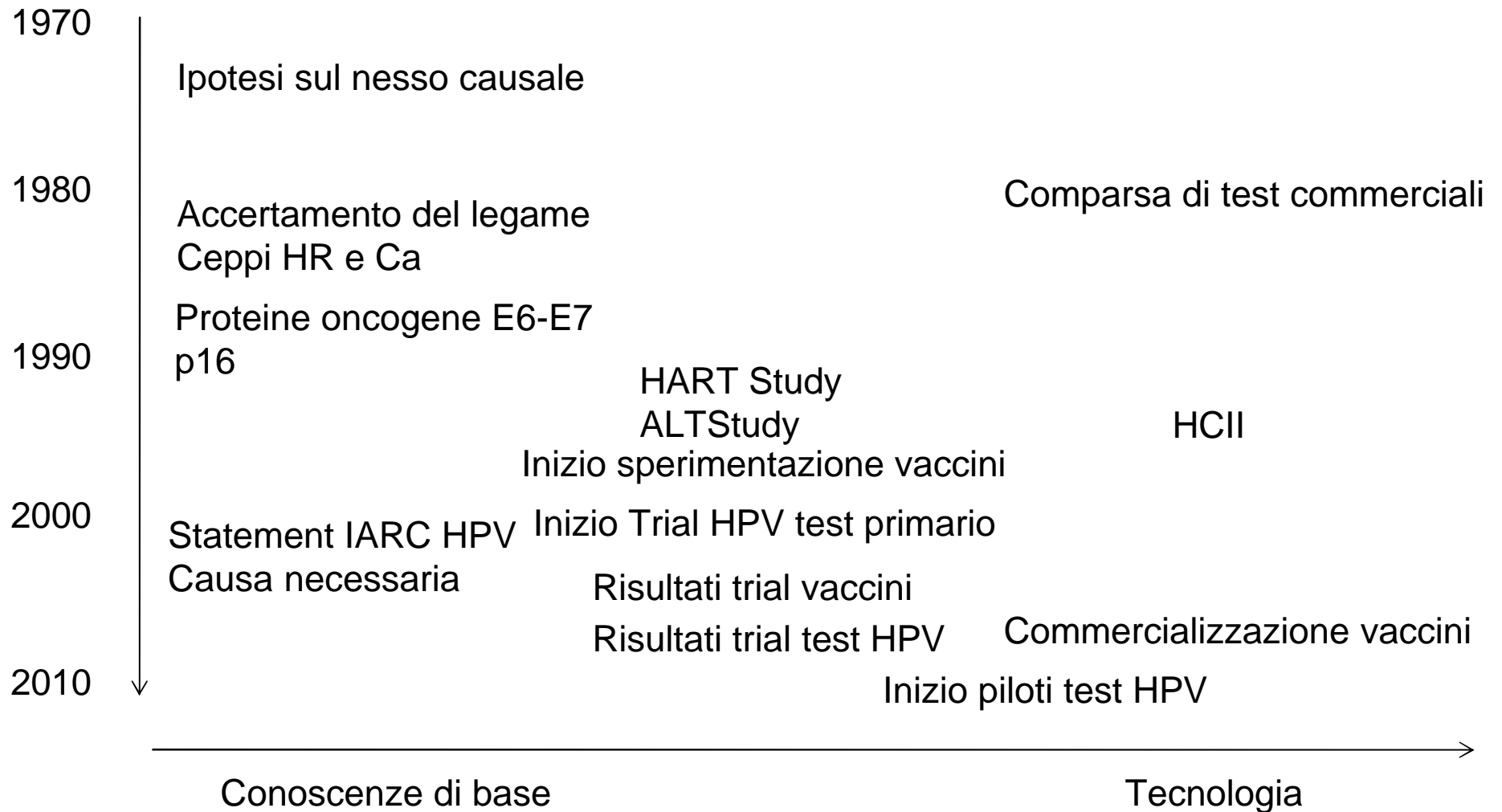


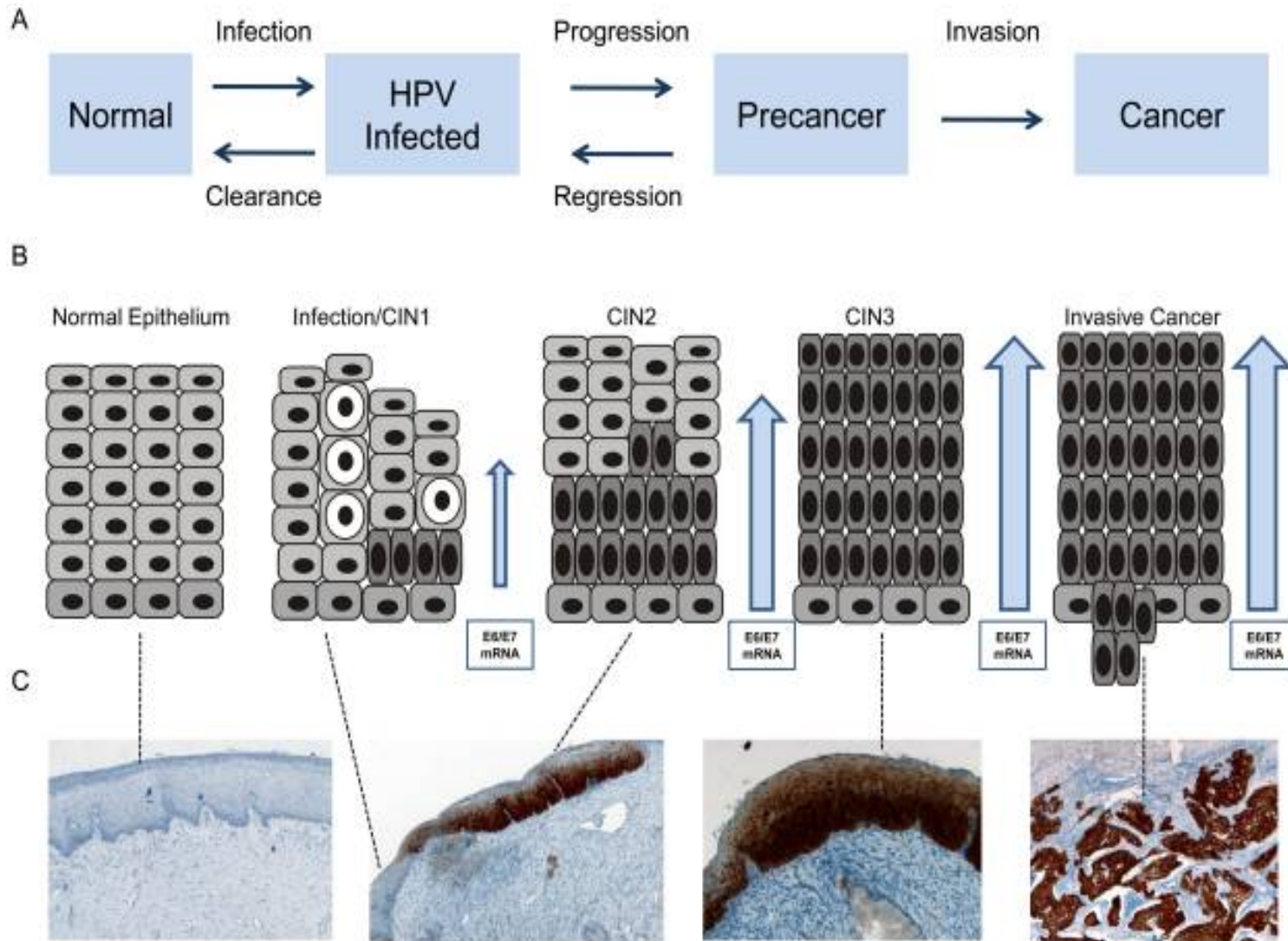
# HPV test come test primario di screening: perchè, come e quando? E i costi?

Paolo Giorgi Rossi

# HPV e screening: la storia

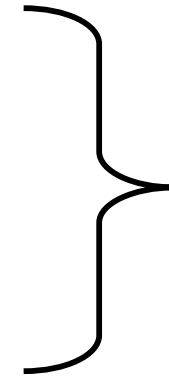


# HPV e cancro della cervice: storia naturale



# Strategie di utilizzo del test HPV nello screening

1. follow up Post-trattamento.
2. Triage dell'ASC-US.
3. Triage dell'LSIL.
4. Follow Post-colpo negativa



