

Le politiche di sanità pubblica sul vaccino HPV per la prevenzione del carcinoma della cervice

Serena Donati, Marta Ciofi degli Atti, Cristina Giambi, Antonietta Filia, Stefania Salmaso

Premessa

Il primo vaccino contro l'HPV (Gardasil[®], Merck) è stato autorizzato per l'uso negli Stati Uniti nel giugno 2006 e nell'Unione europea nel settembre dello stesso anno. In Italia, il prodotto è stato introdotto in commercio nel febbraio 2007. Si tratta di un vaccino quadrivalente contro gli HPV 16 e 18 (cui viene attribuito il 70% circa dei carcinomi della cervice) e gli HPV 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi genitali.¹ Un secondo vaccino bivalente anti-HPV 16 e 18 è stato autorizzato nel maggio 2007 in Australia e nel luglio 2007 nell'Unione europea (Cervarix[®], GSK).

Gli Stati Uniti sono stati la prima nazione a introdurre la vaccinazione di routine, con tre dosi, raccomandata per le ragazze di 11-12 anni e con possibilità di anticiparla fino a 9 anni. Il catch-up è raccomandato per le ragazze di 13-26 anni mai vaccinate o che non hanno completato il ciclo vaccinale. Il costo del vaccino è, però, a carico del cittadino, con possibilità di rimborso da parte dell'eventuale compagnia assicurativa.²

Nell'Unione europea la maggior parte dei Paesi sta ancora valutando le modalità di utilizzo dei vaccini registrati. In base ai dati preliminari di una recente indagine del progetto Venice (sponsorizzato dalla DGSANCO e coordinato dall'ISS) solo quattro Paesi (Italia, Francia, Austria e Germania) hanno già formalizzato la raccomandazione di inserimento dell'offerta di vaccinazione nei programmi di immunizzazione a livello nazionale.³ L'offerta è rivolta alle ragazze tra 12 e 17 anni di età; in particolare, in Italia il vaccino sarà offerto gratuitamente alle dodicenni. Recentemente anche il Regno Unito ha formalizzato la raccomanda-

zione di vaccinare le ragazze di 12-13 anni, specificando che un programma di vaccinazione universale sarà introdotto in base ai risultati di una analisi dei costi e dei benefici.⁴

In Italia la valutazione della politica di sanità pubblica da adottare ha coinvolto diverse istituzioni che giocano un ruolo primario nella decisione formale e nell'applicazione dell'offerta vaccinale. Il processo non si è ancora concluso.

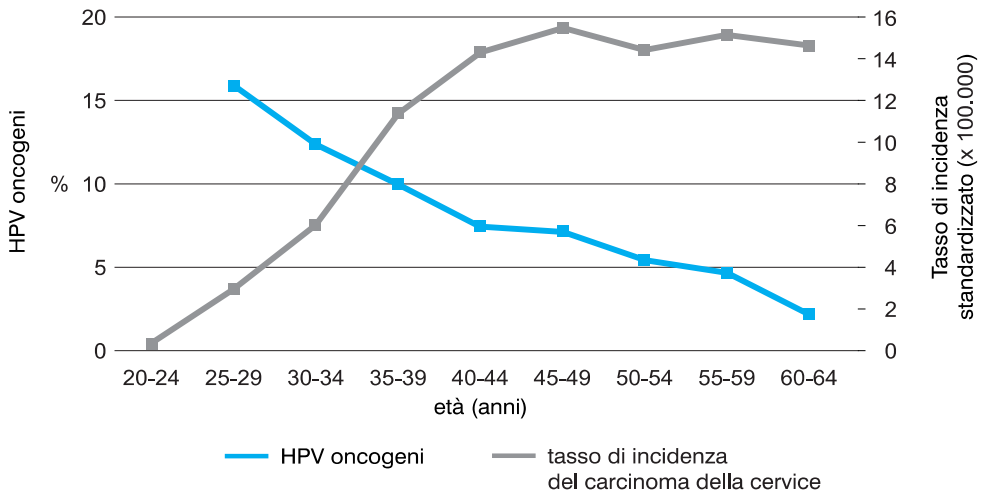
Nel presente articolo riportiamo gli elementi più salienti della valutazione della politica sanitaria che ha preso in considerazione i dati disponibili circa la situazione epidemiologica dell'evento prevenibile con la vaccinazione (cancro della cervice), le caratteristiche dei vaccini registrati, le alternative al vaccino per la prevenzione (prevenzione secondaria mediante screening), le valutazioni di costo-efficacia e gli aspetti logistico-operativi dell'offerta ottimale.

