

Introduzione della vaccinazione contro il papilloma virus (HPV) nei programmi di immunizzazione nazionali in Europa: i risultati dell'indagine Venice 2007

da: [Eurosurveillance, vol. 13, numero 33 - 14 agosto 2008](#)

(traduzione e sintesi a cura della redazione di EpiCentro)

I Paesi membri dell'Unione europea sono al lavoro per introdurre la vaccinazione contro HPV nei programmi di immunizzazione nazionale. Il [progetto Venice](#) (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort venice.cineca.org) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità ha l'obiettivo di costruire una rete europea tra il personale sanitario che si occupa di vaccinazioni. Il progetto è articolato in diversi "pacchetti" di attività, ciascuno orientato a uno specifico aspetto del tema. Nell'ambito di uno specifico filone di attività è stata condotta un'indagine trasversale per descrivere nei vari Paesi il processo decisionale relativo all'eventuale introduzione della vaccinazione contro il papilloma virus nei programmi organizzati. Nel 2007 è stato messo a punto un questionario on line, sul sito web dedicato, che è stato compilato dai referenti nazionali dei 28 Paesi partecipanti al progetto.

Al 31 ottobre 2007, 5 Paesi avevano deciso di introdurre la vaccinazione HPV nei rispettivi programmi nazionali, mentre altri 7 avevano iniziato il processo di *decision making* con un parere favorevole all'introduzione. Le 5 nazioni che avevano introdotto la vaccinazione avevano selezionato target diversi di popolazione. La metà dei Paesi che avevano preso la decisione aveva avviato almeno uno studio ad hoc a supporto del processo di *decision making*. Secondo un aggiornamento a gennaio 2008, il numero di Paesi che aveva preso una decisione o espresso un parere era passato rispettivamente a 10 e a 5. Questa indagine dimostra quindi la rapida evoluzione dell'introduzione in Europa della vaccinazione contro HPV e l'esistenza di *expertise* tra i Paesi membri. Il progetto Venice riesce a monitorare questo processo e supportare i Paesi nel processo decisionale, facilitando lo scambio di informazioni attendibili.

Introduzione

La disponibilità di un nuovo vaccino richiede a ogni Paese di decidere se integrare la vaccinazione nel programma di immunizzazione nazionale. L'indagine effettuata è nata dal bisogno di una maggiore comprensione del processo di *decision making* e del contributo scientifico che sta dietro queste attività.

Il progetto Venice

Venice è un progetto della durata di tre anni, finanziato dalla Commissione europea (DgSanco) e avviato nel gennaio del 2006. Vi partecipano 28 Paesi Ue, 26 Paesi membri (tutti eccetto Malta) più Islanda e Norvegia. Venice mira a creare una rete europea per le vaccinazioni, capace di raccogliere e condividere le informazioni sui programmi di immunizzazione attivi nei Paesi membri. Uno degli obiettivi finali è creare una risorsa in grado di dare supporto operativo ai Paesi membri e alla Commissione europea, integrando strumenti e conoscenze scientifiche.

Il progetto Venice è organizzato in pacchetti di lavoro, riferiti a differenti attività e correlati a specifici obiettivi [1]. Uno dei pacchetti punta a incoraggiare un approccio razionale al processo di *decision making* che sta dietro all'introduzione di vaccinazioni. Questo si può raggiungere promuovendo lo scambio di esperienze, confrontando gli studi più recenti, le metodologie usate, i risultati e le strategie.

I vaccini HPV in Europa

In Europa sono disponibili due vaccini contro le infezioni da papillomavirus umano approvati dalla European Medicines Evaluation Agency (Ema): un vaccino quadrivalente (Gardasil®) registrato nel settembre 2006 e uno bivalente (Cervarix®) registrato nel settembre 2007 [2, 3, 4, 5]. Entrambi hanno indicazioni profilattiche per prevenire le lesioni pre-cancerose e il cancro provocato da infezioni persistenti da virus HPV 16 e HPV18 nelle donne che non hanno già acquisito queste infezioni. Si stima che i tipi 16 e 18 del virus causino il 73% dei casi di tumore cervicale in Europa [6]. Il vaccino quadrivalente previene anche infezioni da virus HPV 6 e HPV 11, responsabili dell'80-90% dei condilomi genitali. [7, 8].

