

Giornata di presentazione dei risultati  
dello screening cervicocarcinoma Emilia-Romagna,  
Bologna, 25 Marzo 2013

# Il report HTA Italiano sull'HPV come test primario di screening.

Antonio Federici  
Paolo Giorgi Rossi

Servizio Interaziendale di Epidemiologia, AUSL Reggio Emilia

# Definizione di screening

Screening in medicine is used:

- In clinical setting, a “set of screening tests” may be performed to a symptomatic patient to exclude or confirm diagnosis
- A toxicologic screening is a set of tests on environmental or clinical samples to identify a wide range of toxic substances
- Molecular screening is a phase in the selection of active molecules in pharmacology
- A surveillance screening is the testing of a sample of the population to survey the prevalence of a disease or an exposure, without any aim of prevention
- Finally, the only concept we are interested in, the screening as a preventive medicine intervention aimed at early diagnosis and improvement of prognosis.

# Definizioni di screening

Two main streams of thinking the public health intervention may be identified in this field:

1. Screening is a **program** based on the **active contact** of the target population **by the health service** itself, (mostly European);

2. Screening is an **individual** choice after a physician recommendation **to make a test** aimed at early diagnosis (mostly US).

# Definizioni di screening

1. “the screening programme is an organised public health intervention in which the health system actively contacts all the at risk population (target). The target subjects voluntarily participate. The health system takes care of the individuals in all the phases of testing, assessment and treatment and assures the disease management. All the process is monitored and the quality of the program is systematically promoted and evaluated” (Sackett)

2. “screening for a given disease is testing an asymptomatic population to classify individuals who are probably affected and individuals who probably are not affected by the disease” (Morrison)

# Cosa si valuta di uno screening

- Un nuovo screening (prostata)
- Una nuova modalità di effettuare uno screening già esistente (test HPV per lo screening della cervice uterina)
- Cambiamenti nella popolazione target (estensione alle 45-49enni dello screening mammografico)
- Cambiamenti nella tecnologia (mammografia digitale)
- Cambiamenti organizzativi (invio postale del FOBT, uso dei MMG o delle farmacia nella distribuzione dei test)
- Inserimento di nuove tecnologie nel trattamento o negli approfondimenti (nuove tecniche di biopsia nella mammella, trattamenti meno invasivi per la prostata)

# HTA and screening: le peculiarità (1)

- Lo screening è un processo complesso e multidisciplinare, la sua valutazione richiede expertises molto varie
- Come tutte le iniziative di prevenzione, si rivolge a persone sane, questo richiede studi molto ampi e con lag time molto lunghi

## HTA and screening: le peculiarità (2)

- In genere quando valutiamo uno screening la componente tecnologica (il test) non è una novità, ma è il contesto e l'obiettivo con cui lo si vuole applicare che cambiano
- Dunque si deve valutare contemporaneamente le caratteristiche del test e del percorso in cui lo si vuole inserire
- Per valutare una tecnologia di screening, abbiamo bisogno di conoscere il percorso in cui si può inserire: linee guida

# HTA and screening: le peculiarità (3)

- Le componenti organizzative possono fare la differenza anche in termini di efficacia (effectiveness)
- Le componenti etiche, legali e sociali sono molto più complesse rispetto ad altre tecnologie:
  - È il servizio sanitario che inizia l'intervento e chiama persone sane promettendogli di stare meglio
  - Le modalità di accesso possono creare o sanare diseguaglianze
- Individuare gli stakeholder è difficile:
  - i gruppi di pazienti hanno una visione spesso molto distorta dei rischi benefici
  - Associazioni di consumatori non sempre sono preparate per interagire nel processo di HTA
  - Istituzioni (chi dovrebbe organizzare i programmi, gli enti locali etc.) non rispondono

# HTA report italiano: Luglio 2012.

[www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

Inferenze, via Ricciarelli 29, 20148 Milano. Poste Italiane spa - Sped. in abb. post. DI. 353/2009 convertito in legge 27.02.04 n.46 - art.1, com.1, DCB Milano - Una copia 13,50 euro ISSN 1120-9763 maggio-agosto 2012

supplemento 1 **3/4** anno 36  
numero maggio  
agosto  
2012

# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia



**CON IL CONTRIBUTO DI:**  
Guglielmo Ronco, Gabriele Accetta,  
Claudio Angeloni, Marc Arbyn,  
Luisa Barzon, Annibale Biggeri,  
Maria Calvia, Ettore Capoluongo,  
Francesca Carozzi, Carla Cogo,  
Massimo Confortini, Jack Cuzick,  
Antonio Federici, Antonio Frega,  
Bruno Ghiringhello, Anna Gilio Tos,  
Livia Giordano, Patrizia Maloli,  
Chris JLM Meijer, Carlo Naldoni,  
Franco Napolitano, Davide Perego,  
Vicki Rabino, Raffaella Ribaldone,  
Anna Sapino, Nereo Segnan,  
Mario Sideri, Peter JF Snijders,  
Carlo Sotis, Nicola Surico,  
Marco Zappa, Manuel Zorzi,  
Paolo Giorgi Rossi

agenas AGENZIA NAZIONALE PER  
SERVIZI SANITARI REGIONALI

REGIONE  
LAZIO

LAZIOSAIPA  
AGENZIA DI SANITA' PUBBLICA

OSSEVVATORIO  
NAZIONALE  
SCREENING

CPO  
Centri di Ricerca per l'Epidemiologia  
e la Prevenzione Oncologica di Firenze