Situazione in Italia della malattia prevenibile con la vaccinazione

In Italia, studi condotti in donne di età tra 17 e 70 anni in occasione di controlli ginecologici di routine e/o di programmi di screening organizzato indicano che una proporzione compresa tra il 7 e il 16% ha un'infezione da HPV.⁵⁻¹⁰

La prevalenza delle infezioni da HPV in donne tra 25 e 64 anni aderenti a programmi di screening è del 9% circa, con un picco del 16% nelle più giovani (25-29 anni). In particolare, le infezioni da HPV 16 (uno dei target specifici della vaccinazione) rappresentano il 18-57% delle infezioni (**figura 1**).¹¹ Nelle donne con diagnosi di citologia anormale la proporzione di infezioni da HPV 16 è

Figura 1. Prevalenza dei tipi di HPV ad alto rischio oncogeno e tasso di incidenza annuale del carcinoma della cervice uterina per fascia di età in Italia (Fonti: AIRT Working group 2006, Ronco G. et al. 2006).



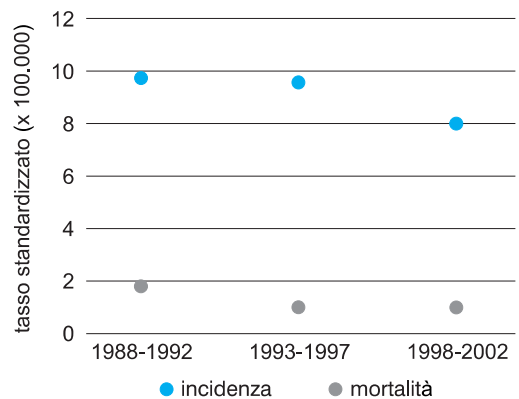
pari al 35-54% e raggiunge il 96% in caso di displasia severa od oltre (CIN2+, cioè neoplasia intracervicale di grado moderato-severo).

In base ai dati dei Registri tumori, negli anni 1998-2002 sono stati diagnosticati in media ogni anno 9,8 casi di carcinoma della cervice ogni 100.000 donne, pari a una stima di 3.418 nuovi casi insorti ogni anno in Italia.¹² L'incidenza annuale standardizzata è diminuita da circa 10/100.000 negli anni 1988-1992 a 8/100.000 negli anni 1998-2002 come riportato in **figura 2**.

Il tumore della cervice rappresenta l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati tra le donne. Nel corso della vita, il rischio cumulativo di avere una diagnosi di tumore della cervice è del 6,2/1.000 (1 caso ogni 163 donne). Come mostrato in **figura 3**, il rischio di malattia aumenta all'aumentare dell'età, con un picco tra 75 e 84 anni.

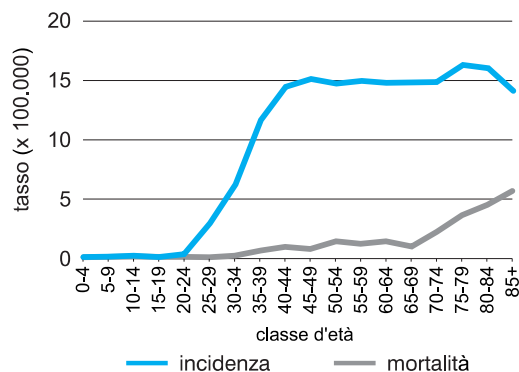
I dati di mortalità forniti dai Registri tumori sono ricavati dai dati Istat a livello provinciale o locale. Nel 2002 sono morte per carcinoma della cervice 370 donne, e altre 1.756 sono decedute per tumo-