According to  
guidelines

1. HPV come test primario seguito da triage citologico.

# HPV DNA come test primario, con triage citologico

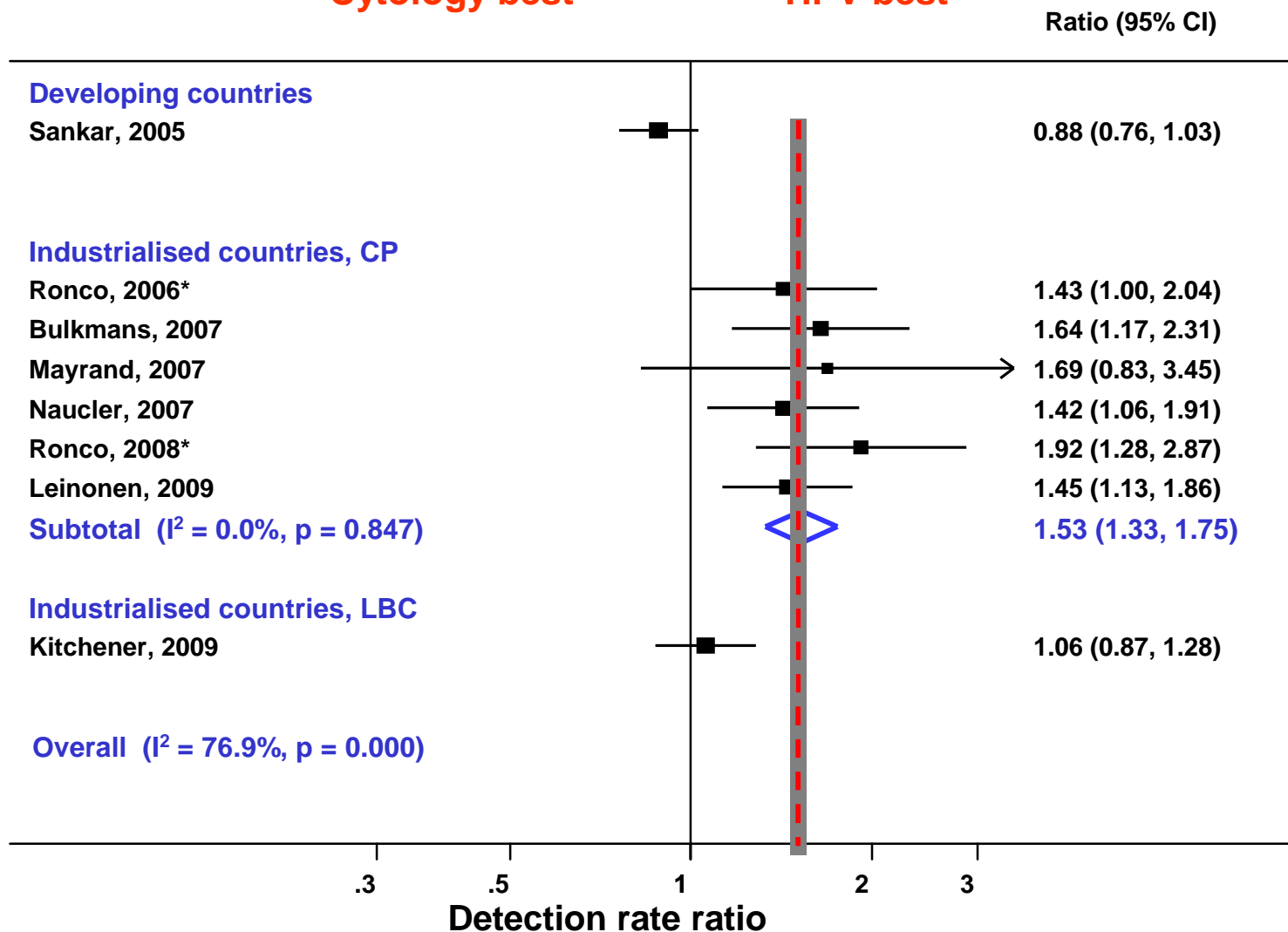
- Razionale: prima il test più sensibile poi quello più specifico.
- Individua un gruppo di donne a rischio intermedio, HPV+ cito-, che viene mandata a intervallo ravvicinato (1 anno). In queste donne si realizza il guadagno di detection rate e la maggiore anticipazione diagnostica.

# Il test HPV anticipa la diagnosi e non aumenta sovradiagnosi CIN3

		screening di prevalenza			screening di incidenza		totale 2 round	
		N	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa	CIN3+	DR relativa
Naucler 2007	HPV	6257	72	1,3 (0,9-1,9)	16	0,5 (0,3-1,0)	88	1,04
	citologia	6270	55		30		85	
Bulkmans 2007	HPV	8575	68	1,7 (1,1-2,5)	24	0,5 (0,3-0,7)	92	1,02
	citologia	8580	40		54		94	
Ronco 2010	HPV	34430	105	1.9 (1.4-2.8)	8	0.2 (0.1-0.5)	113	1,23
	citologia	34405	56		36		92	

# Baseline results: relative sensitivity for CIN2+

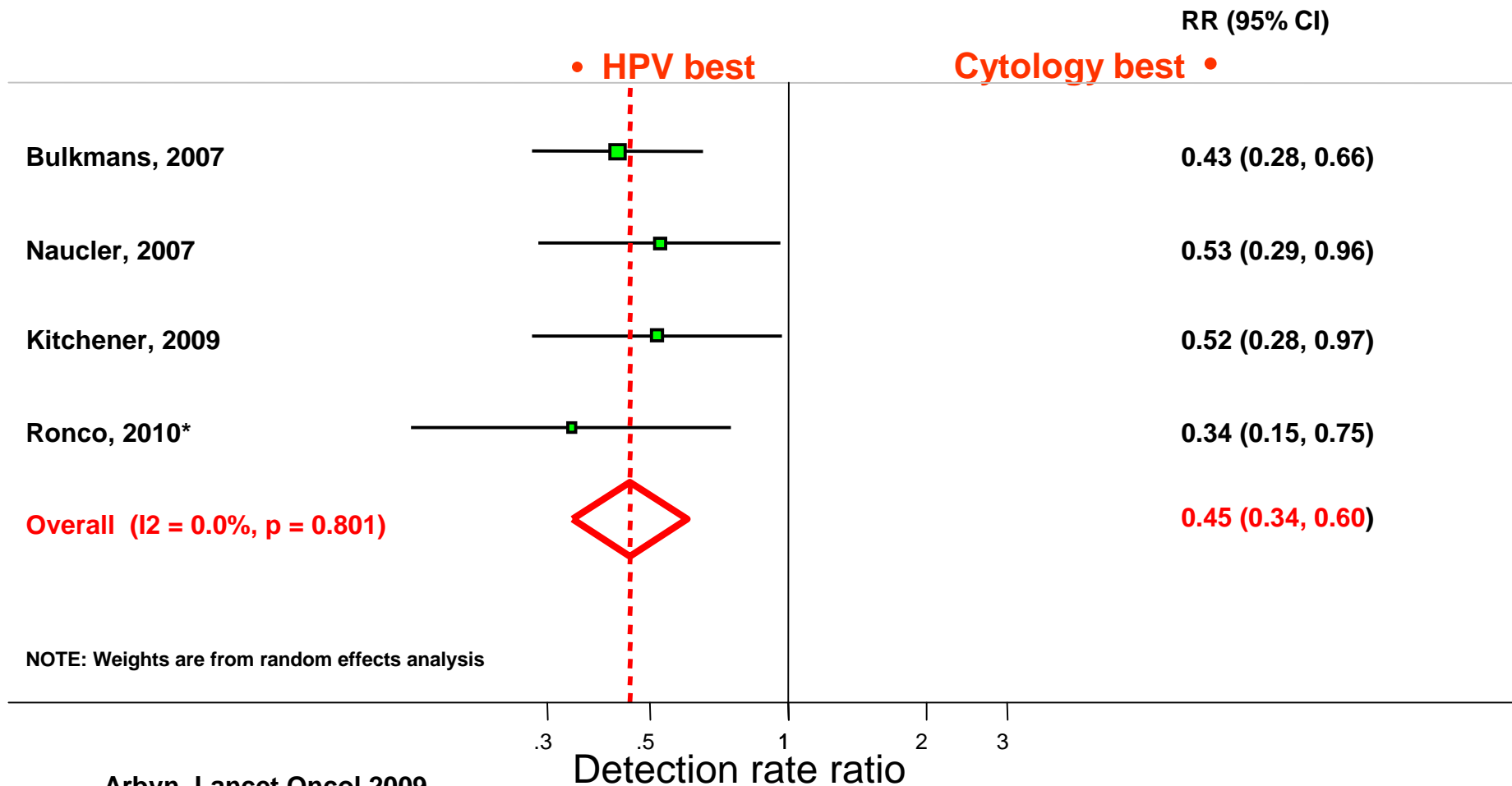
• Cytology best                      HPV best •



