

Appendice

Maria Caterina Cavallo⁽¹⁾, Filippo Cipriani⁽²⁾, Simone Gerzeli⁽³⁾, Nadia Demarteau⁽⁴⁾, Alessia Marocco⁽²⁾, Francesco Bamfi⁽²⁾



A titolo di completezza, si riportano qui di seguito i dati tecnici che sono alla base dei calcoli del modello di costo-efficacia di Cervarix™, non inclusi nella premessa del documento.

La Tabella I riporta le probabilità di transizione che regolano il passaggio da uno stato di salute ad un altro del modello per gli individui che compongono la coorte in esame. Si tratta di valori correlati alla storia naturale della patologia, considerati, quindi, praticamente

costanti fra i vari Paesi, e derivano dalla letteratura internazionale. Per consistenza, si tratta di probabilità annuali dal momento che il modello utilizza cicli della durata di un anno.

Nella Tabella II sono, invece, riportati i valori specifici, relativi a demografia, epidemiologia e screening, per il contesto italiano introdotti nel modello, quali i dati di prevalenza di infezione da HPV, il valore nazionale di mortalità da carcinoma alla cervice uterina, il tasso di mortalità

⁽¹⁾ Università Bocconi, Milano

⁽²⁾ GlaxoSmithKline Spa, Verona

⁽³⁾ Dipartimento di Statistica ed Economia Applicate L. Lenti, Università di Pavia

⁽⁴⁾ GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre (Belgio)

Variabili	Valore	Riferimenti bibliografici
Stato di salute: HPV Onc		
Da HPV Onc a NoHPV	0,45	Valore medio fra: 77% (Molano et al, 2003 [2]); 31, 5% (Schlecht et al, 2001 [3]); 21, 2% (Nobbenhuis et al, 2001 [4]); 65% (Franco et al, 1999 [5]); 30% (Ho et al, 1998 [6])
Da HPV Onc a CIN1	0,049	0,15 dopo 36 mesi e 0,21 dopo 60 mesi (Moscicki et al, 2001 [7])
Da HPV Onc a CIN23	0	La progressione è considerata pari a 0 perché il modello prevede che si transiti attraverso lo stadio CIN1
Stati di salute: CIN1 e CIN1 diagnosticata		
CIN1 diagnosticata	0,67	Sensibilità del pap test per le CIN1: Cuzick et al, 1995 [8]; Sherlaw-Johnson & Philips, 2004 [9]
Da CIN1 Onc a NoHPV	0,24	Regressione spontanea da CIN1 a NoHPV. Valore medio fra: 0,474 a 24 mesi (Melnikow et al, 1998 [10]); 0,443 a 24 mesi (Holowaty et al, 1999 [11]); 0,18 a 12 mesi (Schlecht et al, 2003 [12]). Media calcolata a 12 mesi: 0,236
Da CIN1 Onc a CIN23	0,09	Progressione spontanea da CIN1 a CIN23 in un anno: 6, 6% a 6 mesi e 20, 8% a 24 mesi (Melnikow et al, 1998 [10]); 0,11 a 24 mesi (Holowaty et al, 1999 [11]); 0,069 a 12 mesi (Schlecht et al, 2003 [12]). Media calcolata a 12 mesi: 0,091
Stati di salute: CIN23, CIN23 persistente e CIN23 diagnosticata		
Da CIN23 a NoHPV	0,23	Regressione spontanea da CIN23 a NoHPV in un anno. Valore medio fra: 35% a 12 mesi e 35% a 24 mesi (Melnikow et al, 1998 [10]); 33% a 24 mesi (Holowaty et al, 1999 [11])
Da CIN23 a CIN1 Onc	0	Regressione spontanea da CIN23 a CIN1 in un anno considerata 0
Da CIN23 a CIN23 persistente	0,11	Progressione spontanea da CIN23 a CIS in un anno. Valore medio fra 6,8% a 6 mesi e 23,4% a 24 mesi (Melnikow et al, 1998 [10]); 16, 3% a 24 mesi (Holowaty et al, 1999 [11])
CIN23 diagnosticata	0,44	Sensibilità del pap test per le CIN23: Cuzick et al, 1995 [8]; Sherlaw-Johnson & Philips, 2004 [9]
Da CIN23 persistente a cancro	Età specifico	0 fino a 20 anni, incremento annuale di 0,0025 fino a 40 anni, incremento annuale di 0,0003 dai 41 anni in poi (assunzione verificata in calibrazione)

Tabella I

Probabilità di transizione presenti nel modello (modificata da [1])