Figura 2. Tassi standardizzati di incidenza e mortalità da carcinoma della cervice uterina per classi di età. Italia 1998-2002 (Fonte: AIRT Working group 2006).



re dell'utero non altrimenti specificato. I tumori con sede non specificata rappresentano una quota rilevante (circa il 65%) dei decessi complessivi per tumori dell'utero; il tasso di mortalità annuale

Figura 3. Tassi di incidenza e mortalità da carcinoma della cervice uterina per classi di età. Italia 1998-2002.



per carcinoma della cervice corretto per errata classificazione è di tre morti per 100.000 donne, pari a circa 1.000 decessi l'anno.

Il rischio cumulativo di decesso per tumore della cervice nell'arco della vita è di 0,8/1.000 donne. Come osservato per l'incidenza, anche la mortalità aumenta all'aumentare dell'età.

Efficacia e sicurezza della vaccinazione

Le informazioni che seguono si riferiscono al primo vaccino registrato nell'Unione europea (Gardasil®), le cui indicazioni d'uso sono basate sulla dimostrazione di efficacia in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione di immunogenicità in bambine/i e adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni. Non vi sono dati per bambine/i di età inferiore ai 9 anni, né per donne di età superiore ai 26. Nei maschi l'efficacia protettiva non è stata valutata, ma si è dimostrata la capacità di una buona risposta anticorpale.

Ai trial clinici condotti prima dell'autorizzazione del Gardasil® hanno partecipato circa 20.500 donne tra 16 e 26 anni (il 50% vaccinate e il 50% trattate con placebo, costituito dal solo adiuvante), e 2.000 ragazze tra 9 e 17 anni (1.500 vaccinate).¹³

La vaccinazione non previene le infezioni da tutti i tipi oncogeni di HPV: nelle donne senza pregressa infezione da HPV 16/18 l'efficacia nel prevenire le lesioni CIN2+ associate a qualunque tipo di HPV è stata stimata pari al 27% su tre anni di osservazione. Sul totale delle donne partecipanti, incluse quelle con infezione da HPV e quelle che non avevano completato il ciclo vaccinale,

l'efficacia del vaccino nel prevenire lesioni associate a qualunque tipo di HPV è stata del 17%.¹⁴ I dati clinici a oggi disponibili dimostrano che:

- l'efficacia clinica del vaccino nel prevenire le lesioni CIN2+ da HPV 16 e/o 18 è >98% nelle donne che non abbiano già contratto l'infezione dai tipi di HPV contenuti nel vaccino (popolazione per protocollo);^{14,15}
 - l'efficacia clinica del vaccino nel prevenire le lesioni CIN2+ da HPV 16 e/o 18 è pari al 44% nel totale delle donne partecipanti, incluse quelle già infettate dall'HPV e quelle che non hanno completato il ciclo vaccinale (popolazione "intention to treat");^{14,15}
 - il vaccino non è efficace nelle donne che hanno già contratto l'infezione da HPV 16 e/o 18;¹⁶
 - la risposta immune indotta dal vaccino è almeno 10 volte più elevata di quanto osservato dopo l'infezione naturale;^{14,15,17}
 - la risposta immune è migliore in soggetti giovani, ed è significativamente più elevata tra 9 e 12 anni;^{14,15,17}
 - immunogenicità ed efficacia persistono a tre anni dalla conclusione del ciclo vaccinale^{14,15,17} e a 5 anni dalla vaccinazione in uno studio di follow up che ha coinvolto 224 donne;¹⁸
 - dopo la vaccinazione sono comuni (>10%) febbre e reazioni locali.^{14,15}
- I dati di farmacovigilanza post-marketing disponibili non hanno finora mostrato segnali di allarme.¹⁹

Disponibilità di altre misure preventive

Le linee guida italiane raccomandano l'implementazione di programmi organizzati di screening con invito attivo e sistemi di valutazione e assicurazione di qualità. Esse raccomandano l'utilizzo della citologia (Pap-test) come test di screening, da effettuare ogni tre anni per le donne tra 25 e 64 anni. L'estensione dei programmi organizzati di screening è notevolmente aumentata negli ultimi anni.²⁰ Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening, nel 2006 il 69% delle donne italiane tra 25 e 64 anni viveva in aree in cui erano attivi programmi di screening organizzato della cervice, rispetto al 67% nel 2005 e al 16% nel 1998. L'adesione all'invito resta tuttavia limitata (37% nel 2005) ed è variabile tra le differenti aree geografiche, con un decremento da Nord a Sud (46% al Nord, 36% al Centro, 24% al Sud).