# HPV- vs cytology based screening

## CIN3+ in 2<sup>nd</sup> round among in women with negative screen

ID test at baseline



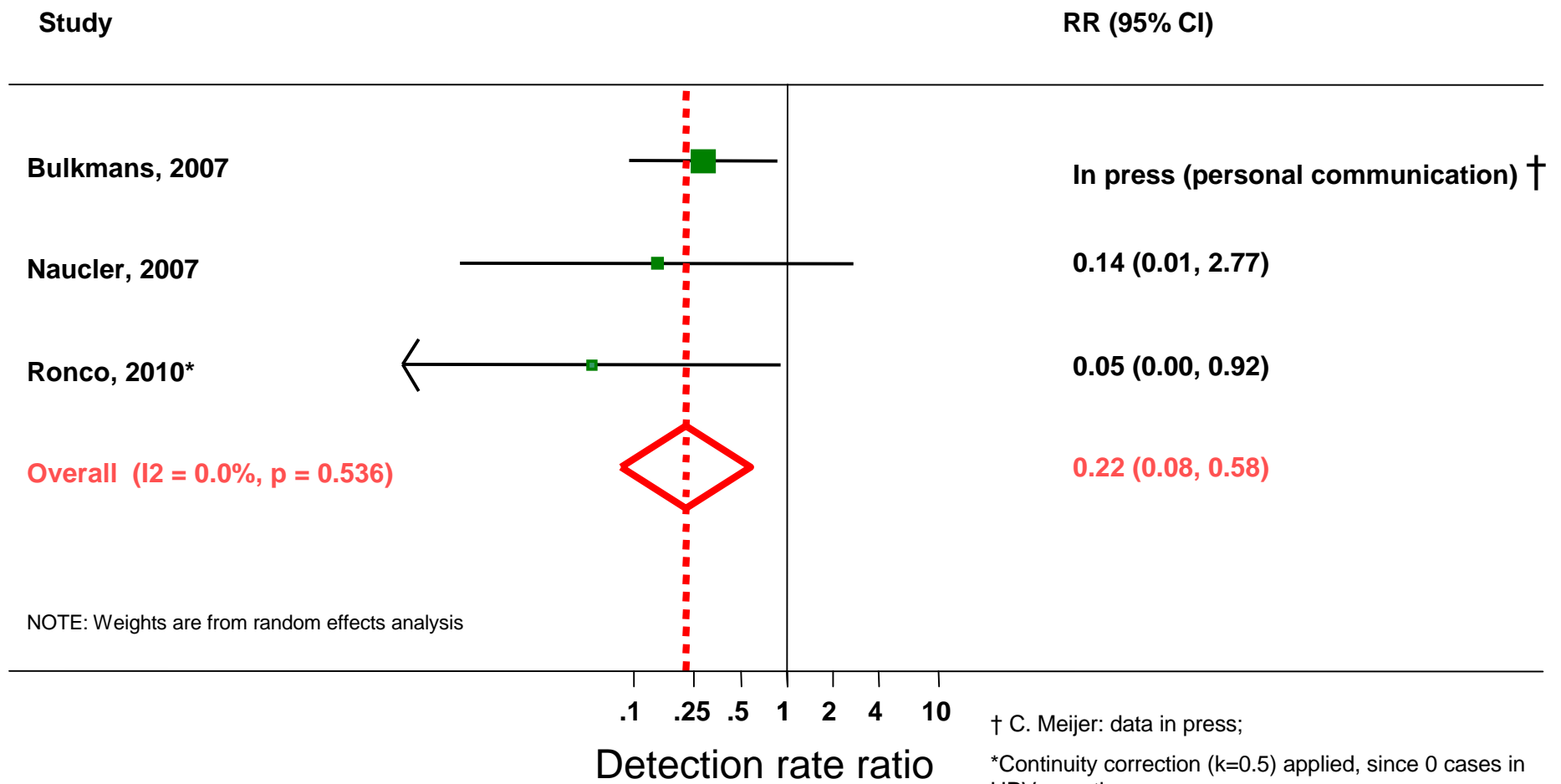
Arbyn, Lancet Oncol 2009

Ronco, Lancet Oncol 2010

\*Age >=35 years



# RCT HPV versus cyto screening (Detection rate ratio of Cancer [2nd round]) among women who tested HPV-negative vs cyto-negative at baseline



† C. Meijer: data in press;

\*Continuity correction (k=0.5) applied, since 0 cases in HPV-negative group

# Sintesi donne 35-60

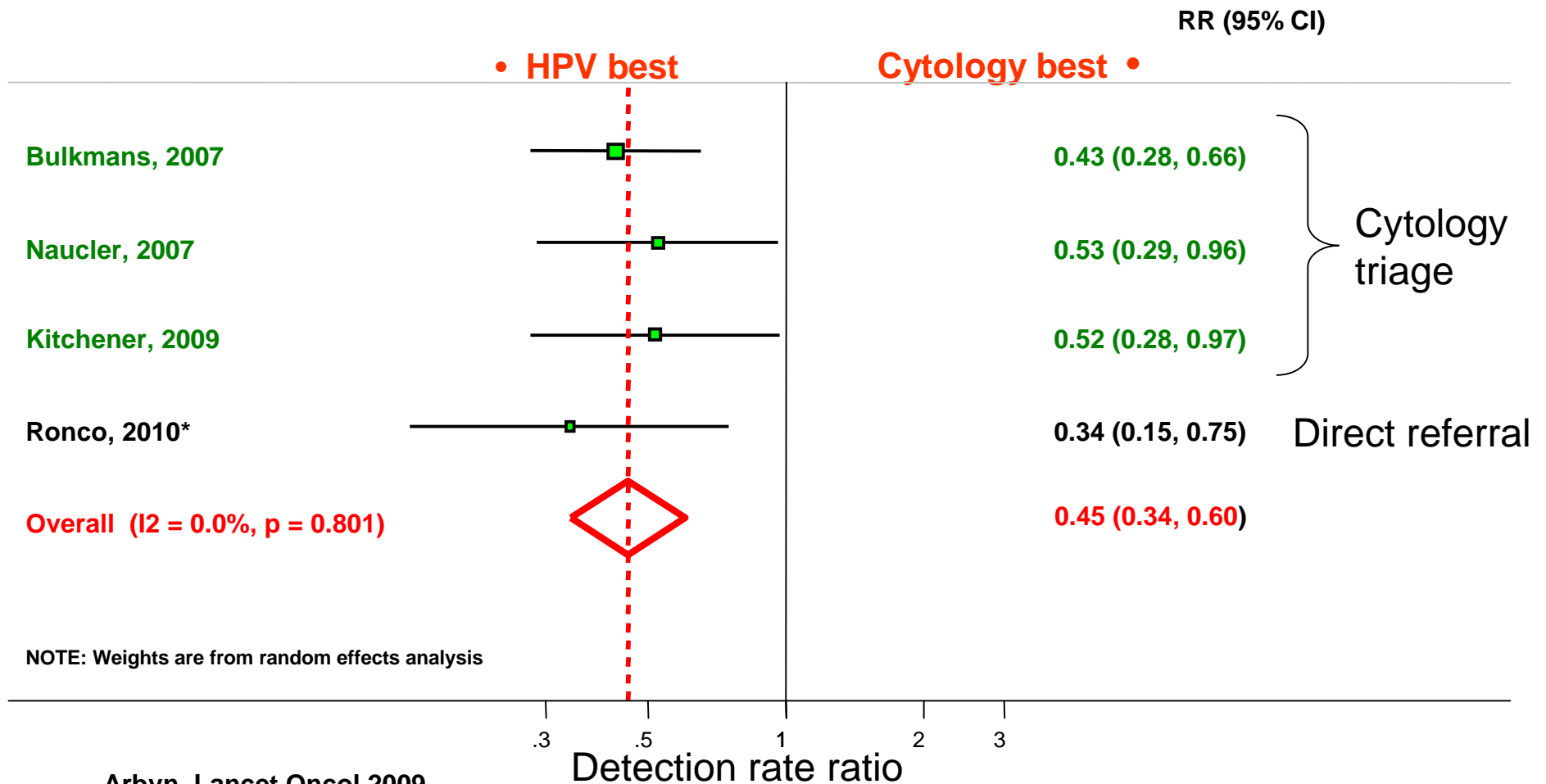
- Nel braccio sperimentale riduzione significativa dei Ca invasivi al round 2 e totali nei due round (prevenuti, non solo diagnosi anticipata)
- Al round 2 nel braccio sperimentale riduzione delle CIN3 e CIN2 del 50% (diagnosi anticipata di lesioni persistenti).
- In trial svedese e olandese no sovradiagnosi
- In NTCC 60% più CIN3 e CIN2 totali trovate nei due round nel braccio sperimentale:
  - Anticipazione diagnostica HPV vs. citologia >3 anni (tutte le donne testate con citologia al round 2)
  - Individuazione di lesioni regressive (a causa dell'invio diretto?)