## HTA REPORT

### HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

### RICERCA DEL DNA DI PAPPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

### HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

EDIZIONE inferenze

# Il contesto: la committenza

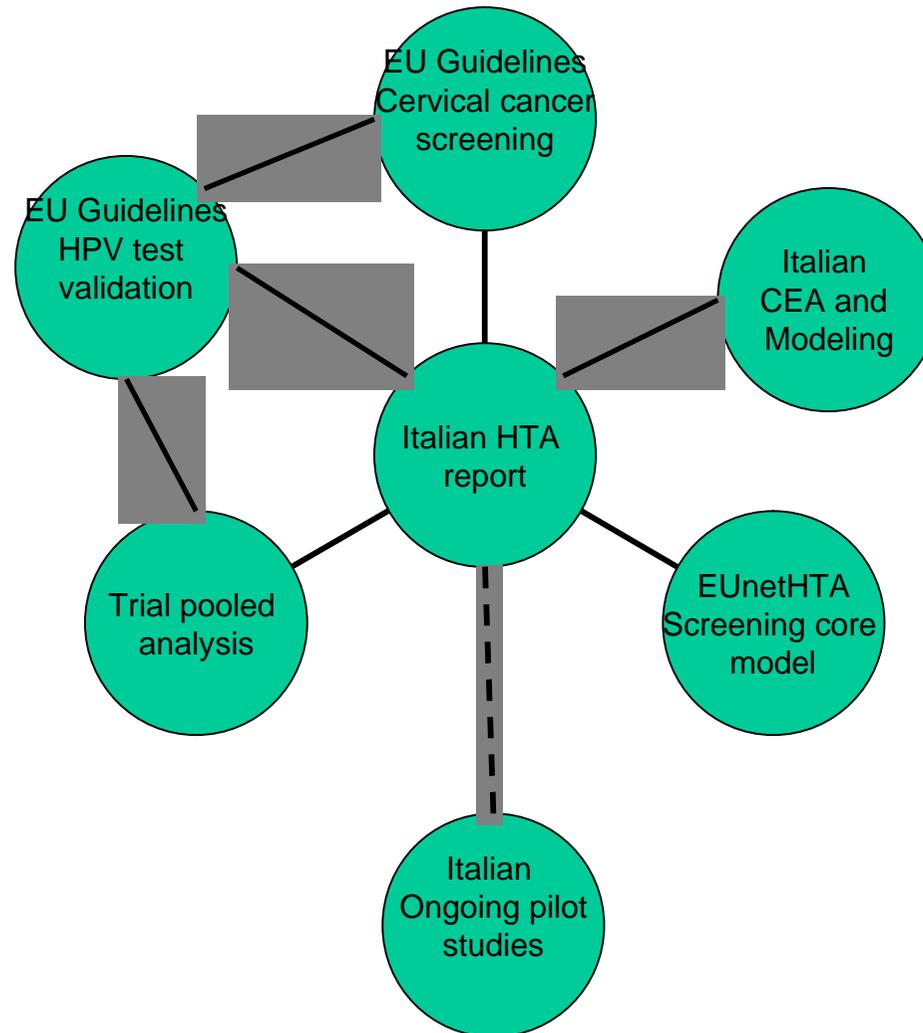
- L'European Commission ha commissionato un aggiornamento delle LLGG sullo screening cervicale in cui venga preso in considerazione l'HPV
- Il ministero della Salute ha finanziato un progetto per la valutazione HTA del test HPV e, in parallelo:
  - Il follow up del trial NTCC
  - Una valutazione economica indipendente
  - Pilot projects on the implementation of HPV based screening.

# Il contesto: la comittenza

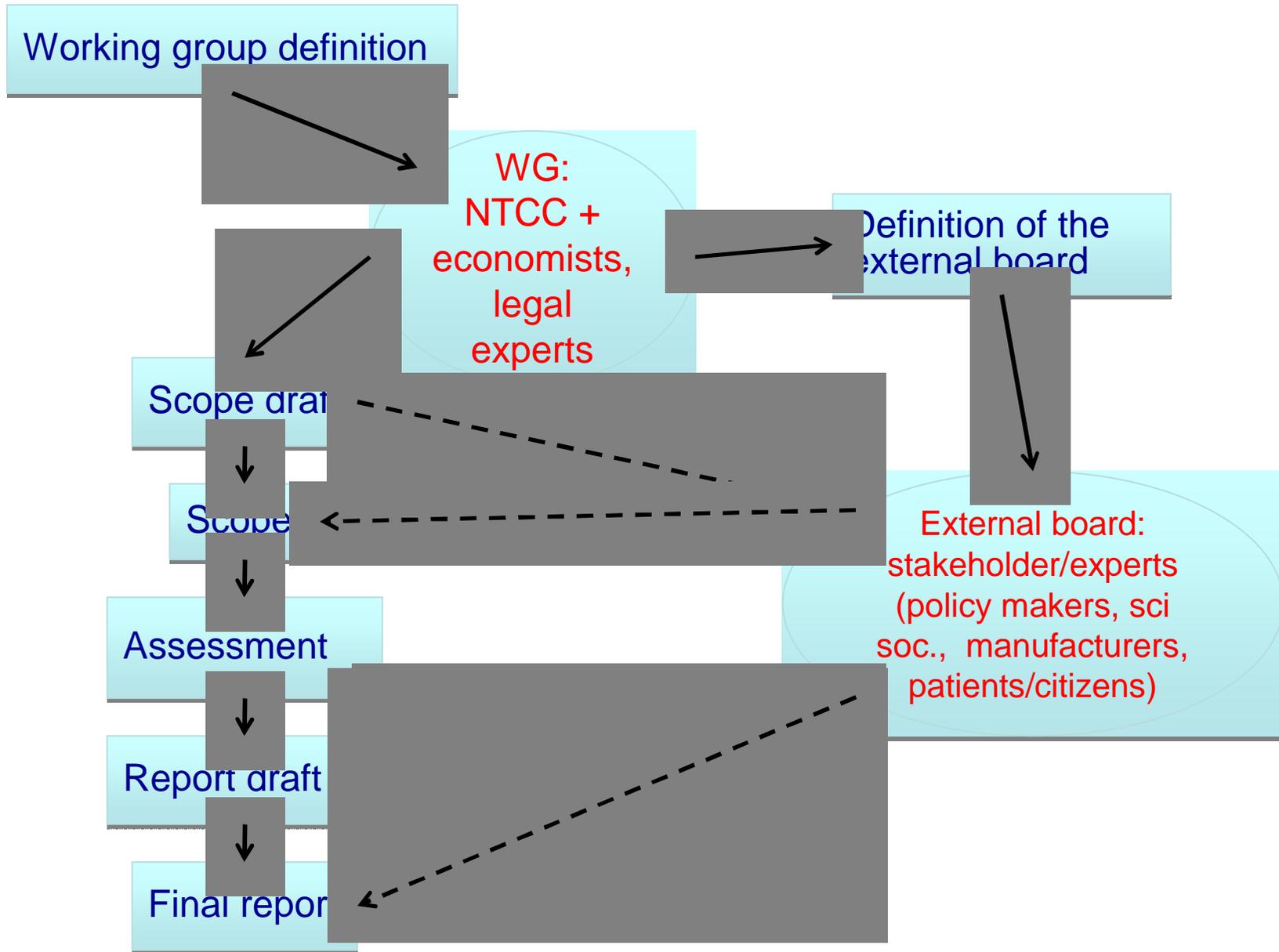
USO DEL TEST PER IL DNA DI  
PAPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) COME  
TEST PRIMARIO PER LO SCREENING DEI  
PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO  
UTERINO: UN RAPPORTO DI HEALTH  
TECHNOLOGY ASSESSMENT