Tuttavia molte donne effettuano il Pap-test pur non aderendo a programmi di screening organizzato. Dallo studio PASSI 2005 risulta infatti che il 78% delle donne in età da screening ha eseguito almeno un Pap-test a scopo preventivo e che circa il 70% lo ha effettuato negli ultimi tre anni.²¹ Rimane tuttavia un 30% circa di donne italiane (presumibilmente più svantaggiate dal punto di vista sociale e culturale) che non accede ancora alla prevenzione secondaria.

Valutazioni costo-efficacia

Recentemente sono stati pubblicati numerosi studi di valutazione di impatto relativi a differenti strategie vaccinali e modalità di screening. Tuttavia, a causa delle diversità in termini di epidemiologia del tumore e di costi relativi al percorso diagnostico-terapeutico della patologia, i risultati di tali lavori sono difficilmente applicabili al contesto italiano. Il Ministero della Salute ha avviato studi per mettere a punto modelli matematici che valutino scenari di impatto nazionali della vaccinazione anti-HPV. Riportiamo di seguito i risultati dell'unica analisi costo-efficacia della vaccinazione realizzata in Italia e pubblicata.²²

In questa analisi è stata considerata un'ipotetica coorte di 100.000 donne seguita per 50 anni a partire dai 25 anni. Sono stati presi in considerazione diversi scenari rispetto all'esecuzione del Pap-test:

- mancata esecuzione;
- esecuzione ogni 3 anni tra 25 e 65 anni, come attualmente raccomandato;
- esecuzione a intervalli maggiori, cioè ogni 5 o 10 anni.

Si è assunto che il programma di screening raggiunga il 75% della popolazione target (Istat *Multi-scopo* e studio Passi) e abbia un'efficacia dell'85% nella prevenzione secondaria del carcinoma. La copertura vaccinale è stata stimata al 100%, con un'efficacia del 70% (pari cioè al 100% per il 70% dei casi di tumore, quelli attribuibili a HPV 16 o 18). Il costo unitario del Pap-test (inclusi i costi delle donne inviate in colposcopia) è stato stimato pari a 25 euro, quello di ogni ciclo vaccinale in 330 euro. Non si è prevista la necessità di una dose di richiamo. Non si sono considerati i costi risparmiati:

- per il trattamento del cervicocarcinoma (sottostimando i benefici sia del Pap-test, sia della vaccinazione);
- grazie alla prevenzione dei precursori del carcinoma (CIN2,3) e delle altre neoplasie prevenibili attraverso il vaccino contro l'HPV 16 e 18 (per esempio, carcinomi di vulva e vagina);
- grazie alla prevenzione dei condilomi genitali, attribuibili in oltre il 90% dei casi all'HPV 6 e 11. E' stato quindi valutato l'impatto della vaccinazione sia in termini di casi evitati di carcinoma della cervice, sia di costo per caso evitato. I risultati sono sintetizzati in **tabella 1**.

Le conclusioni riportate dagli autori sottolineano in particolare due punti:

- con l'introduzione del vaccino sarà importante poter modificare le politiche di screening, allungando gli intervalli tra Pap-test, o comunque articolandoli a seconda della situazione vaccinale;
- la vaccinazione è particolarmente vantaggiosa per le donne difficili da coinvolgere nei program-

Tabella 1. Numero di casi di carcinoma della cervice attesi in una coorte ipotetica di 100.000 donne nell'arco di 25 anni e impatto di diverse strategie di intervento.