Nonostante l'alta efficacia di questi due vaccini, la decisione di introdurre la vaccinazione HPV nel programma di immunizzazione nazionale è un percorso complesso che richiede un'approfondita analisi economica ed epidemiologica. Vanno infatti considerati molti fattori, come l'alto costo del vaccino e i benefici che la vaccinazione aggiunge a efficaci programmi di screening cervicale già in corso [9].

L'autorizzazione centralizzata europea dei due vaccini comporta che tutti i Paesi membri stiano simultaneamente considerando la possibile introduzione della vaccinazione HPV a livello nazionale o regionale. Una circostanza, questa, che offre un'opportunità unica di monitorare in "diretta" il processo di *decision making* che precede l'introduzione di un vaccino.

Gli obiettivi di questo studio sono di identificare lo stato di avanzamento del processo decisionale, descrivere il processo di *decision making* e identificare le informazioni e le metodologie adottate.

Questo articolo completa l'[analisi preliminare](#) dell'indagine condotta all'inizio del 2007 e pubblicata su Eurosurveillance nell'aprile 2007 [10], e comprende un aggiornamento fino a gennaio 2008.

Metodi

Nel 2006 è stato sviluppato un questionario su web per esplorare in ogni Paese il processo di *decision making*. Il questionario è stato prima sperimentato in 5 Paesi (Italia, Irlanda, Francia, Ungheria e Grecia) tra agosto e settembre 2006 e messo poi on line sul sito web a gennaio 2007.

Nel questionario si chiedevano le fonti dei dati disponibili sulla malattia prevenibile, gli studi in corso o completati, i fattori determinanti della decisione di introdurre la vaccinazione. Ai Paesi è stato anche chiesto di descrivere la loro situazione rispetto all'introduzione della vaccinazione HPV.

In seguito alla richiesta della Commissione europea di informazioni aggiuntive, è stata messa on line una seconda versione del questionario a settembre 2007, con domande sulla popolazione target, le infrastrutture per la somministrazione del vaccino e i costi per dose. Ulteriori aggiornamenti sono previsti per continuare a monitorare il processo decisionale.

Risultati

Alla seconda versione del questionario hanno risposto 27 Paesi su 28 (tutti tranne la Polonia) tra settembre e ottobre 2007. Le risposte della Polonia al primo questionario di gennaio 2007 sono state utilizzate solo quando possibile.

Status dei Paesi rispetto all'introduzione della vaccinazione HPV

Il processo di introduzione di una nuova vaccinazione in un programma di vaccinazione nazionale tipicamente avviene in due fasi: prima viene espresso un parere da una commissione nazionale vaccinazioni, l'approvazione ufficiale viene invece successivamente decisa dalle autorità sanitarie. Al 31 ottobre 2007, la commissione vaccini (o organi equivalenti) di 12 Paesi (44%) aveva espresso un parere (positivo) sull'introduzione della vaccinazione (Austria, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lussemburgo, Norvegia, Slovacchia, Spagna e Regno Unito). In 5 di questi Paesi (Austria, Germania, Francia, Italia e Regno Unito) le autorità nazionali hanno preso la decisione di introdurre effettivamente il vaccino [12, 13, 14, 15, 16] mentre la decisione era ancora sospesa negli altri Paesi. Nel questionario non era stata fatta distinzione tra vaccino bivalente o quadrivalente.

Le politiche vaccinali nei Paesi dove è stata introdotta la vaccinazione HPV

Le politiche di vaccinazione HPV adottate nelle 5 nazioni sono riassunte nella Tabella 1. La variazione nelle popolazioni target tra Paese e Paese è rilevante, con differenze non solo per età di popolazione femminile ma anche di vaccinazione maschile (raccomandata in Austria) e di campagne di sensibilizzazione condotte (Francia e Regno Unito). Solo l'Italia ha dichiarato la presenza di differenti politiche a livello nazionale e regionale, con alcune Regioni che possono

realizzare le campagne per bambine con più di 11 anni. Il Regno Unito raccomanda la gestione principalmente attraverso un programma scolastico, ma la decisione finale viene poi presa a livello locale. Le restanti quattro nazioni hanno elaborato piani per utilizzare i canali abituali per la somministrazione del vaccino.