Responsabile Guglielmo Ronco

# Il Contesto internazionale



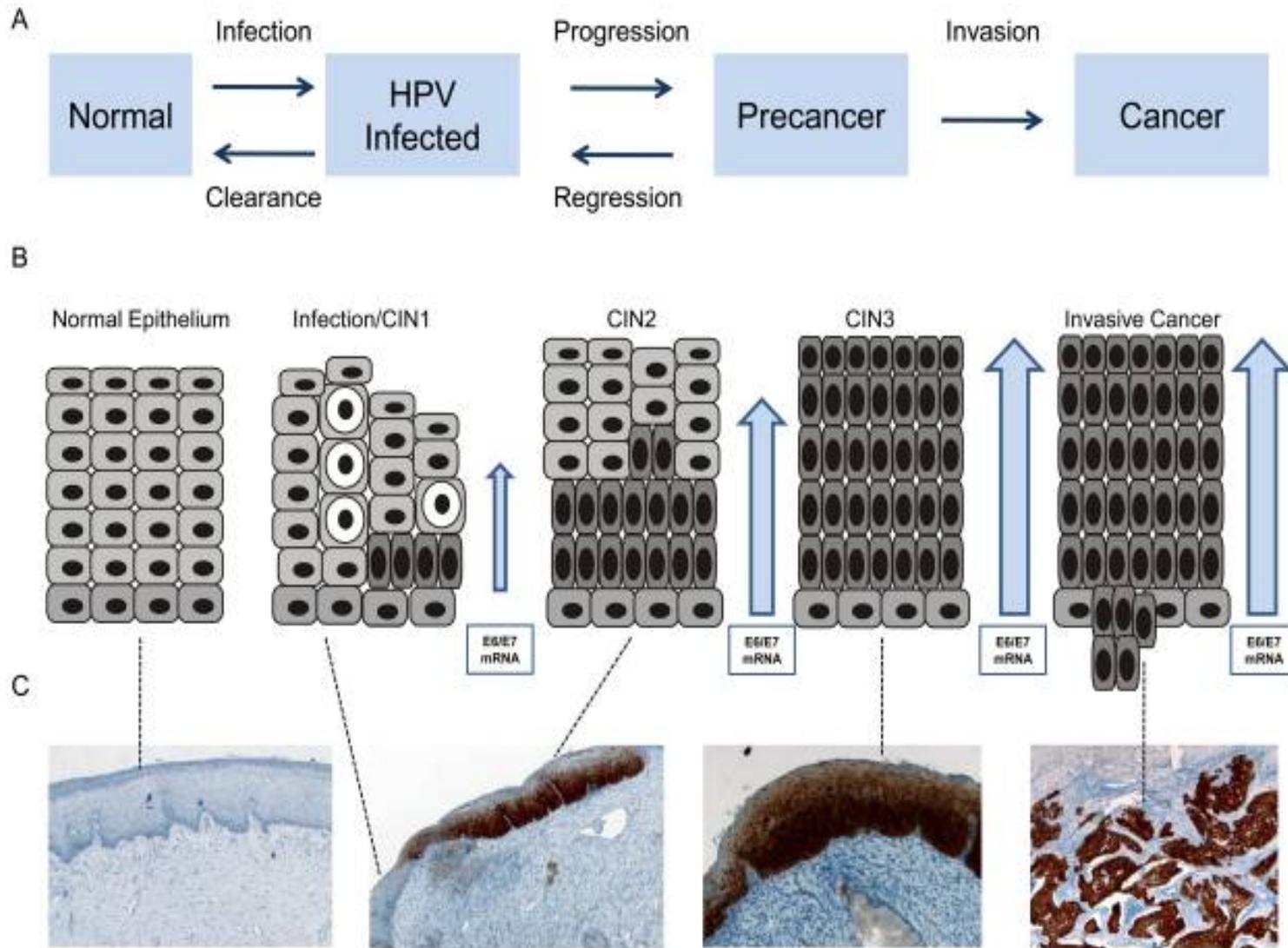
# Methods: the process



# Metodi: i domini del report

- *Health problem and current use of the technology*: from EU Guidelines
- *Description and technical characteristics of technology*: meta-analysis, requirements from EU test validation Guidelines
- *Clinical effectiveness*: from EU Guidelines
- *Safety*: from EU Guidelines, integration with pilot studies results
- *Costs, economic evaluation*: from Italian modelling, alimented with new trial data
- *Ethical aspects*: ad hoc analysis, focus group in the pilot studies
- *Organisational aspects*: ad hoc literature analysis and pilot studies
- *Social aspects*: pilot studies (impact on attendance and test coverage)
- *Legal aspects*: ad hoc analysis, insights from pilot studies