	No Pap-test No vaccino	Pap-test ogni 3 anni (copertura 75%)	Vaccino No Pap-test	Vaccino + Pap-test ogni 3 anni (copertura 75%)	Vaccino + Pap-test ogni 5 anni (copertura 75%)	Vaccino + Pap-test ogni 10 anni (copertura 75%)
n. casi attesi	1.641	598	492	179	194	243
n. casi evitati		1.043	1.149	1.462	1.447	1.398
costi per caso evitato		24.805	28.721	40.288	33.547	29.773

mi di screening (migranti, nomadi, situazioni di deprivazione sociale).

Dal momento che la vaccinazione non è una misura alternativa al Pap-test, i costi del programma vaccinale si aggiungono a quelli del programma di screening.²² La vaccinazione delle dodicenni, che entreranno negli screening tra 13 anni, consentirà di raccogliere le informazioni necessarie per valutare la reale opportunità di modificare le modalità operative degli screening organizzati (età di inizio/fine e/o intervalli tra i test di screening) al fine di ridurne i costi.

Aspetti logistico-operativi

L'introduzione del vaccino in prontuario è stata accompagnata dalla preparazione di un documento tecnico e da un'estensiva discussione sulla strategia di sanità pubblica preferibile, a seguito della quale il vaccino registrato è stato inserito in fascia H-RR per le dodicenni. In questa fascia di età, quindi, il vaccino sarà offerto gratuitamente nelle strutture del SSN; per le altre fasce di età per cui il vaccino è autorizzato, il prodotto è acquistabile in farmacia dietro presentazione di ricetta medica. Nell'introduzione della vaccinazione contro l'HPV è necessario sia coordinare le attività in modo da evitare disomogeneità di offerta sul territorio, come precedentemente osservato per altri vaccini (come quelli contro meningococco C e varicella²³), sia predisporre un adeguato programma di monitoraggio che consenta di ottenere informazioni sui tre indicatori cardine dei programmi vaccinali, cioè:

- la percentuale di popolazione vaccinata (copertura vaccinale);
- la frequenza di eventi avversi;
- l'andamento dell'esito prevenibile.

Pertanto, l'avvio della vaccinazione implica l'attivazione di tre tipi di monitoraggio:

- **monitoraggio della copertura vaccinale:** da attuare attraverso la registrazione dei dati anagrafici e vaccinali individuali;
- **monitoraggio degli eventi avversi:** in Italia, la sorveglianza degli eventi avversi a vaccini fa capo alla rete di farmacovigilanza coordinata dall'AIFA;
- **monitoraggio degli esiti prevenibili:** gli esiti prevenibili sono rappresentati dalle infezioni da HPV ad alto rischio 16 o 18, dalle lesioni precancerose e dal tumore della cervice uterina. Si tratta quindi di indicatori diversi, ottenibili sia da studi *ad*

hoc, come quelli di prevalenza e incidenza delle infezioni da HPV (particolarmente rilevanti anche per valutare l'eventuale pressione selettiva del vaccino verso tipi di HPV ad alto rischio non prevenibili), sia da dati di routine, come quelli desumibili dai Registri tumori. In particolare, per la valutazione dell'impatto sulla frequenza di lesioni precancerose sono essenziali i dati derivati dai programmi di screening, visto che le stesse sono asintomatiche e individuate solo attraverso lo screening. È essenziale, al proposito, un coordinamento delle informazioni desumibili dalle diverse fonti, in modo che queste siano rese stabilmente disponibili.

Contemporaneamente, è necessario coinvolgere anche altre figure professionali, normalmente estranee al mondo delle vaccinazioni. Infatti, dal momento che l'obiettivo di questa nuova vaccinazione consiste nel ridurre la morbilità e la mortalità da infezioni da HPV e del carcinoma della cervice, è indispensabile l'integrazione tra il mondo delle vaccinazioni e quello dello screening. Questa integrazione richiederà anche la condivisione delle informazioni disponibili nelle banche dati, già esistenti e di nuova implementazione, al fine di valutare l'impatto della strategia di vaccinazione. Inoltre, dato che il vaccino non previene tutti i tumori della cervice uterina, sarà necessario mantenere livelli elevati di partecipazione allo screening. L'integrazione della comunicazione alle donne tra i due ambiti risulta, quindi, essenziale. Per quanto riguarda l'offerta attiva della vaccinazione ad altre fasce di età oltre alle dodicenni, al momento non sono disponibili evidenze sufficienti e sono in corso studi a livello nazionale, finanziati dal Ministero della Salute. Infatti, i dati che hanno portato all'autorizzazione del vaccino dimostrano la sua efficacia e sicurezza nella popolazione che ha partecipato agli studi clinici.