Perché il triage

# HPV- vs cytology based screening

## CIN3+ in 2<sup>nd</sup> round among in women with negative screen

ID test at baseline



Arbyn, Lancet Oncol 2009

Ronco, Lancet Oncol 2010

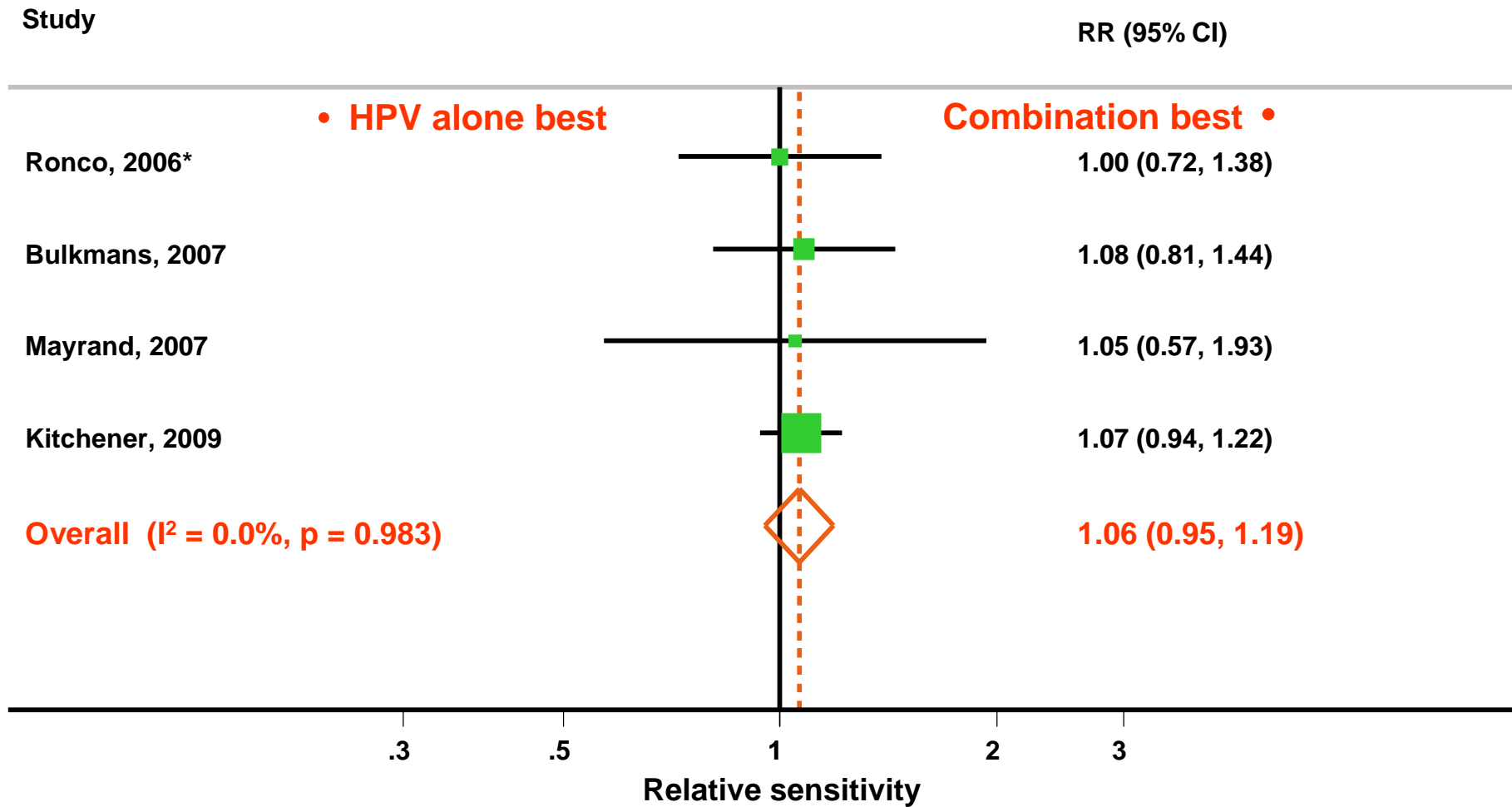
\*Age >=35 years

# Quale strategia?

	Endpoint CIN2+				Endpoint CIN3+			
	Detection rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV %	Relative PPV (95% CI)	Detection rate per 1000	Relative sensitivity (95% CI)	PPV%	Relative PPV (95% CI)
<b>Experimental arm</b>								
Liquid-based cytology $\geq$ ASCUS or HPV $\geq$ 1 pg/mL	4.49	1.47 (1.03 to 2.09)	4.5	0.40 (0.23 to 0.66)	2.33	1.25 (0.78 to 2.01)	2.3	0.34 (0.21 to 0.54)
Liquid-based cytology $\geq$ ASCUS	3.23	1.06 (0.72 to 1.55)	6.5	0.57 (0.39 to 0.82)	1.86	1.00 (0.61 to 1.64)	3.7	0.54 (0.33 to 0.87)
Liquid-based cytology $\geq$ LSIL	2.39	0.78 (0.52 to 1.18)	12.7	1.11 (0.75 to 1.64)	1.50	0.80 (0.48 to 1.36)	7.9	1.14 (0.69 to 1.90)
HPV $\geq$ 1 pg/mL	4.37	1.43 (1.00 to 2.04) <sup>†</sup>	6.6	0.58 (0.33 to 0.98)	2.27	1.22 (0.76 to 1.96)	3.5	0.50 (0.32 to 0.79)
HPV $\geq$ 2 pg/mL	4.25	1.41 (0.98 to 2.01)	8.5	0.75 (0.45 to 1.27)	2.21	1.19 (0.74 to 1.92)	4.4	0.63 (0.40 to 1.00) <sup>‡</sup>
Liquid-based cytology $\geq$ ASCUS and HPV $\geq$ 1 pg/mL	3.11	1.02 (0.69 to 1.50)	18.8	1.66 (1.16 to 2.36)	1.80	0.96 (0.58 to 1.59)	10.9	1.57 (0.97 to 2.54)
<b>Conventional arm</b>								
Conventional cytology $\geq$ ASCUS	3.06	1.00 (referent)	11.4	1.00 (referent)	1.86	1.00 (referent)	6.9	1.00 (referent)
Conventional cytology $\geq$ LSIL	2.52	0.82 (0.69 to 0.95)	21.4	1.88 (1.60 to 2.06)	1.56	0.84 (0.66 to 0.95)	13.3	1.92 (1.53 to 2.13)

# (HPV & cyto) vs HPV alone

## Detection of CIN2+, 1st screening round



Arbyn, Lancet Oncol 2009

\*Age  $\geq 35$  years

# Inviare donne con bassa prevalenza di lesioni aumenta la probabilità di sovra-trattamento

Number of Biopsies and CIN 2 or Worse Diagnoses After Revision, Sensitivity, Specificity, and Probability of Unnecessary Treatment According to the HPV and Cytologic Results Used to Refer Women for Colposcopy

HPV/Cytologic Results	No. of Cases	No. of Cases Reviewed	No. of CIN 2 or Worse After Review	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	Probability of False CIN 2 or Worse Diagnosis, % (95% CI)
No HPV test						
Overall	694	335	122	87.7 (74-88)	97.1 (95-98)	15.0 (8-20)
ASCUS	302	133	29	75.9 (56-90)	97.0 (94-99)	26.7 (12-45)
LSIL+	392	202	93	91.4 (84-97)	97.2 (95-99)	8.6 (4-16)
HPV+						
No test	787	371	122	87.7 (80-93)	96.9 (95-98)	15.7 (10-23)
Overall HPV and cytology	635	331	112	82.3 (74-89)	97.9 (96-99)	10.6 (5-18)
Normal cytology	255	93	20	75.0 (51-91)	99.0 (97-100)	11.8 (1-36)
ASCUS	123	60	23	87.0 (66-97)	99.0 (94-100)	4.8 (0-24)
LSIL+	257	178	69	85.3 (74-93)	95.7 (92-98)	12.1 (5-22)
HPV-						
Overall	319	81	3	66.7 (—)	98.7 (98-100)	66.7 (22-96)
ASCUS	182	43	1	100.0 (—)	99.4 (97-100)	50.0 (—)
LSIL+	137	38	2	50.0 (—)	97.8 (94-100)	80.0 (—)

Per le donne giovani



# NTCC STUDY

## WOMEN AGE 25-34

### DETECTION OF CIN3 or AIS BY STUDY PERIOD

<b>Phase 1</b>				
	<b>Women enrolled (invited to round 2)</b>	<b>screening round1</b>	<b>screening round2</b>	<b>Total over both rounds</b>
<b>HPV group</b>	6602 (5640)	<b>23</b> (0.38%)	<b>8</b> (0.14%)	<b>31</b> (0.52%)
<b>Cytology group</b>	5808 (5721)	<b>24</b> (0.41%)	<b>6</b> (0.10%)	<b>30</b> (0.53%)
<b>RR (95%CI)</b>		0.93 (0.52-1.64)	1.35 (0.47-3.90)	1.00 (0.61-1.65)
<b>Phase 2</b>				
<b>HPV group</b>	6937 (6395)	<b>44</b> (0.63%)	<b>2</b> (0.03%)	<b>46</b> (0.66%)
<b>Cytology group</b>	6788 (6629)	<b>11</b> (0.16%)	<b>10</b> (0.15%)	<b>21</b> (0.31%)
<b>RR (95%CI)</b>		<b>3.91</b> (2.02-7.57)	<b>0.21</b> (0.05-0.96)	<b>2.14</b> (1.28-3.59)
<b>P heterogeneity between phases</b>		<b>0.0009</b>	<b>0.037</b>	<b>0.036</b>

# NTCC STUDY

## WOMEN AGE 25-34

### DETECTION OF CIN2 BY STUDY PERIOD

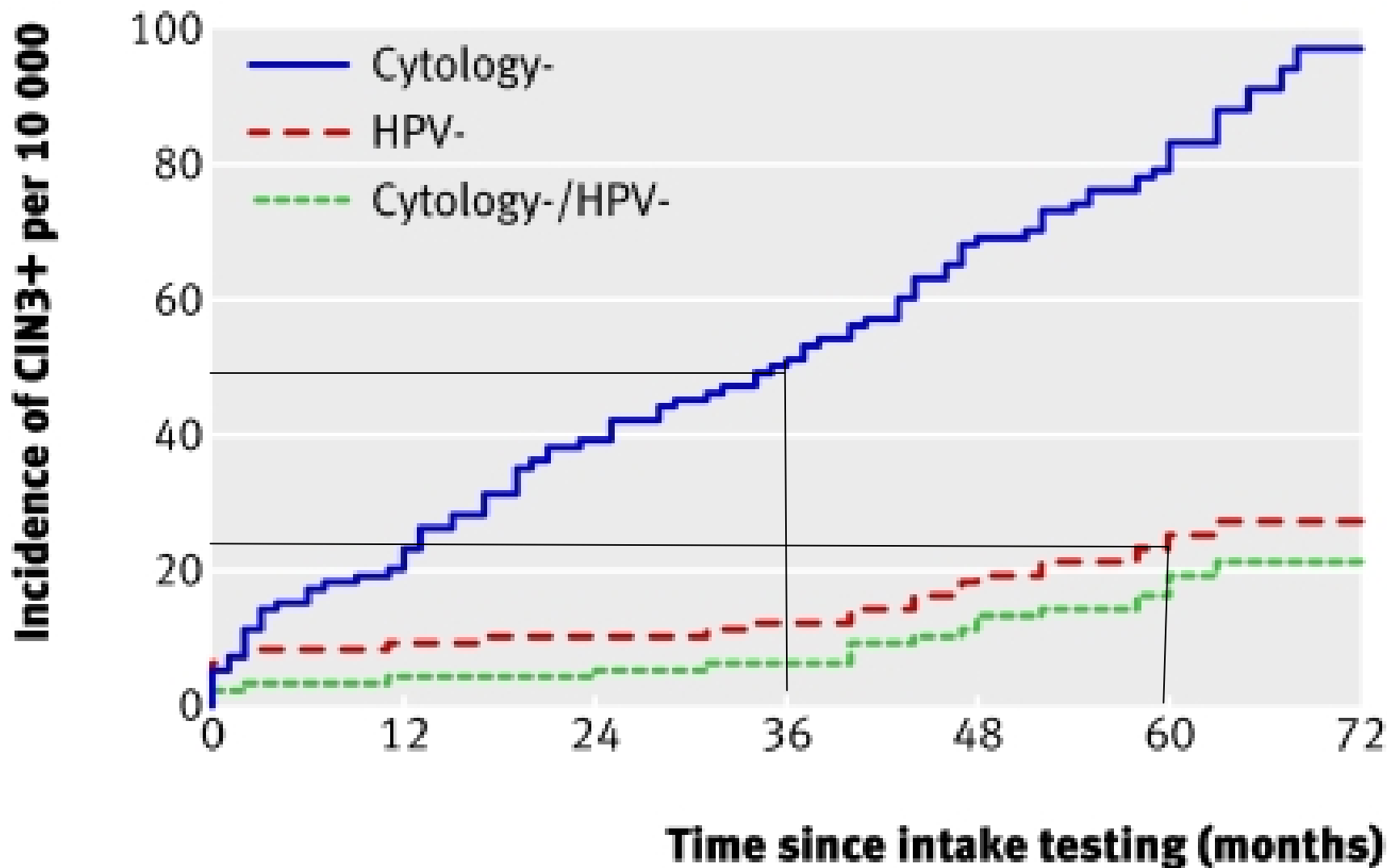
	Women enrolled (invited to round 2)	screening round1 N (%)	screening round2 N (%)	Total over both rounds N (%)
<b>HPV group</b>	12939 (12035)	<b>126</b> (0.97%)	<b>8</b> (0.07%)	<b>134</b> (1.04%)
<b>Cytology group</b>	12596 (12350)	<b>27</b> (0.21%)	<b>15</b> (0.12%)	<b>42</b> (0.33%)
<b><i>RR (95%CI)</i></b>		<b>4.54</b> (3.00-6.88)	<b>0.55</b> (0.23-1.29)	<b>3.11</b> (2.20-4.39)
<b><i>P heterogeneity between phases</i></b>		<b>0.65</b>	<b>0.66</b>	<b>0.60</b>