# HPV e cancro della cervice: storia naturale



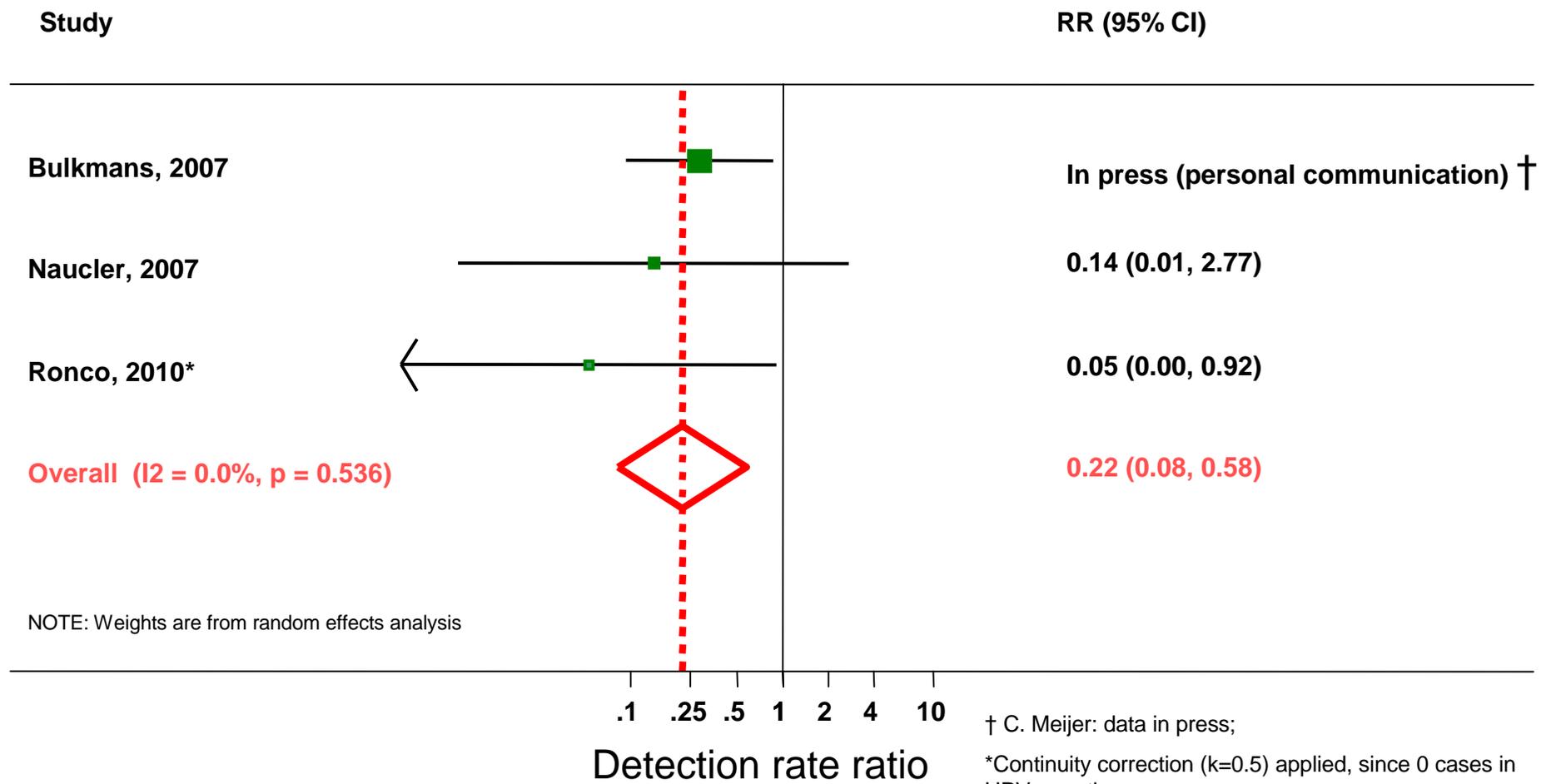
# HPV DNA come test primario, con triage citologico

- 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).

# 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	

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

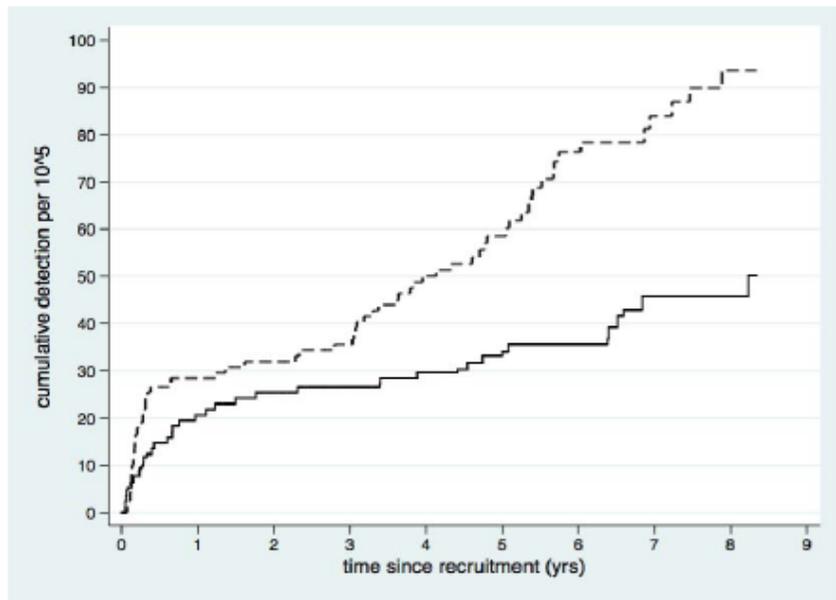


† C. Meijer: data in press;

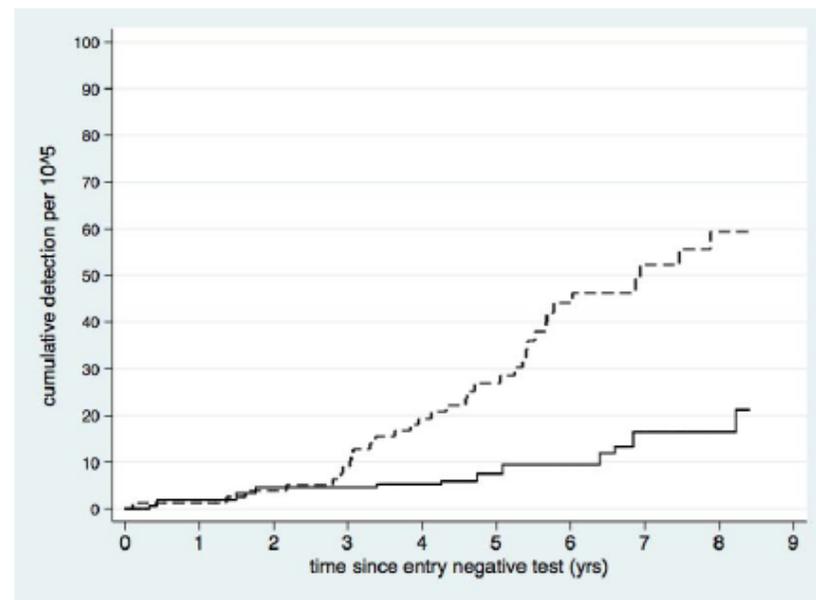
\*Continuity correction (k=0.5) applied, since 0 cases in HPV-negative group

