici che economici. Abbiamo inoltre valutato l'influenza della *sponsorship* sulle modalità di presentazione e sui risultati stessi degli

studi economici. Diversamente da altre revisioni, abbiamo deliberatamente limitato l'analisi ai Paesi appartenenti alla UE, al fine di controllare meglio la credibilità dei principali assunti inclusi nei modelli e valutarne la consistenza in un insieme di nazioni non eccessivamente eterogenee sotto il profilo politico e economico. Un limite potenziale è che, come in tutte le revisioni basate su referenze bibliografiche ottenute da un *data-base* internazionale, alcuni studi possano essere stati omessi nonostante i nostri sforzi, sebbene questo rischio dovrebbe essere stato minimizzato dall'utilizzo di tecniche sistematiche di ricerca bibliografica e dal confronto con revisioni analoghe già pubblicate sullo stesso argomento.

In generale, la vaccinazione HPV appare un ambito in cui le VE costruite su modelli mostrano limiti evidenti se chiamate a contribuire a un processo decisionale razionale. Laddove siano disponibili soltanto dati sperimentali di breve-termine, il bisogno di ricorrere a numerosi assunti rappresenta un limite intrinseco dei modelli di lungo termine disegnati per prevedere la storia naturale della malattia. E' probabile che questa situazione determini una grande variabilità tra gli studi, generata da scelte soggettive degli autori in materia di fonti informative e assunti.

Il principale limite delle VE revisionate concerne l'attendibilità di cruciali parametri clinici, epidemiologici ed economici inclusi nei modelli. Sebbene la metodologia degli SC (base delle VE) sia apparsa rigorosa, il loro orizzonte temporale è tuttora troppo breve, rispetto al tipo di patologie da prevenire.

Ulteriori incertezze possono derivare dall'incompletezza dei dati relativi, ad esempio, alla mortalità del CC nei "registri oncologici" di alcuni Paesi UE come l'Italia; tali cifre sono abitualmente sottostimate poichè molte morti causate dal CC (i cosiddetti casi "non altrimenti specificati") sono classificate nella voce della mortalità da cancro uterino.<sup>44</sup> Anche l'assunzione diffusa di coperture vaccinali molto elevate e di adesione delle donne ai programmi di *screening* rischia di condurre a stime poco realistiche.

Un'altra scelta discutibile appare l'adozione dei punteggi di utilità americani, al posto di

quelli europei stimati su scale validate, nei modelli che hanno utilizzato la ACU.<sup>45-49</sup>

Pure i metodi economici hanno presentato limiti rilevanti; in generale, alla luce dell'incertezza sull'EV di lungo termine, l'orizzonte "tempo-vita" sembra rendere più probabile le possibilità della vaccinazione di risultare costo-efficace, come dimostra indirettamente la criticità del tasso di sconto nell'analisi di sensibilità.

Le stime dei costi sono state costruite sulla base di vari assunti, talvolta non vi è stata uniformità nemmeno nell'ambito della stessa nazione, come nel caso dei costi associati alla diagnosi del CC in Inghilterra e al trattamento del CC in Olanda. Gli studi inglesi sono stati gli unici che hanno cercato di valutare:

- 1) i costi reali della diagnosi e del trattamento di tumore (al posto di utilizzare le tariffe di riferimento);
- 2) il prezzo di acquisto del vaccino ottenuto tramite gara pubblica. Ancorché non sempre espresso chiaramente, la maggior parte degli studi ha applicato il prezzo *ex-factory* del vaccino, in luogo del prezzo al pubblico (includente il margine alla distribuzione) come avrebbe richiesto la prospettiva del "terzo pagante".