Una volta introdotto sul mercato, è importante condurre ulteriori valutazioni mirate a migliorare le conoscenze su alcuni temi rilevanti. Tra questi, l'efficacia, l'immunogenicità e il profilo di sicurezza nel tempo, l'impatto della vaccinazione sulle politiche di screening, la potenziale pressione selettiva della vaccinazione sui tipi circolanti di HPV. A questi si affiancano altri punti importanti per l'attuazione di politiche vaccinali, come la possibilità di somministrazione contemporanea con altri vaccini (oggi sono disponibili solo dati di co-somministra-

zione con il vaccino antiepatite B) e informazioni sulla vaccinazione di persone con deficit della risposta immune, inclusa l'infezione da HIV.

Discussione

Nell'agosto 2006 l'OMS ha pubblicato una guida per l'introduzione dei vaccini anti-HPV in cui si riporta che, in base alle evidenze disponibili, le pre-adolescenti tra 9-13 anni di età sono il target primario della vaccinazione.²⁴ La somministrazione prima dell'inizio dei rapporti sessuali è infatti particolarmente vantaggiosa perché induce una protezione elevata prima di un eventuale contagio con HPV.

Le ragazze tra 14 e 26 anni di età sono considerate come target secondario, e si sottolinea la necessità di maggiori dati di costo-efficacia, sia per questa popolazione sia per i giovani maschi. Inoltre, si riporta che la vaccinazione in questa fascia di età avrà probabilmente un impatto di salute più limitato, ed è importante che non faccia deviare le risorse destinate alla vaccinazione delle pre-adolescenti. L'OMS sottolinea quindi l'importanza di identificare in ogni nazione la strategia più appropriata per offrire il vaccino in questa popolazione.

Data la disponibilità di un nuovo vaccino, occorre chiedersi quali siano gli obiettivi di un eventuale programma esteso di immunizzazione, quale la popolazione target e se esistano gli elementi per avviare una strategia vaccinale a riguardo.

Nei processi decisionali per l'avvio di un programma vaccinale occorre prendere in considerazione diversi elementi. Secondo l'OMS²⁵ vanno valutati in prima istanza gli aspetti specifici della strategia vaccinale (come l'impatto della malattia prevenibile, le caratteristiche del vaccino e i costi) e, in seconda battuta, gli aspetti di tipo programmatico, come la possibilità di approvvigionamento di un numero sufficiente di dosi.

Questi elementi devono essere valutati in ogni contesto nazionale. In Europa molti Paesi effettuano queste valutazioni nell'ambito di Commissioni consultive sulle vaccinazioni. In Olanda, per esempio, l'introduzione dei nuovi vaccini è esaminata alla luce di 7 criteri,²⁶ mentre in Danimarca è stata recentemente condotta un "health technology assessment" sull'introduzione del vaccino anti-HPV.²⁷ In Italia, la Commissione nazionale

vaccini, istituita nel 1998, elabora il Piano nazionale vaccini che include il calendario vaccinale nazionale. Dato l'ordinamento dello Stato italiano, in cui la sanità è materia concordata tra Stato e Regioni, questo documento viene approvato in sede di Conferenza Stato-Regioni. I vaccini previsti nel calendario nazionale (a oggi, nove) sono inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza e gratuiti non solo per i cittadini italiani, ma anche per gli stranieri presenti sul territorio nazionale, garantendo l'equità di offerta in tutte le Regioni.