# Sintesi donne 25-34

- Al **round 2** riduzione delle **CIN3** nel braccio sperimentale solo con invio diretto a colposcopia delle HPV+ (ma forte aumento della DR **totale** nel corso dei due round)
- 45% riduzione delle **CIN2** nel braccio sperimentale al **round 2** con entrambe le strategie
- Forte aumento (3 volte) delle **CIN2 totali** trovati nel corso dei due round nel braccio sperimentale (sopradiagnosi di lesioni regressive)
- **Nelle donne giovani il test HPV induce sovratrattamento anche se seguito da triage citologico**

L'intervallo di screening

Il rischio cumulativo di una CIN3+ nei 5 anni a seguire un test negativo è la metà del rischio cumulativo nei 3 anni a seguire una citologia negativa

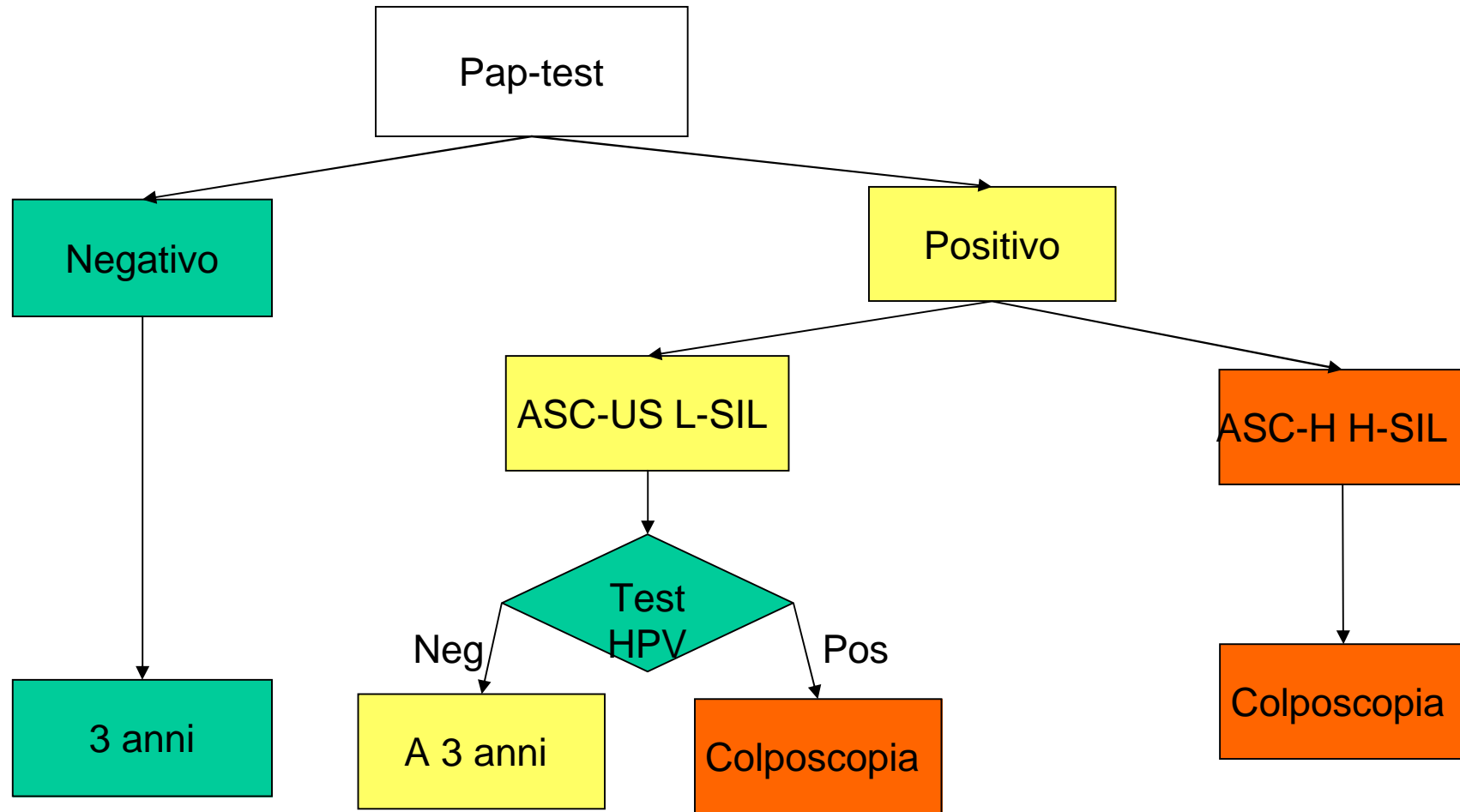


# In sintesi perché intervalli lunghi

- Studio olandese con intervallo 5 anni risultati ottimi su CIN3
- La differenza di performance fra donne giovani <35 e donne >35 è probabilmente da attribuirsi al diverso rapporto fra lesioni recenti e lesioni di lunga persistenza:
- In giovani tante recenti (altamente regressive) poche lesioni che persistono da tanto tempo (con più probabilità di progredire)
- In meno giovani il rapporto si inverte
- **Il rapporto va favore delle lesioni recenti anche in donne >35 con test HPV- recente**