# Il test HPV anticipa la diagnosi di CIN3 e ha una maggiore efficacia nel prevenire i Ca invasivi

A) All randomized women



B) Women negative at entry test



Solid lines: HPV group. Dotted lines: cytology group

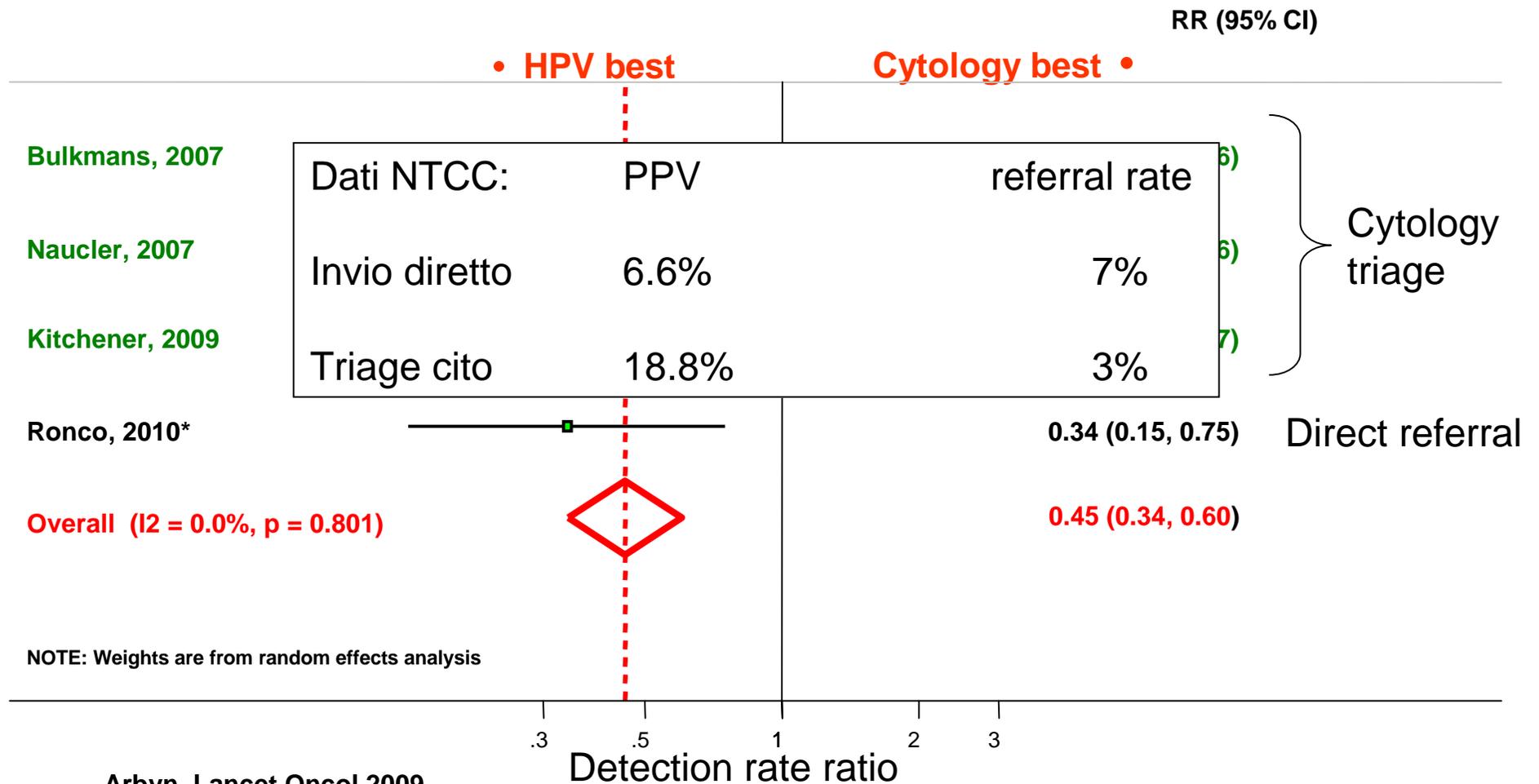
In panel (B) observations are censored 6 months after CIN2 or CIN3 detection, if any.