Parametri	Valori	Riferimenti bibliografici
Tassi di infezione da HPV ad alto rischio	Dati di prevalenza per fasce di età	Ronco et al, 2005 [13]
Tassi di mortalità	Tassi specifici di mortalità	ISTAT [14]
Programmi di screening	Valori puntuali delle singole regioni	ISTAT Indagine Multiscopo 2005 [15]
Trattamento delle CIN1	Il 37% delle CIN1 individuate è sottoposto a trattamento	IV e V Rapporto Nazionale ONS [16] ed expert opinion
Trattamento delle CIN23	Il 100% delle CIN23 individuate è sottoposto a trattamento	IV e V Rapporto Nazionale ONS [16] ed expert opinion
Successo trattamento CIN123	Il 95% dei trattamenti ha successo	Expert opinion
Incidenza di CCU	Tassi di incidenza età-specifici di CCU	Dati AIRT 2006 [17]
Mortalità specifica per CCU	Tassi specifici di mortalità per CCU	Dati AIRT 2006 [17], Stima "Giornata della Mortalità" Zappa M. Firenze 2005 [18]
Sopravvivenza (a 5 anni) dopo CCU	66% di sopravvivenza a 5 anni (ovvero successo del trattamento)	Dati AIRT 2007 [19]

Tabella II

Principali valori italiani utilizzati nel modello e relative fonti bibliografiche

CCU = cancro della cervice uterina

Stato di salute	Valore
NoHPV	1
HPV	1
CIN1	1
CIN1 diagnosticata	0,987
CIN23	1
CIN23 diagnosticata	0,991
Cancro trattato	0,727
Cancro curato	0,938
Morte cause naturali	0
Morte per cancro della cervice uterina	0

Tabella III

Valori di utilità introdotti nel modello [20-22]

naturale, ecc. Si tratta di dati indispensabili per modellizzare gli eventi relativi alla patologia della coorte in esame per tutta la durata dell'analisi (95 anni). Tali dati sono anche stati utilizzati nel processo di "calibrazione" in cui si è verificato come il modello sia in grado di predire correttamente l'attuale epidemiologia della malattia in Italia.

I valori di costo dello screening, dei trattamenti e della vaccinazione utilizzati nell'analisi sono regionali e vengono riportati nelle singole schede regionali.

La Tabella III riassume i valori di utilità associati a ciascun stadio del modello, desunti da lavori internazionali pubblicati in letteratura [20-22].

BIBLIOGRAFIA

1. La Torre G, Chiaradia G, Mannocci A, de Waure C, Ricciardi W, Capri S, et al. Health Technology Assessment della vaccinazione anti HPV. *Italian Journal of Public Health* 2007; 5 (Suppl 1): S1-60
2. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al; HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 486-94
3. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286: 3106-14
4. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358: 1782-3
5. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415-23
6. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8

7. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285: 2995-3002
8. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995; 345: 1533-6
9. Sherlaw-Johnson C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer screening programme. *Br J Cancer* 2004; 91: 84-91
10. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92:727-35
11. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 252-8
12. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1336-43
13. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders PJ, Gillio-Tos A, Meijer CJ, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 297-305
14. Analisi demografica ISTAT 2002. Disponibile online www.demo.istat.it.
15. Indagine Multiscopo ISTAT 2004-2005. Disponibile online http://www.istat.it/dati/dataset/20080131_00/
16. Quarto e Quinto rapporto dell'Osservatorio Nazionale Screening. Disponibile online www.osservatorionazionale-screening.it
17. AIRT Working Group. Italian Cancer Figures - Report 2006: 1. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006; 30 (1 Suppl 2): 8-10, 12-28, 30-101 passim
18. Presentazione orale di M. Zappa alla "Giornata della Mortalità", Firenze, 2005
19. I tumori in Italia, rapporto 2007. Disponibile online <http://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2007Sopravvivenza/058-AIRT2007cervice.pdf>
20. Health Outcomes Data Repository. Cardiff research Consortium 2007. Disponibile da www.crc-limited.co.uk
21. Insinga R, Glass A, Rush B. Health state transitions following an abnormal pap smear: implications for health utility assessment in cost-effectiveness analyses. Abstract presented at 22nd Int. Papillomavirus Conference & Clinical Workshop 2005, April 30-may 6, Vancouver BC, Canada, 2005
22. Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analog scale versus time trade-off elicitation. Abstract presented at 21st Int. Papillomavirus Conference, Mexico City, Mexico, 2004