Dai dati di efficacia dei vaccini registrati emerge chiaramente l'importanza di vaccinare prima di un'eventuale infezione da HPV 16/18, cioè prima dell'inizio dei rapporti sessuali. Vanno inoltre considerati aspetti logistici, come il termine della scuola dell'obbligo, che in Italia corrisponde al sedicesimo anno di vita. Visto che la vaccinazione prevede un ciclo di tre dosi nell'arco di sei mesi, le ragazze nel dodicesimo anno di età soddisfano due importanti requisiti:

- è improbabile che abbiano già avuto rapporti sessuali;
- frequentano il primo o secondo anno di scuola media, periodo in cui l'evasione scolastica è modesta: la frequenza della scuola consente una migliore "tracciabilità", quindi una maggiore probabilità di successo dell'invito attivo.

In base a queste considerazioni, l'AIFA ha inserito il Gardasil® in prontuario in fascia H-RR (sul vaccino Cervarix® il procedimento è ancora in corso). La fascia H, cioè la gratuità attraverso le strutture del SSN, è limitata alle dodicenni. Al di fuori di questa fascia di età il vaccino può essere acquistato in farmacia.

Visto il contesto nazionale, l'offerta attiva e gratuita del vaccino anti-HPV alle ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita (dal compimento degli 11 fino al compimento dei 12 anni), attraverso le strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni, presenta i seguenti vantaggi:

- precede l'inizio dell'attività sessuale e induce la migliore risposta immunitaria, garantendo così la massima efficacia della vaccinazione;
- si rivolge a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo, garantendo l'offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale;
- mantiene la vaccinazione nell'ambito del patrimonio professionale e delle prestazioni delle strut-

ture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni;

- registrando le vaccinazioni effettuate, consente la stima delle coperture vaccinali, essenziale per determinare l'impatto della vaccinazione sulla popolazione, anche se sul lungo periodo;
- facilita la farmacovigilanza degli eventi avversi.

L'introduzione su larga scala di un nuovo vaccino è un'importante opportunità di prevenzione, ma anche una sfida per i sistemi sanitari, che devono essere in grado di raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali e di monitorare attentamente i tre indicatori cardine (oltre alle coperture vaccinali, anche la frequenza della malattia prevenibile e degli eventi avversi).

In presenza del programma di screening, il valore aggiunto della vaccinazione deve essere preso in considerazione alla luce di due considerazioni principali:

- il vantaggio della prevenzione primaria rispetto a quella secondaria, in termini sia di benefici individuali di salute sia di costi per il sistema sanitario; a tal fine sarà importante condurre studi che considerino i costi dei trattamenti delle lesioni precancerose, oltre a quelli delle procedure diagnostiche;
- la possibilità di raggiungere una maggiore copertura, con particolare riguardo alle fasce a maggiore deprivazione sociale; aggiungere migliori coperture potrebbe essere più facile con la vaccinazione, che è più concentrata nel tempo e rivolta all'età scolare, piuttosto che con lo screening, diluito negli anni e rivolto a donne adulte: per questo la vaccinazione è stata considerata come uno strumento di maggiore equità.²⁷

Diverse sono le domande ancora aperte concernenti l'efficacia, l'immunogenicità e il profilo di sicurezza a lungo termine del vaccino, l'interazione tra vaccinazione e politiche di screening e la potenziale pressione selettiva della vaccinazione su altri tipi di HPV.

La comunità scientifica è impegnata nella conduzione di studi successivi alla commercializzazione che possano rispondere ai quesiti aperti al fine di migliorare le conoscenze e raccogliere elementi utili per una migliore programmazione delle strategie vaccinali. Attraverso studi finanziati dal Ministero della Salute, anche in Italia si stanno raccogliendo informazioni essenziali che costituiranno elementi fondamentali per le revisioni

periodiche volte a migliorare le strategie vaccinali e a favorire le migliori misure di prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice uterina.