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



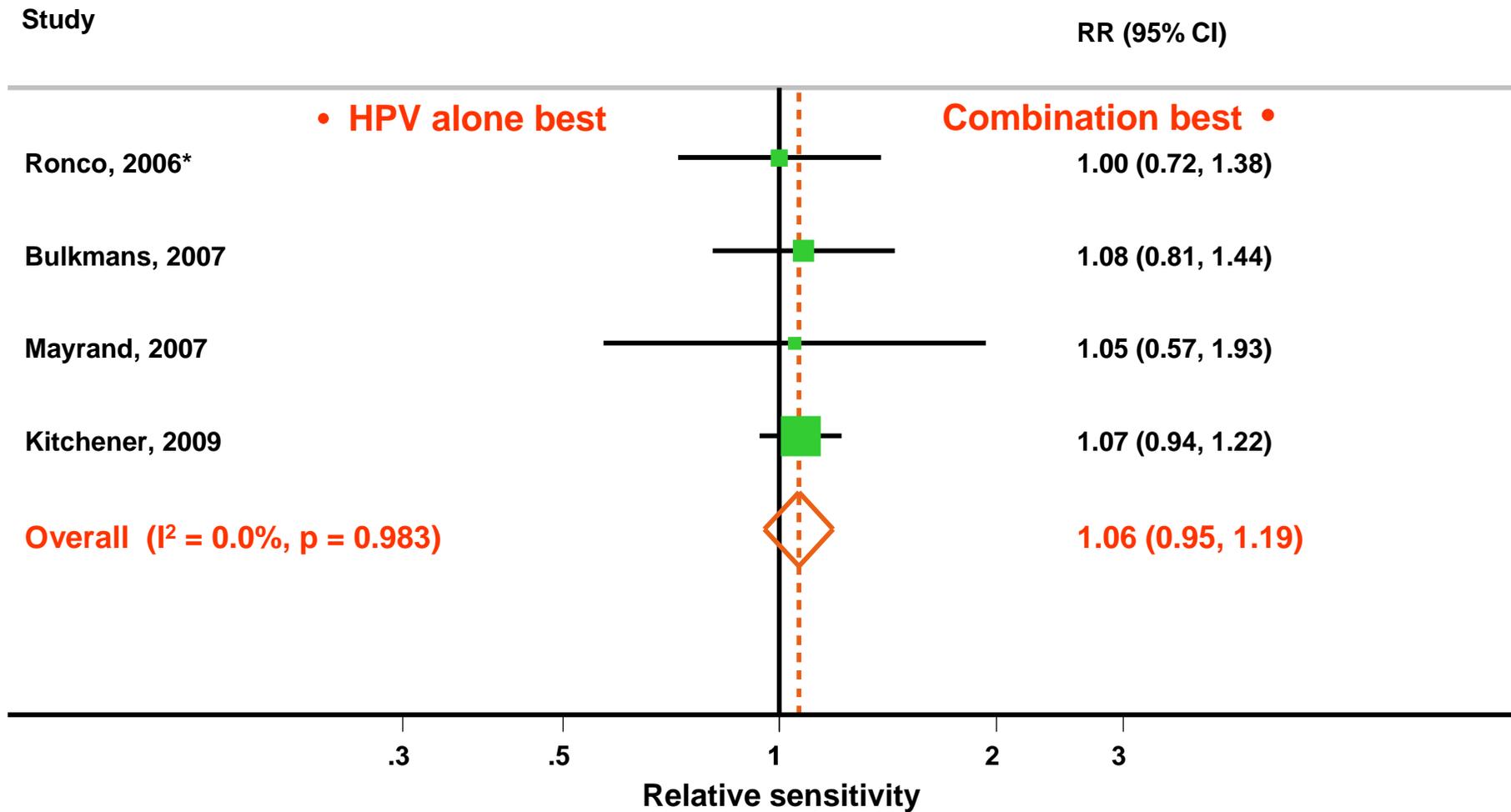
Arbyn, Lancet Oncol 2009

Ronco, Lancet Oncol 2010

\*Age >=35 years

# (HPV & cyto) vs HPV alone

## Detection of CIN2+, 1st screening round



Arbyn, Lancet Oncol 2009

\*Age  $\geq 35$  years

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

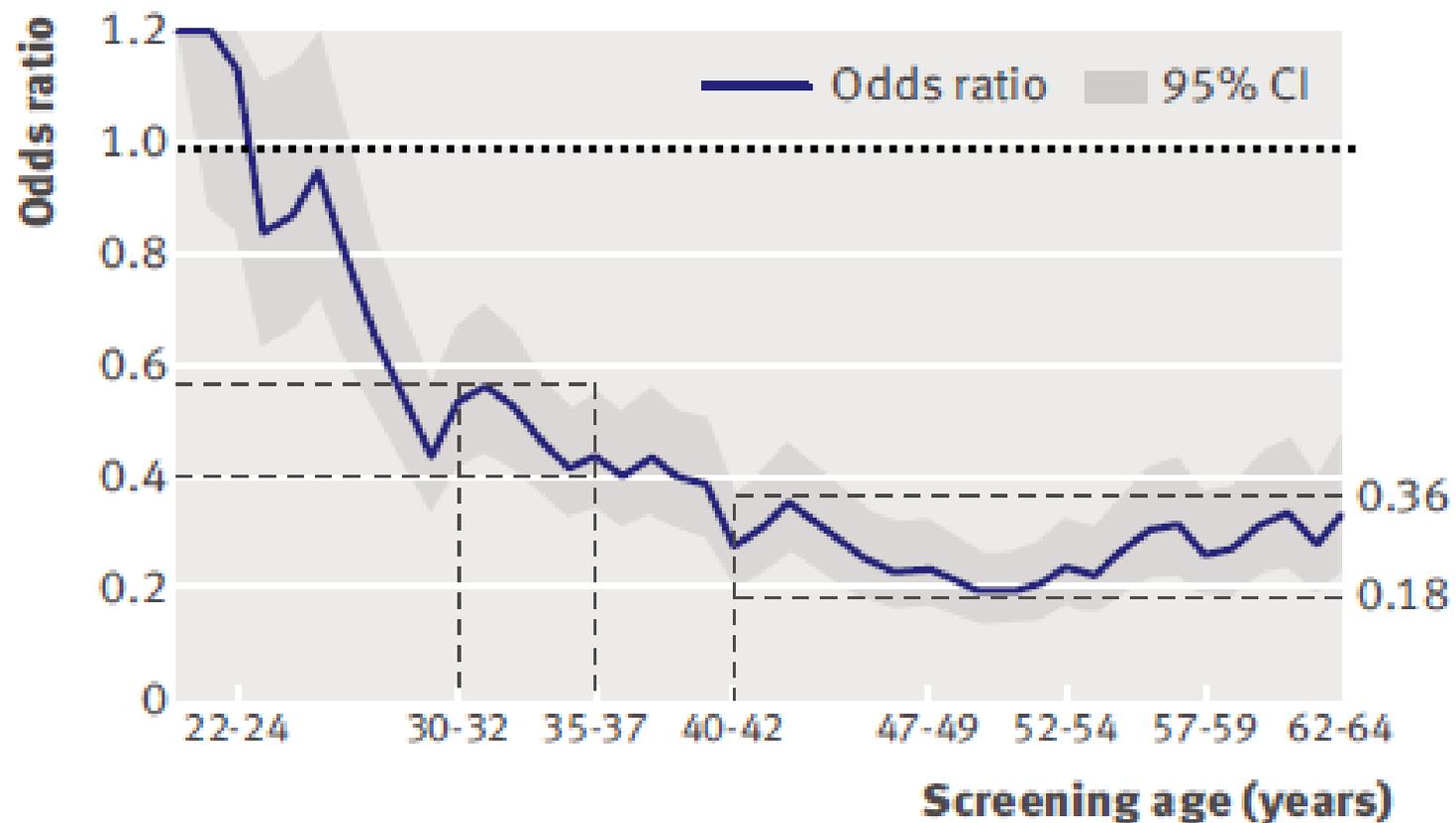
## WOMEN AGE 25-34

### 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

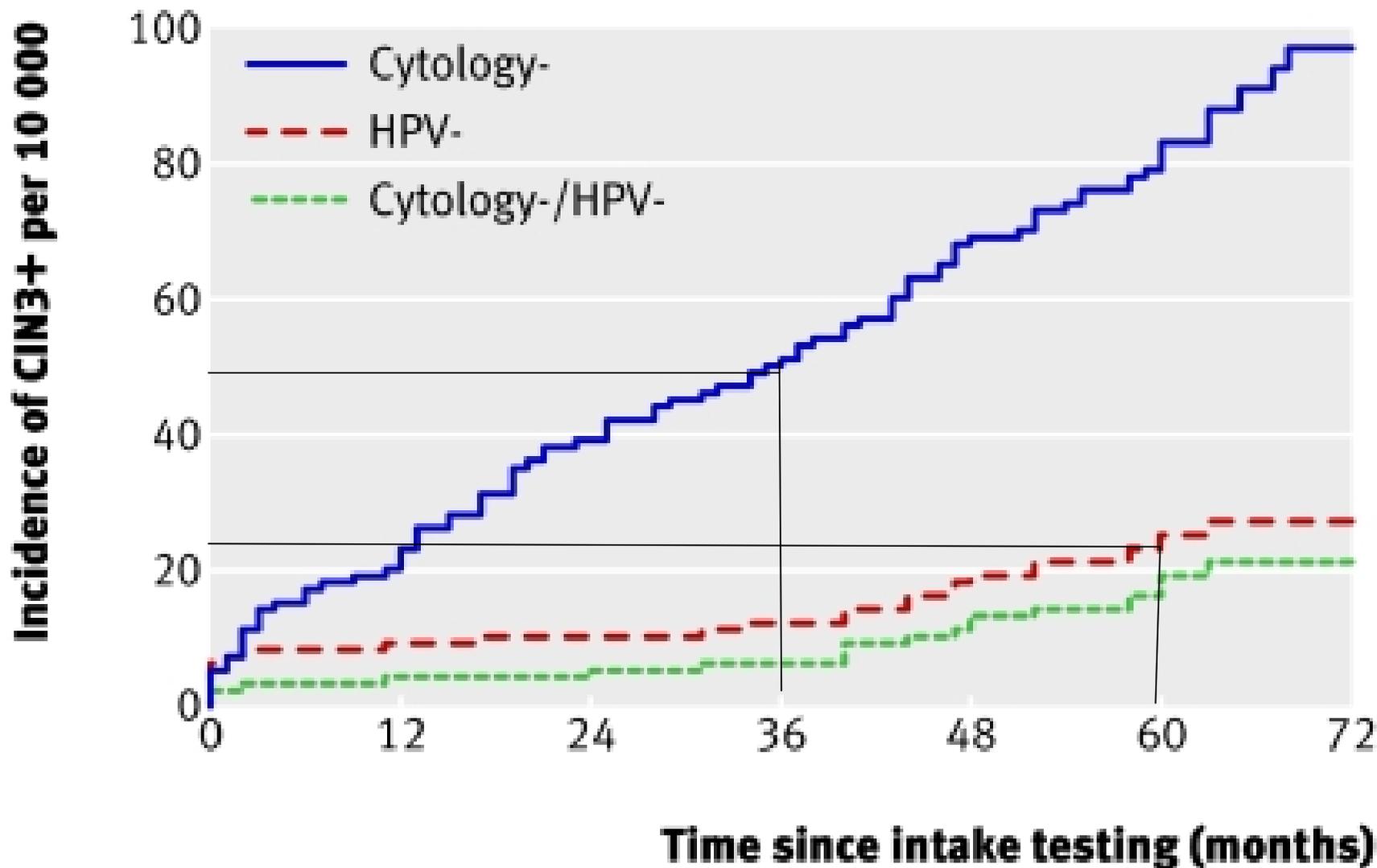