Tabella 1. Dettagli della vaccinazione HPV introdotta nei programmi nazionali dei Paesi europei al 31 ottobre 2007 (N=5).

TABLE 1

Details of HPV vaccination introduced into the national immunisation schedules of European countries as of 31 October 2007 (N=5); VENICE* 2007 survey

Characteristic	France	Germany	Italy	Austria	United Kingdom
Target population	14-year-old females	12-17-year-old females	11-year-old females	Females/ boys/ young males before sexually active	12 -13-year-old females
Catch-up campaign	15-23-year-old female virgins or girls who started their sexual life <12 months ago (from July 2007)	No	No (maybe on a regional level)	No	Catch-up campaign to be conducted

Il vaccino Hpv è offerto gratuitamente alla popolazione target in Germania, Italia e Regno Unito. In Francia, il 65% del costo è sostenuto da sistemi di welfare e il restante 35% è a carico individuale o di una assicurazione privata volontaria. La decisione di un eventuale rimborso della vaccinazione è ancora sospesa in Austria (ottobre 2007).

Francia, Italia e Regno Unito hanno riportato che i dati di copertura vaccinale sarebbero stati disponibili per i gruppi target primari. Francia e Italia hanno anche riportato l'avvio di specifici studi e sistemi di follow up per monitorare la sicurezza negli adulti e negli adolescenti.

I presupposti dell'introduzione della vaccinazione HPV nei programmi nazionali

Sette Paesi - inclusi quattro che hanno preso la decisione di introdurre il vaccino (Austria, Germania, Francia, Italia) e tre che a ottobre 2007 hanno anticipato che avrebbero preso questa decisione in futuro (Grecia, Slovenia, Slovacchia) - hanno riportato le motivazioni della decisione. Le motivazioni principali sono stati i rapporti vantaggiosi costi-efficacia e l'impatto epidemiologico sulle lesioni pre-cancerose e cancerose (Tabella 2).

Tabella 2. Principali motivazioni della decisione di introdurre la vaccinazione Hpv al 31 ottobre 2007 (N=7).

TABLE 2

Principle drivers of decision to introduce HPV vaccination into the national immunisation schedules of European countries as of 31 October 2007 (N=7); VENICE* 2007 survey

Drivers of decision to integrate HPV vaccination	Average score from respondents*
Favourable cost-effectiveness ratios	4.0
Anticipated epidemiological impact on pre-cancer lesions	4.0
Anticipated epidemiological impact on cancer lesions	4.0
Social demand	3.6

* 1 = not considered in taking the decision, 5 = main driver of decision

Dati epidemiologici e studi ad hoc per supportare l'introduzione del vaccino

I programmi di screening del cancro alla cervice sono attivi in 24 Paesi (86%, tutti eccetto Belgio, Bulgaria, Cipro e Lussemburgo). La proporzione stimata di copertura della popolazione elegibile variava da 9% a 100% (tra i 16 Paesi che hanno sottomesso i dati), con il 75% o più in Finlandia, Islanda, Norvegia, Polonia, Spagna, Slovenia, Svezia, Regno Unito e il 25% o meno in Irlanda, Lettonia e Slovacchia.

Venticinque Paesi (89%, tutte eccetto Estonia, Grecia e Romania) hanno riportato di disporre di dati sull'incidenza/prevalenza delle lesioni pre-cancerose o dell'incidenza di cancro alla cervice. Informazioni su entrambe le condizioni sono disponibili in 17 nazioni.

La metà dei Paesi ha condotto almeno uno studio ad hoc per supportare la decisione, e fra questi 11 Paesi (39%) avevano completato o stavano avviando studi sul carico di malattia delle infezioni da papillomavirus.

Sette Paesi (Danimarca, Francia, Germania, Italia, Norvegia, Portogallo, Regno Unito) hanno utilizzato modelli matematici. Tutti i Paesi tranne la Danimarca hanno testato le strategie di immunizzazione sulla popolazione femminile. Il range di età della popolazione target variava da 11-12 anni a 10-26 anni.

Undici Paesi (39%, Danimarca, Finlandia, Francia, Islanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia, Portogallo, Svezia e Regno Unito) hanno effettuato valutazioni economiche.

Il motivo riferito più di frequente per giustificare il mancato ricorso a questi studi è stato la mancanza di risorse economiche e la convinzione che fossero sufficienti simili ricerche fatte da altri Paesi (Tabella 3).