Bibliografia

1. IARC working group. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 64. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1995.
2. ACIP Provisional recommendations for the use of quadrivalent HPV vaccine (voted on June 29, 2006) (www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/hpv.pdf).
3. KudjauwY, Lévy-Bruhl D, Pastore Celentano L 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): E070426.1 (www.eurosurveillance.org/ew/2007/070426.asp#1).
4. Raffle AE. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. *BMJ* 2007; 335: 375-77.
5. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 297-305.
6. De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C et al. Detection and genotyping of Human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. *J Med Virol* 2005; 75: 588-92.
7. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF et al. Prevalence of Human papillomavirus infection in an Italian asymptomatic population. *BMC infectious diseases* 2005; 5: 77.
8. Salfa MC, Bocci C, Lillo F et al. Epidemiologia dell'infezione cervico-vaginale da Human papillomavirus (HPV) in donne afferenti a un programma organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma. Abstract accettato alla IX Conferenza nazionale di sanità pubblica. Parma 13-15 ottobre 2005.
9. Veterano R, Pierangeli A, Calzolari E et al. Direct sequencing of HPV DNA detected in gynecologic outpatients in Rome, Italy. *Microbes Infect* 2006; 8: 2517-21.
10. Rassa M, Bertloni G, Mengoli C et al. HPV genotype prevalence in cervical specimens with abnormal cytology: a report from north-east Italy. *Scan J Infect Dis* 2005; 37: 476-81.
11. Ronco G. Epidemiologia dell'infezione genitale da HPV e delle sue complicazioni e utilizzo della ricer-

- ca molecolare per lo screening del cancro del collo dell'utero. *Epidemiol Prev* 2007; 2-3: 86-91.
12. AIRT working group. I tumori in Italia. Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006; 1 (Suppl 1): 64-65.
 13. EMEA. EPARs for authorised products for human use. Gardasil scientific discussion (www.emea.europa.eu/human-docs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf).
 14. The Future II study group. Quadrivalent vaccine against Human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med* 2007; 356 (19): 1915-27.
 15. The Future II study group. Effect of prophylactic Human papillomavirus L1 virus like particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-68.
 16. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S et al. Effect of Human papillomavirus 16/18 L1 virus like particle vaccine among young women with pre-existing infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298(7): 805-806.
 17. Olsson SE, Villa LL, Costa RL et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent Human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-39.
 18. Villa LL, Costa RL, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent Human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95 (11): 1459-66.
 19. WHO global ADVISORY committee on vaccine safety. Safety Human papillomavirus vaccine. *WER* 2007; 28/29: 255-57.
 20. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C et al. Livello di attuazione e indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. In: Rosselli Del Turco M, Zappa M (ed). *Osservatorio Nazionale Screening. Quinto rapporto*. Inferenze, Milano 2006: 46-60.
 21. Gallo T, Binkin N, Baldissera S et al. La diffusione dell'attività di diagnosi precoce in Italia per lo screening cervicale, mammografico e coloretale (Studio PASSI 2005) In: Rosselli Del Turco M, Zappa M (ed). *Osservatorio Nazionale Screening. Quinto rapporto*. Inferenze, Milano 2006: 140-46.
 22. Zappa M. Valutazione dell'impatto della vaccinazione contro il papillomavirus. *Epidemiol Prev* 2007; 2-3: 81-85.
 23. D'Ancona F, Alfonsi V, Caporali M et al. Pneumococcal conjugate, meningococcal C and varicella vaccination in Italy. *Euro Surveill* 2007; 12(2) (www.eurosurveillance.org/em/v12n02/1202-225.asp).
 24. WHO, UNFPA. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for Countries. World Health Organization, Geneva 2006.
 25. World Health Organization. Vaccine introduction guidelines: adding a vaccine to a national immunization programme. Decision and implementation. 2005; WHO/IVB/0.5.18.
 26. Health council of the Netherlands. The future of the National Immunisation Programme: towards a programme for all age groups. The Hague: Health Council of the Netherlands 2007; 2007/02E. (www.health-council.nl/pdf.php?ID=1511&P=1).
 27. National board of health, Danish Centre for Health technology assessment. Reduction of the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus. Health Technology Assessment 2007; 9(1) (www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_sm-fatn_en.pdf).