Gli studi finanziati dalle agenzie pubbliche e quelli sponsorizzati dai produttori sono apparsi sostanzialmente simili in termini di metodologia e risultati, eccezion fatta per una maggiore enfasi posta da parte degli studi sponsorizzati sui risultati positivi attribuiti alla strategia vaccinale. E' interessante osservare come in Olanda siano stati realizzati ben quattro studi, tutti pubblicati nel 2009, tre dei quali sponsorizzati dallo stesso produttore. Poiché uno dei tre studi sponsorizzati non è pervenuto a conclusioni favorevoli, circostanza assai rara in letteratura,<sup>50</sup> potremmo dedurre che il numero elevato di studi rifletta problematiche insorte nelle strategie di *marketing* del produttore in questione. In linea di massima, i nostri risultati sono simili a quelli di due recenti revisioni critiche, una focalizzata sul *setting* americano<sup>12</sup> e una limitata alle ACU.<sup>51</sup> Entrambe sono pervenute alla conclusione che, a causa della mancanza di trasparenza negli assunti chiave e nelle

scelte metodologiche, i modelli sulla vaccinazione HPV contribuiscono ad alimentare ulteriore incertezza in questo settore, risultando di scarsa utilità ai fini decisionali delle autorità pubbliche.

In conclusione, le VE europee che abbiamo revisionato possono essere considerate meri esercizi previsionali di lungo termine, in cui l'evidenza clinica di breve termine risulta insufficiente per giustificare stime di lungo termine basate su assunti incerti; in questa situazione, la complessità dei modelli non può compensare la mancanza

di informazioni epidemiologiche rilevanti. Allo stato attuale dell'arte, caratterizzato da decisioni rapide (indotte da pressioni politiche) già prese in molti Paesi UE in materia di adozione della vaccinazione HPV, nonostante l'efficacia sia ancora incerta, i decisori pubblici potrebbero beneficiare maggiormente da analisi economiche mirate a valutare prezzi sostenibili in relazione a tassi di copertura realistici, piuttosto che abusare di assunti incerti per aumentare le probabilità di pervenire a rapporti costo-efficacia accettabili.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Bosch FX, Lorincz A, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-265.
- 2 Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23:569-578.
- 3 Myers E, Huh WK, Wright JD et al. The current and the future role of screening in the era of HPV vaccination. *Gynecol Oncol* 2008;109(2 Suppl):S31-39.
- 4 WHO. Preparing for the Introduction of HPV Vaccine in the WHO European Region: Strategy paper. Vaccine-Preventable Diseases and Immunization Programme. Copenhagen: World Health Organization, 2008.
- 5 Anttila A, von Karsa L, et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45:2649-2658.
- 6 Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008; 98:15-21.
- 7 Kim S-Y, Goldie SJ. Cost-Effectiveness Analyses of Vaccination Programmes. A Focused Review of Modelling Approaches. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(3):191-215.
- 8 Marra F, Cloutier K, et al. Effectiveness and Cost Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine. A systematic review. *Pharmacoeconomics* 2009; 27:127-147.
- 9 Cuschieri K. Should boys receive the human papillomavirus vaccine? No. *BMJ* 2009; 339:b4921.
- 10 Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: A literature review. *Vaccine* 2008; 28:6258-6265.
- 11 Ortega-Sanchez IR, Lee GM, et al. Projected Cost-effectiveness of New Vaccines for Adolescents in the United States. *Pediatrics* 2008; 121 Suppl. 1:563-578.
- 12 Newal AT, Beutels P, et al. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:289-296.
- 13 Schiffman M, Castle PE, et al. Human Papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890-907.
- 14 Bonati M, Garattini S. Controlling cervical cancer. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(2):91-93.
- 15 Garland SM, Hernandez-Avila M, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356:1928-1943.
- 16 De Kok IM, van Ballegooijen M, Habbema JDF. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(15):1083-1092.
- 17 Zechmeister I, de Blasio BF, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus- vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine* 2009; 27(37):5133-5141.
- 18 Rogoza RM, Westra TA, et al. Cost-effectiveness analysis of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands. *Vaccine* 2009; 27(35):4776-4783.
- 19 Thiry N, De Laet C, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: do not forget about cervical cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25(2):161-170.
- 20 Annemans L, Rémy V, et al. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(3): 231-245.
- 21 Mennini FS, Giorgi Rossi P, et al. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* 2009; 112(2):370-376.
- 22 Coupé VMH, van Ginkel J, et al. HPV vaccination to prevent cervical cancer in the Netherlands: model-based cost-effectiveness. *Int J Cancer* 2009; 124(4):970-978.
- 23 Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337:a769, doi:10.1136/bmj.a769.