# ALGORITMO SCREENING CERVIC

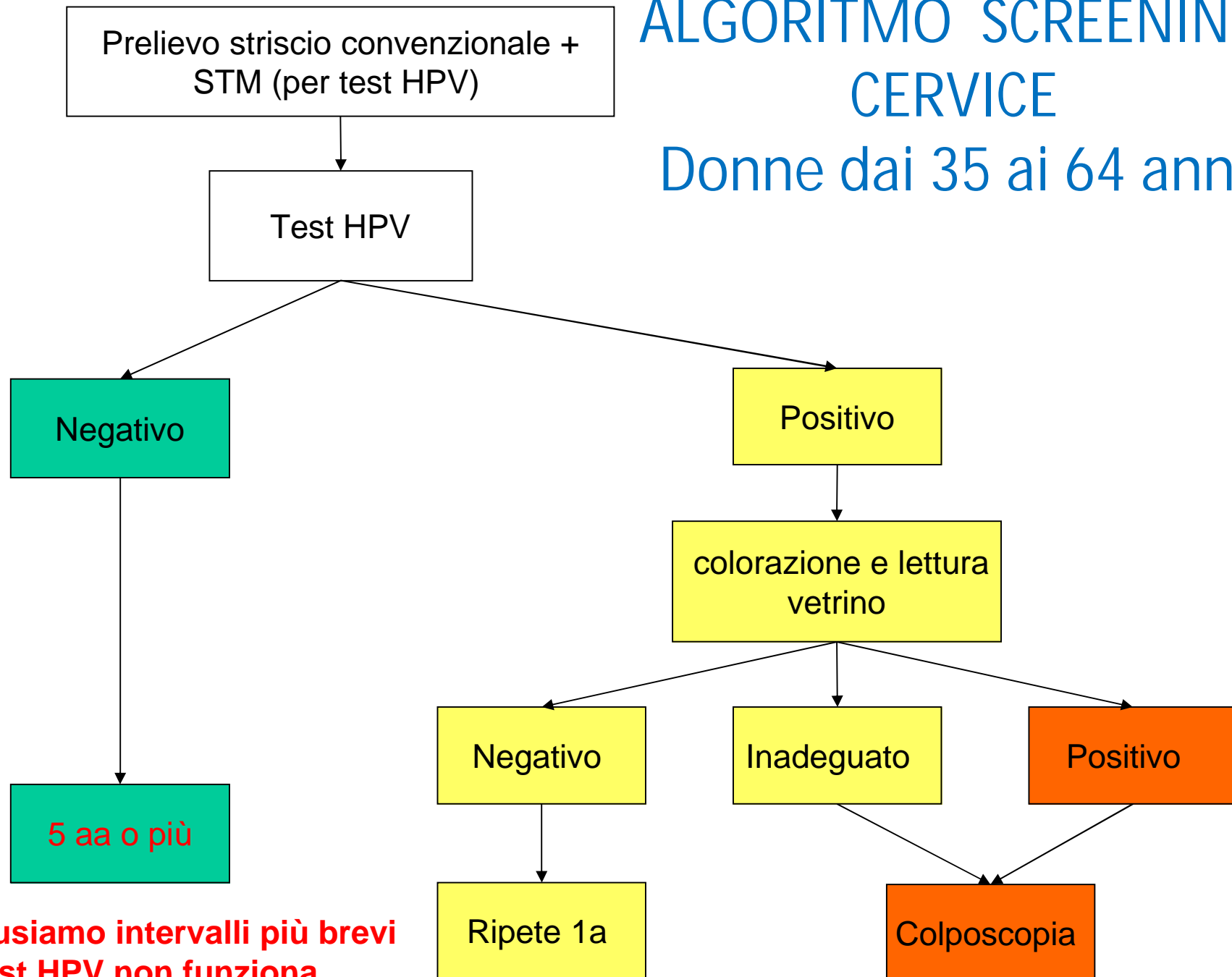
## Donne dai 25 ai 34 anni



**In caso di colpo negativa si passa a follow up con HPV**

# ALGORITMO SCREENING CERVICE

Donne dai 35 ai 64 anni

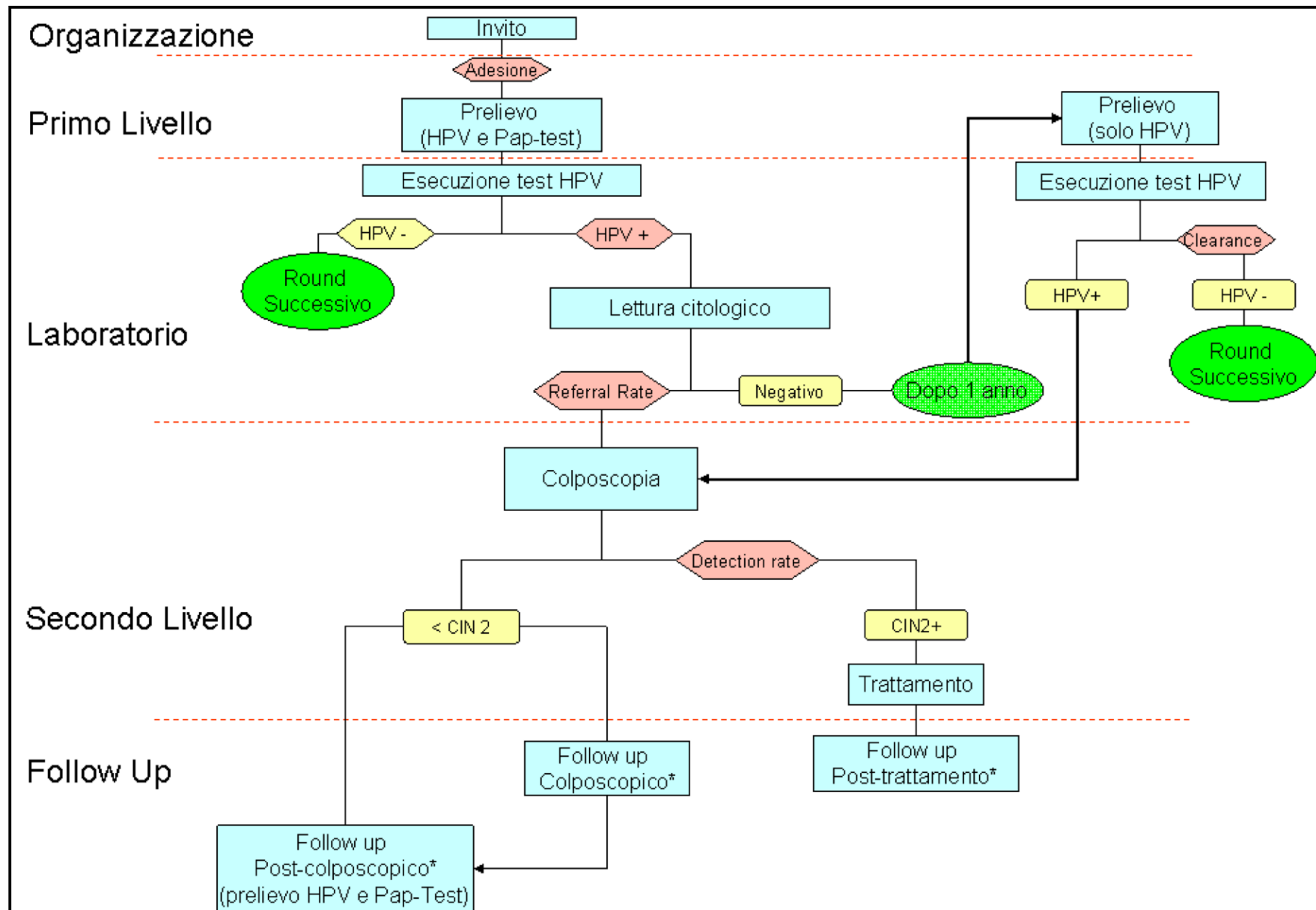


**Se usiamo intervalli più brevi  
il test HPV non funziona**



# Analisi dei costi

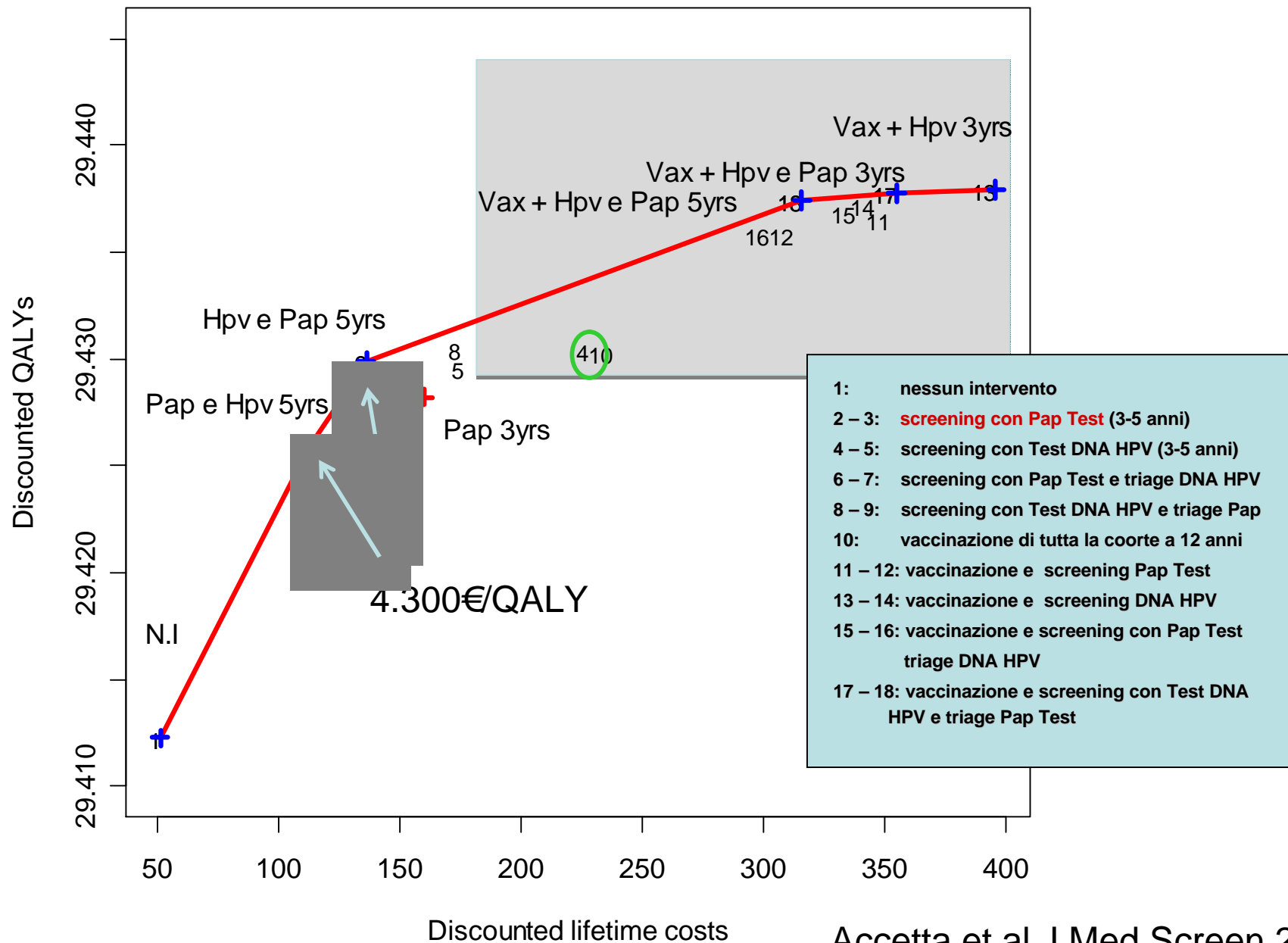
# L'algoritmo di screening con HPV primario