- Al **round 2** riduzione delle **CIN3** nel braccio sperimentale solo con invio diretto a colposcopia delle HPV+ (ma forte aumento della **DR totale** nel corso dei due round)
- Forte aumento (3 volte) delle **CIN2 totali** trovate nel corso dei due round nel braccio sperimentale (**sopradiagnosi**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



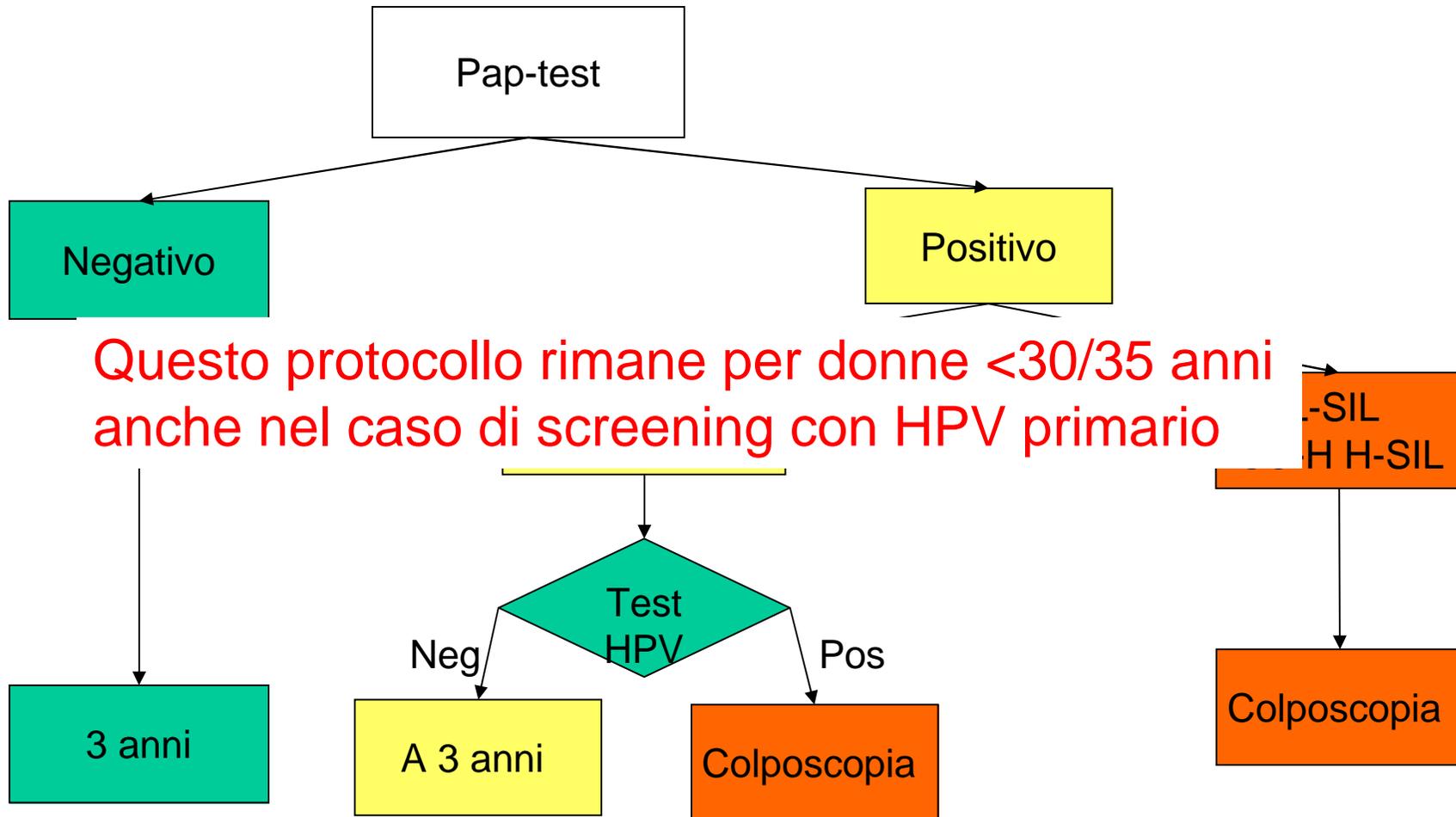
**Fig 2 | Odds ratio for developing invasive cervical cancer stage IA or worse (in the next five year interval) in those screened in a given (three year) age band compared with those not screened in that age band (or in two previous years). Odds**