- <sup>24</sup> Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. *BJOG* 2008; 115(8):947-956.
- <sup>25</sup> Bergeron C, Langeron N, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papilloma vaccine in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24(1):10-19.
- <sup>26</sup> Boot HJ, Wallenburg I, et al. Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in the Netherlands. *Vaccine* 2007; 25(33):6245-6256.
- <sup>27</sup> Kulasingam SL, Benard S, et al. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2008; 6(4):4-15.
- <sup>28</sup> Hillemans P, Petry KU, et al. Cost-effectiveness of a tetravalent human papillomavirus vaccine in Germany. *J Public Health* 2009; 17:77-86.
- <sup>29</sup> Usher C, Tilson L, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine* 2008; 26(44):5654-5661.
- <sup>30</sup> Villa LL, Perez G, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:1915-1927.
- <sup>31</sup> Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374:301-314.
- <sup>32</sup> Harper DM, Franco EL, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus like particle vaccine against human papillomavirus 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247-1255.
- <sup>33</sup> Villa LL, Costa RLR, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18L1-like-particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95:1459-1466.
- <sup>34</sup> Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-1765.
- <sup>35</sup> Villa LL, Costa RLR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:271-278.
- <sup>36</sup> De Pouvourville G, Ulmann P, et al. The Diffusion of Health Economics Knowledge in Europe. The EURONHEED (European Network of Health Economic Evaluation Databases) Project. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(2):113-120.
- <sup>37</sup> Garattini L, De Compadri P, et al. A critical review of the full economic evaluations of pharmacological treatments for colorectal cancer. *J Med Econ* 2008; 11:177-197.
- <sup>38</sup> Koleva D, De Compadri P, et al. A critical review of the full economic evaluations of pharmacological treatments for glaucoma. *J Med Econ* 2008; 11(4):719-741.
- <sup>39</sup> Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: The role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine* 2006; 24 Suppl. 3:S155-S163.
- <sup>40</sup> <http://uif.bancaditalia.it>
- <sup>41</sup> Stoykova B and Dowie R. HPV Testing Matters – Findings from a Time Trade-Off Survey in England. *iHEA 2007 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper*. Available at SSRN: <http://ssrn.com/abstract=945729>.
- <sup>42</sup> Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Rev Cancer* 2007; 7:11-22.
- <sup>43</sup> Wolstenholme JL and Whynes DK. Stage-specific Treatment Costs for Cervical Cancer in the United Kingdom. *Eur J Cancer* 1998; 34(12):1889-1893.
- <sup>44</sup> Loos AH, Bray F, et al. Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer* 2004; 40:2794-2803.
- <sup>45</sup> Knies S, Evers SMAA, et al. Utilities of the EQ-5D Transferable or Not? *Pharmacoeconomics* 2009; 27(9):767-779.
- <sup>46</sup> Korfage IJ, Essink-Bot ML, et al. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. *Int J Radiation Oncol Biology Physics* 2009; 73(5):1501-1509.
- <sup>47</sup> Whynes DK, Woolley C, and Philips Z for the TOMBOLA Group. Management of low-grade cervical abnormalities detected at screening: which method do women prefer? *Cytopathology* 2008; 19:355-362.
- <sup>48</sup> Maissi E, Marteau TM, et al. The psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: 6-month follow-up. *Br J Cancer* 2005; 92:990-994.
- <sup>49</sup> Greimel ER, Raimund W, et al. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study. *Psycho-Oncology* 2009; 18:476-482.
- <sup>50</sup> Bell CM, Urbach DR, et al. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ* 2006; 332:699-703.
- <sup>51</sup> Puig-Junoy J, Lopez-Valcarcel BG. Economic evaluations of massive HPV vaccination: Within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained. *Prev Med* 2009; 48:444-448.