# Modelli di costo efficacia

ID	Preventive strategy	Lifetime cervical cancer risk (%)	Reduction in risk compared to natural history (%)	Deaths due cervical cancer (per 100,000)	Total discounted life expectancy (years)	Total lifetime average cost (€)	Degree of dominance
1	No screening, no vaccine	1.38	-	122	29.41227	51	0
2	Pap test 3	0.65	52.9	62	29.42822	160	0.192
3	Pap test 5	0.77	43.9	69	29.42631	120	0.043
4	HPV DNA test 3	0.61	56.0	53	29.43042	228	0.226
5	HPV DNA test 5	0.64	53.7	55	29.42958	176	0.151
6	Pap test - HPV DNA triage 3	0.70	49.5	62	29.42803	149	0.155
7	Pap test - HPV DNA triage 5	0.79	43.1	70	29.42594	113	0
8	HPV DNA test - Pap test triage 3	0.61	56.0	53	29.43048	175	0.084
9	HPV DNA test - Pap test triage 5	0.62	55.0	54	29.42991	136	0
10	Vaccine at age 11 years	0.63	54.0	55	29.43035	238	0.251
11	+ Pap test 3	0.33	76.0	29	29.43660	352	0.171
12	+Pap test 5	0.38	72.8	33	29.43587	312	0.108
13	+ HPV DNA test 3	0.28	79.7	24	29.43793	396	0
14	+ HPV DNA test 5	0.30	78.4	26	29.43725	346	0.113
15	+ Pap test - HPV DNA triage 3	0.33	76.2	29	29.43689	338	0.115
16	+ Pap test - HPV DNA triage 5	0.37	73.4	32	29.43587	302	0.081
17	+ HPV DNA test - Pap test triage 3	0.28	79.4	24	29.43777	355	0
18	+ HPV DNA test - Pap test triage 5	0.30	78.6	25	29.43743	316	0

# cost-effectiveness frontier



# Risultati dagli studi pilota: quanto dovrebbe costare il test HPV?

		Screening strategies		
		Pap test	HPV test	HPV test
<b>COSTS</b>				
(a)	Invitation <sup>^</sup>	317,700	300,000	300,000.
(b)	Cervical sampling <sup>§</sup>	393,900	405,000	405,000
(c)	Laboratory analyses <sup>§</sup>	997,841	1,041,758	1,481,758
(d)=(a)+(b)+(c)	1st level strategy	1,709,442	1,746,758	2,186,758
(e)	2nd level strategy <sup>*</sup>	101,930	156,619	166,194
(f)=(a)+(d)+(e)	Total screening	2,129,071	2,203,377	2,652,952
(g)	Overhead costs <sup>**</sup>	425,814	440,675	530,590
(h)=(f)+(g)	Total costs	2,554,885	2,644,052	3,183,542
<b>OUTCOMES</b>				
(i)	Detected CIN2+	270	335	335
(l)=(h)/total tests	Cost/screened woman <sup>#</sup>	26.	6.4	31.8
(m)=(h)/(i)	Cost/ detected lesion	9,46.	499	

**Table 4** Univariate sensitivity analysis: cost of the HPV test (in €) at which it is equivalent to conventional Pap test per screened woman and lesion found

	HPV test cost for equivalence			
	Per woman screened		Per lesion found	
	Lower	Upper	Lower	Upper
Pap test costs	6.2	9.9	10.3	15.0
HPV human costs	8.5	7.2	13.2	11.7
Colposcopy costs	8.3	8.0	12.5	12.7
Unsatisfactory rate	8.0	9.2	12.4	13.2
Compliance to repeat cytology	8.0	8.5	12.4	12.8
Referral to colposcopy	–	8.8	–	13.0
HPV-positive rate	–	7.4	–	11.7
Referral to colpo HPV positive	–	8.1	–	12.4
Referral to colposcopy one-year follow-up	8.4	–	12.8	–
DR base line	8.3	8.3	13.5	11.7
DR HPV follow-up	8.3	–	11.7	–
Compliance to colposcopy	8.4	–	13.2	–
Compliance to colposcopy one-year follow-up	–	8.3	–	14.7
Compliance to one-year follow-up	8.7	8.2	10.9	13.4

HPV, human papillomavirus; DR, detection rate

Values for lower and upper variations of the parameters are reported in Table 1

Quanto  
dovrebbe  
costare il test  
HPV?  
Analisi  
sensibilità

# Risultati dagli studi pilota: variabilità dei costi

	<b>Catania</b>	<b>ISPO</b>	<b>ULSS 17 Este</b>	<b>Roma G</b>	<b>Val Camonica</b>
Compliance allo screening (%)	30	70	50	30	70
<b>Scenario PAP TEST</b>					
Costi in EURO 2009					
Invito	1.55	3.27	1.18	3.60	5.40
Pap Test	29.34	24.00	15.99	16.64	36.60
Colposcopia	88.02	73.00	192.22	66.00	84.97
<b>Scenario Test HPV</b>					
Costi in EURO 2009					
Invito	1.55	3.27	1.18	3.60	5.40
Test HPV	32.64*	32.64*	27.76	18.60	32.64*
Colposcopia	88.02	73.00	192.22	66.00	84.97
<b>Scenario PAP TEST + triage con Test HPV</b>					
Costi in EURO 2009					
Invito	1.55	3.27	1.18	3.60	5.40
Pap Test (test di screening)	29.34	24.00	15.99	16.64	36.60
Test HPV (test di triage)	32.64*	32.64*	27.76	18.60	32.64*
Colposcopia	88.02	73.00	192.22	66.00	84.97
<b>Scenario Test HPV + triage con PAP Test</b>					
Costi in EURO 2009					
Invito	1.55	3.27	1.18	3.60	5.40
Test HPV (test di screening)	32.64*	32.64*	27.76	18.60	32.64*
Pap Test (test di triage)	29.34	24.00	15.99	26.62	36.60
Colposcopia	88.02	73.00	192.22	66.00	84.97
Specificità Pap Test (test di triage)	95%*	95%*	51%	72%	95%*
Trattamento di CIN2	3 954.19*				
Trattamento di cancro localizzato o regionale	12287.42*				
Trattamento di cancro a distanza (annuo)	12465.34*				
Malattia terminale	12465.34*				

\* I parametri asteriscati e tutti i parametri non specificati sono stati posti uguali ai valori utilizzati nell'articolo J Medical Screening 2010; 17: 181-189.

# Risultati dagli studi pilota: quale strategia?

Centro	id	Strategia preventiva	Frequenza dello Screening (anni)	Aspettativa di vita totale scontata (anni)	Costi totali medi nella vita (EURO 2009)	ICER
	<b>1</b>	<b>No screening</b>		<b>29.41227</b>	<b>54.37</b>	<b>-</b>
<b>Catania</b>	<b>10</b>	Pap test e switch a HPV DNA test con Pap test	3 (<=35 anni), 5 (>35 anni)	29.42218	92.82	3879
	<b>8</b>	HPV DNA test con Pap test	3	29.42508	115.53	7851
	<b>4</b>	HPV DNA test	3	29.42509	126.13	660392
<b>Ispo</b>	<b>7</b>	Pap test con HPV DNA test	5	29.42685	110.90	3879
	<b>10</b>	Pap test e switch a HPV DNA test con Pap test	3 (<=35 anni), 5 (>35 anni)	29.43017	125.54	4396
	<b>9</b>	HPV DNA test con Pap test	5	29.43091	146.35	28282
	<b>4</b>	HPV DNA test	3	29.43161	206.95	87062
<b>ULSS 17 Este</b>	<b>7</b>	Pap test con HPV DNA test	5	29.42386	87.61	2867
	<b>9</b>	HPV DNA test con Pap test	5	29.42764	119.67	8498
	<b>8</b>	HPV DNA test con Pap test	3	29.42861	144.90	25854
	<b>4</b>	HPV DNA test	3	29.43000	208.30	45612
<b>Roma G</b>	<b>10</b>	Pap test e switch a HPV DNA test con Pap test	3 (<=35 anni), 5 (>35 anni)	29.42262	88.52	3301
	<b>9</b>	HPV DNA test con Pap test	5	29.42313	90.97	4775
	<b>8</b>	HPV DNA test con Pap test	3	29.42496	103.93	7091
<b>Val Camonica</b>	<b>10</b>	Pap test e switch a HPV DNA test con Pap test	3 (<=35 anni), 5 (>35 anni)	29.42977	145.77	5224
	<b>9</b>	HPV DNA test con Pap test	5	29.43114	160.21	10503
	<b>8</b>	HPV DNA test con Pap test	3	29.43196	204.70	54629

Nota. L'ICER è stato calcolato solo per le strategie non dominate. La strategia di nessun intervento è comune a tutte le ASL.



## Costo dello screening HPV: primo round

Tab. 3.12- Costo dello screening con test HPV al primo round.

	Parametro		N	Costo per donna screenata	Costo totale
Invito			222,222	€ 3.00	€ 666,666.67
Prelievo HPV e Pap-test	Adesione	<b>45%</b>	100,000	€ 8.44	€ 844,000.00
Test HPV		100%	100,000	€ 14.57	€ 1,457,000.00
Lettura Citologico di triage	HPV+	<b>6%</b>	6,000	€ 16.00	€ 96,000.00
Donne inviate immediatamente in colposcopia	RR	<b>30%</b>	1,800		
Ripetizione HPV a 1 anno			4,200	€ 23.01	€ 96,642.00
Donne in colposcopia per doppio HPV positivo	1-clearance	<b>40%</b>	1,680		
Totale donne inviate in colposcopia (immediata e a 1 anno)			3,480		
Totale colposcopie effettuate (immediate, a 1 anno e FU)		<b>2,40</b>	8,352	€ 95.00	€ 793,440.00
FU post-colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate immediatamente in colposcopia		<b>2,10</b>	3,780	€ 35.00	€ 132,300.00
FU post-colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate in colposcopia a 1 anno		<b>2,70</b>	4,536	€ 35.00	€ 158,760.00
<b>TOTALE</b>				<b>€ 42.45</b>	<b>€ 4,244,808.67</b>
<i>Trattamenti</i>	<i>Detection rate</i>	<b>0,60%</b>	600	€ 1,785.00	€ 1,071,000.00
<i>TOTALE con Trattamenti</i>				<b>€ 53.16</b>	<b>€ 5,315,808.67</b>
NB Le celle evidenziate contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.1.					

## Costo dello screening HPV: round successivi al primo

Tab. 3.13- Costo dello screening con HPV in round successivi al primo.