Tabella 3. Principali motivazioni per non condurre studi economici e di modelli matematici per supportare il processo decisionale (N=14).*

TABLE 3

Principle reasons for undertaking neither mathematical modelling nor economical studies to support the HPV decision-making process (N=14*); VENICE* 2007 survey

Reasons for not undertaking studies	Countries	
	n*	%
Similar studies already performed by other countries sufficient	5	36
Lack of available financial resources	5	36
Usually not considered in decision process	3	21
Lack of expertise available	3	21

* Countries could select multiple answers. Numbers in table will therefore not add up to the denominator of 14 (and 100%)

Fattori associati alla raccomandazione sull'introduzione del vaccino

La disponibilità di dati epidemiologici non è apparso un fattore associato alla decisione di introdurre il vaccino HPV (Tabella 4). Una grande quantità dei Paesi che hanno espresso un parere ha condotto proiezioni matematiche o valutazioni economiche, ma l'associazione non appare statisticamente significativa (Tabella 4).

Tabella 4. Fattori associati alla raccomandazione sull'introduzione del vaccino (analisi univariata) (N=27)

TABLE 4
Factors associated with making a recommendation about introducing HPV vaccination into the national immunisation schedule of a country (univariable analysis) (N=27); VENICE* 2007 survey

Factor	Recommendation made (N=12)		Recommendation not made (N=15)		p value
	n	%/mean	n	%/mean	
Data to support analyses for decision-making process					
Availability of different types of epidemiological data to support analyses needed for the decision-making process (score ^a range per country 0-5) ^b	12	3.9 ^b	15	3.9 ^b	1.0
Ad hoc studies to support decision-making process					
1. HPV infection burden studies (completed project)	1	8	3	20	0.605
2. Mathematical modelling to evaluate the expected epidemiological impact of vaccination (completed project)	3	25	1	7	0.29
3. Economic assessment undertaken	6	50	5	33	0.45
Additional factors investigated					
1. Country population size (millions) ^b (Eurostat 2006 data)	12	30.7 ^b	15	5.9 ^b	0.004
2. Europe's geographic region: ^c					0.09
north (N=5)	2	17	3	20	
south (N=6)	3	25	3	20	
east (N=8)	1	8	7	47	
west (N=8)	6	50	2	13	
3. National GDP (millions \$US) ^b (IMF 2005 data)	12	965,163 ^b	15	115,633 ^b	0.003
4. Coverage of first dose of MCV ^b (WHO 2005 data)	12	89.6 ^b	15	94.0 ^b	0.04

^a Score based on a count of the five types of data surveyed in the questionnaire (five data sources: mandatory notification of cervical cancer, existence of cancer registries including cervical cancer, existence of a cervical cancer screening program, data on the incidence/prevalence of pre-cancer lesions (CIN2/3), data on the incidence of cervical cancer)

^b Comparison of two means

^c North: Norway, Sweden, Finland, Denmark, Iceland.

South: Portugal, Spain, Italy, Greece, Slovenia, Cyprus.

East: Estonia, Latvia, Lithuania, Poland, Slovakia, Romania, Bulgaria, Hungary.

West: Ireland, United Kingdom, France, Belgium, Germany, Austria, Luxembourg, the Netherlands.

Aggiornamento delle decisioni: gennaio 2008

Sette Paesi partecipanti al progetto Venice hanno modificato le decisioni al 31 gennaio 2008. Nello specifico, Bulgaria e Slovenia hanno raccomandato l'introduzione della vaccinazione, mentre le autorità di Belgio, Grecia, Lussemburgo, Portogallo e Spagna hanno deciso di introdurre la vaccinazione nel programma nazionale. Questo porta il numero dei Paesi che hanno espresso un parere, tutti favorevoli, a 15 e il numero dei Paesi che hanno preso la decisione a 10.

Discussione

L'alto tasso di partecipazione a questo studio indica il forte interesse tra le nazioni europee e l'efficacia del network Venice. È degno di nota che tutti gli organi consultivi hanno preso una raccomandazione favorevole al vaccino e tutte le autorità sanitarie hanno deciso di introdurre la vaccinazione. I Paesi hanno adottato politiche differenti, in particolare per il target di età e le campagne di sensibilizzazione. Alcuni Paesi non hanno condotto studi di valutazione e si sono affidati ai risultati ottenuti da altri. Si tratta di un vantaggio notevole della collaborazione, che permette di ridurre il numero di ricerche che mettono alla prova le già limitate risorse sanitarie.