	Parametro		N	Costo per donna screenata	Costo totale
Invito			222,222	€ 3.00	€ 666,666.67
Prelievo HPV e Pap-test	Adesione	45%	100,000	€ 8.44	€ 844,000.00
Test HPV		100%	100,000	€ 14.57	€ 1,457,000.00
Lettura Citologico di triage	HPV+	5%	5,000	€ 16.00	€ 80,000.00
Donne inviate immediatamente in colposcopia	RR	30%	1,500		
Ripetizione HPV a 1 anno			3,500	€ 23.01	€ 80,535.00
Donne in colposcopia per doppio HPV positivo	1-clearance	40%	1,400		
Totale donne inviate in colposcopia (immediata e a 1 anno)			2,900		
Totale colposcopie effettuate (immediate, a 1 anno e FU)		2,40	6,960	€ 95.00	€ 661,200.00
FU post-colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate immediatamente in colposcopia		2,10	3,150	€ 35.00	€ 110,250.00
FU post-colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate in colposcopia a 1 anno		2,70	3,780	€ 35.00	€ 132,300.00
<b>TOTALE</b>				<b>€ 40.32</b>	<b>€ 4,031,951.67</b>
<i>Trattamenti</i>	<i>Detection rate</i>	0,40%	400	€ 1,785.00	€ 714,000.00
<b>TOTALE con Trattamenti</b>				<b>€ 47.46</b>	<b>€ 4,745,951.67</b>
NB Le celle evidenziate contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.1.					

## Costo dello screening Pap-test

**Tab. 3.14- Costo dello screening con Pap-test in un qualsiasi round.**

	Parametro		N	Costo per donna screenata	Costo totale
Invito			222,222	€ 3.00	€ 666,666.67
	Adesione	45%	100,000		
Prelievo (con ripetizioni)	1+ripetizioni	103,6%	103,600	€ 6.84	€ 708,624.00
Lettura Citologico	1+ripetizioni	103,6%	103,600	€ 12.15	€ 1,258,740.00
Donne inviate in colposcopia	RR	3,3%	3,300		
Totale colposcopie (immediate e FU)		2,2	7,260	€ 95.00	€ 689,700.00
<b>TOTALE</b>				<b>€ 33.24</b>	<b>€ 3,323,730.67</b>
<i>Trattamenti</i>	<i>Detection rate</i>	0,29%	290	€ 1,785.00	€ 517,650.00
<b>TOTALE con Trattamenti</b>				<b>€ 38.41</b>	<b>€ 3,841,380.67</b>
NB Le celle evidenziate contengono i valori di riferimento riportati nella tabella 3.2.					

# Costo dello screening HPV e Pap-test: assunti analisi sensibilità

**Tab. 3.17- Costo per donna screenata dello screening con il test HPV (trattamenti inclusi). - Analisi di sensibilità.**

	Costo Round 1		Costo Round successivi		Costo dello Screening tra 34 e 64 anni	
	Riferimento: € 53.16		Riferimento: € 47.46		Riferimento: € 337.92	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Adesione	€ 50.02	€ 61.49	€ 44.32	€ 55.79	€ 315.95	€ 396.25
Costo test HPV	€ 50.48	€ 54.42	€ 44.80	€ 48.71	€ 319.28	€ 346.69
% HPV positive round 1	€ 51.03	€ 55.29			€ 335.79	€ 340.04
Costo lettura citologia per le donne HPV+	€ 53.07	€ 53.40	€ 47.38	€ 47.66	€ 337.38	€ 339.36
Invio immediato in colposcopia	€ 52.71	€ 54.95	€ 47.09	€ 48.95	€ 335.22	€ 348.68
Clearance HPV a 1 anno nelle donne HPV+ con citologia normale	€ 51.80	€ 54.51	€ 46.33	€ 48.59	€ 329.79	€ 346.04
N colposcopie per donna HPV+ inviata in colposcopia	€ 50.51	€ 54.81	€ 45.26	€ 48.84	€ 322.05	€ 347.83
N esami (citologia+HPV) in FU post colposcopico		€ 54.38		€ 48.47		€ 345.22
Detection rate round 1	€ 48.70	€ 60.30			€ 333.45	€ 345.06
Detection rate round 2+			€ 44.78	€ 51.03	€ 321.85	€ 359.34
% HPV positive round successivi			€ 45.33	€ 49.59	€ 325.14	€ 350.69
<b>Scenario limite</b>	<b>€ 37.30</b>	<b>€ 79.85</b>	<b>€ 34.10</b>	<b>€ 69.45</b>	<b>€ 241.89</b>	<b>€ 496.55</b>
<b>Scenario limite con adesione al 45%</b>	<b>€ 40.44</b>	<b>€ 71.51</b>	<b>€ 37.24</b>	<b>€ 61.12</b>	<b>€ 263.85</b>	<b>€ 438.22</b>

NB Le celle vuote corrispondono a casi in cui non c'è differenza tra il valore limite e quello di riferimento.

# Costo dello screening HPV e Pap-test: 12 euro per determinazione

Tab. 3.20- Costo totale dello screening tra 34 e 64 anni. - Confronto tra test HPV e citologico per livello nello scenario di riferimento, minimo e massimo.

	HPV		Citologico	
	Riferimento		Riferimento	
	Min	MAX	Min	MAX
Organizzazione	€ 46.67		€ 73.33	
	€ 24.71	€ 105.00	€ 38.82	€ 165,00
Prelievo	€ 61.21		€ 77,95	
	€ 60.92	€ 60.89	€ 76,14	€ 84,34
Laboratorio	€ 111.42		€ 138.46	
	€ 90.82	€ 122.45	€ 122.45	€ 191.13
Colposcopia	€ 65.07		€ 75.87	
	€ 32.43	€ 126.10	€ 13.59	€ 114.95
<b>TOTALE</b>	<b>€ 284.37</b>		<b>€ 365.61</b>	
	€ 208.87	€ 414.44	€ 251.00	€ 555,42
<i>Trattamenti</i>	€ 53.55		€ 56.94	
	€ 33.02	€ 82.11	€ 7.85	€ 111.92
<b>TOTALE con Trattamenti</b>	<b>€ 337.92</b>		<b>€ 422.55</b>	
	€ 241.89	€ 496.55	€ 258.86	€ 667,34

# Costo dello screening HPV e Pap-test: 6 euro per determinazione

<b>Costo dello screening (trattamento incluso)</b>		
	<b>HPV (costo Kit 6€)</b>	<b>Citologico</b>
Costo primo round	46.31 €	38.41 €
Costo round successivi	40.66 €	
Costo totale dello screening (34-64 anni)	290.27 € (intervalli 5aa)	422.55 € (intervalli 3aa)

# Conclusioni: HTA report italiano

Esiste una chiara evidenza scientifica che uno screening con **test clinicamente validati** per il DNA di HPV oncogeni come test di screening primario e **con un protocollo appropriato**, è più efficace dello screening basato sulla citologia nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero e si accompagna ad un aumento di effetti indesiderati che, qualora presente, è comunque limitato (...)

# Conclusioni: HTA report italiano

Protocollo:

- No invio diretto in colposcopia, ma **triage**. Il metodo attualmente raccomandabile è la **citologia**.
- Se la citologia è anormale invio in colposcopia. Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a un anno. Se tale test è ancora positivo colposcopia, se è negativo nuovo round di screening.
- L'intervallo di screening dopo un test HPV primario negativo deve essere di **almeno 5 anni**.
- Lo screening basato sul test HPV non deve iniziare prima dei 30/35 anni di età.
- Devono essere utilizzati test per il DNA di HPV oncogeni validati quanto a sensibilità e specificità per lesioni di alto grado, secondo quanto riportato nelle linee guida europee.
- Non esistono prove che il doppio test (citologia + HPV) sia più protettivo del solo test HPV (...). La strategia con doppio test determina un sostanziale incremento dell'invio in colposcopia e minore VPP. **Si raccomanda di non aggiungere la citologia in parallelo.**



# Conclusioni: HTA report italiano

## Costo e valutazione economica

Si stima che, nell'attuale situazione italiana **utilizzando il protocollo sopra descritto**, i **costi** complessivi dello screening basato sul test HPV siano **inferiori** a quelli di uno screening citologico convenzionale con gli attuali intervalli, anche se il costo per singolo round di screening è superiore.

# Conclusioni: HTA report italiano

## Aspetti organizzativi

Sia la lettura dei **test citologici** che l'esecuzione del **test HPV** richiedono, per motivi di **qualità** e di **costo**, la **centralizzazione** di queste attività. Questo requisito è particolarmente accentuato, in termini di costi, per ciò che riguarda l'esecuzione del test HPV. Si raccomanda pertanto l'esecuzione del test HPV in un **numero limitato di laboratori** di riferimento di grandi dimensioni, anche a scopo di monitoraggio e valutazione dell'attività spontanea.

Lo screening con il test HPV implica **problemi organizzativi** legati alla necessità di **triage**, alla **complessità dei protocolli** ed alla **riconversione** delle attività di lettura della **citologia**.

# Conclusioni: HTA report italiano

## Impatto sociale, etico e legale

La **comunicazione dell'esito** del test HPV alle donne, in particolare se **positive**, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi sia che la donna ricorra a **modalità inappropriate di gestione** sia di **perdita al follow-up**.

Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla **formazione** sia degli **operatori sanitari interni** all'organizzazione del programma, sia delle **componenti esterne**, in particolare ginecologi privati e medici di medicina generale.

# Conclusioni: Indicazioni all'HPV come test primario di screening

- Tempestività: non prima delle LLGG EU, ma non dopo che la diffusione sia già avvenuta
- I risultati di efficacia sono solidi e consistenti
- Costo efficacia HPV test ICER  $\leq$  Pap
- L'impatto organizzativo farà la differenza nei diversi contesti