Germania, Regno Unito, Francia e Italia - quattro delle cinque nazioni che a ottobre 2007 avevano introdotto la vaccinazione - hanno un Pil tra i più alti di Europa. Questo potrebbe spiegare l'associazione osservata tra un alto Pil e l'introduzione del vaccino.

Tra i cinque Paesi del nord Europa, solo Danimarca e Norvegia hanno fatto una raccomandazione e nessuno ha ancora preso una decisione (gennaio 2008), nonostante abbiano generalmente infrastrutture sanitarie avanzate e disponibilità di risorse economiche.

Il progetto Venice, quindi, sembra adattato anche per l'introduzione di altri vaccini recentemente introdotti, come quello per il rotavirus e il vaccino combinato Mpr.

Riferimenti

1. VENICE. Structure of the VENICE project. 2006 Available from: http://venice.cineca.org/the_project.html. Accessed 16 July 2008.
2. European Commission. Summary of Community decisions on marketing authorizations in respect of medicinal products from 1 September 2006 to 30 September 2006. Official Journal of the European Union, 27 October 2006. Available from: http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2006/c_259/c_25920061027en00060012.pdf. Accessed 16 July 2008.
3. European Commission. Summary of Community decisions on marketing authorizations in respect of medicinal products from 1 September 2007 to 30 September 2007. Official Journal of the European Union, 26 October 2007. Available from http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/c_251/c_25120071026en00100015.pdf. Accessed 16 July 2008.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Gardasil. EMEA 2006. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en1.pdf>. Accessed 16 July 2008.
5. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) Cervarix. EMEA 2007. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en1.pdf>. Accessed 16 July 2008.
6. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz, N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006; 24(suppl 3): S26-34.
7. Gross G, Ikenberg H, Gissmann L, Hagedorn M. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology, clinical picture, and virus type. Proposal of a new nomenclature. *J Invest Dermatol*. 1985; 85(2): 147-52.
8. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(8):2058-63.
9. Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries; European Centre for Disease prevention and Control, 2008. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/pdf/HPV_report.pdf. Accessed 17 July 2008.
10. Kudjawu Y, Lévy-Bruhl D, Pastore-Celentano L, O' Flanagan D, Salmaso S, Lopalco P et al. The current status of HPV and rotavirus vaccines in national immunisation schedules in the EU – preliminary results of a VENICE survey. *Euro Surveill* 2007; 12(4). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070426.asp>. Accessed 17 July 2008.
11. VENICE. Finalised report on the decision making process and current country status for the introduction of HPV and rotavirus vaccination into national immunisation programmes in Europe. 2008. Available from http://venice.cineca.org/WP4_Report_HP_VV_Study.pdf. Accessed 06 August 2008.
12. Deleré Y, Meyer C and Reiter S. Universal immunisation with human papillomavirus (HPV) vaccine among females aged 12-17 recommended in Germany. *Euro Surveill* 2007; 14(5). Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3169>. Accessed 14 July 2008
13. Haut conseil de la santé publique. Vaccination calendar 2007 - Avis du Haut conseil de la santé publique [in French]. *Bull Epi Heb* 2007; 31-32. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf. Accessed 14 July 2008
14. R. Howell-Jones. Human papillomavirus vaccination: the United Kingdom's

recommendation and update on European licensure and efficiency data. Euro Surveill 2007; 12(46). Available from <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3309>. Accessed 17 July 2008.

15. Impfausschuss. Inoculation calendar 2008 [in German]. Available at: [http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/1/4/0/CH0780/CMS1038913010412/b\)_impfplan_20081.pdf](http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/1/4/0/CH0780/CMS1038913010412/b)_impfplan_20081.pdf). Accessed 17 July 2008

16. Conferenza Stato-Regioni. Agreement between the central Government, Regions and Autonomous Provinces of Trento and Bolzano regarding the strategy for the active offer of the vaccine against HPV infection in Italy [in Italian]. 20 December 2007. Available at: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264_csr.pdf. Accessed 14 July 2008