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



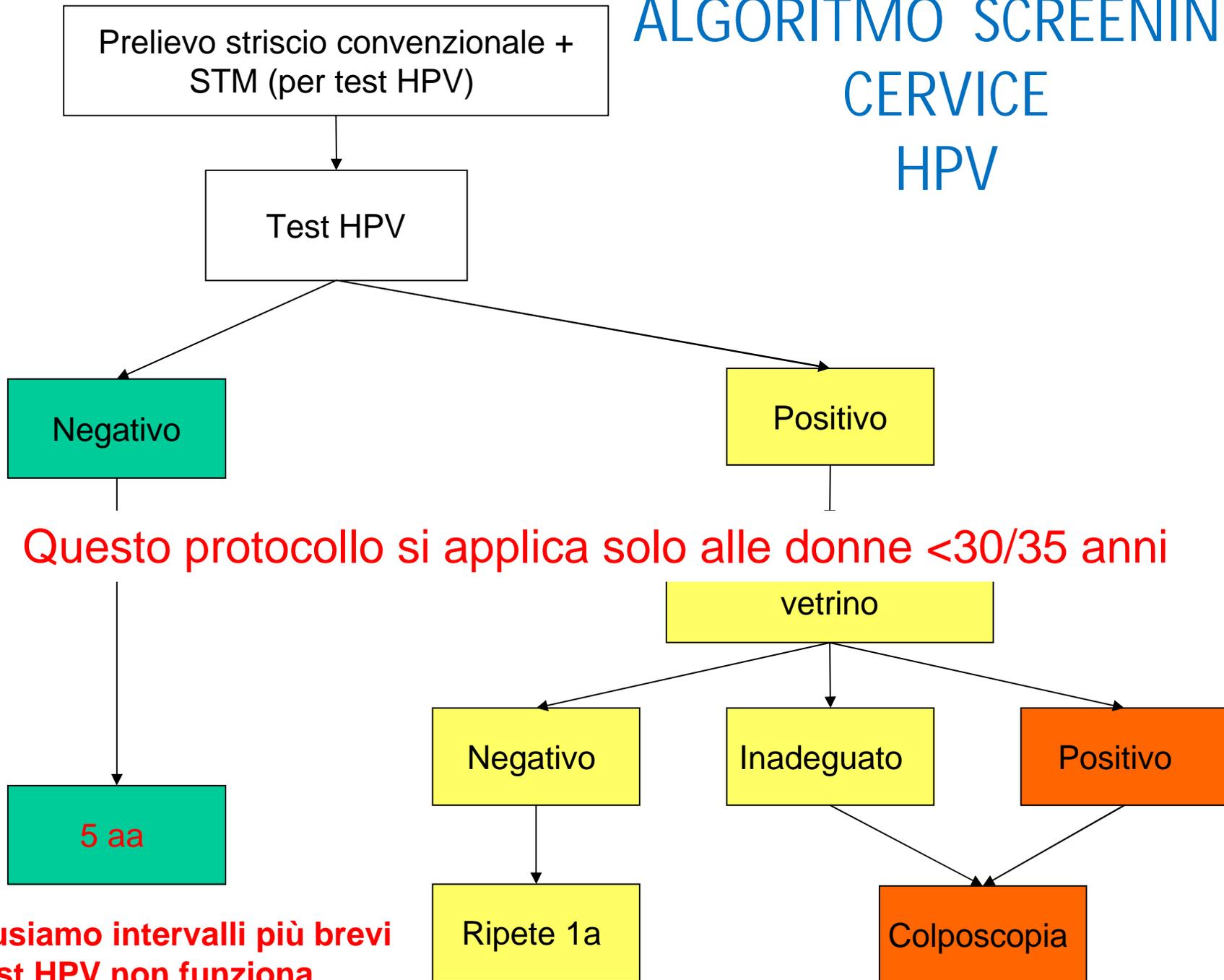
# ALGORITMO SCREENING CERVIC Pap test



Questo protocollo rimane per donne <30/35 anni anche nel caso di screening con HPV primario

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

# ALGORITMO SCREENING CERVICE HPV



HTA report italiano:  
Luglio 2012.  
Contiene  
un'anticipazione  
ufficiale delle LLGG  
EU.  
Gennaio 2013  
documento Ministero  
della Salute di  
supporto alla  
programmazione  
regionale.

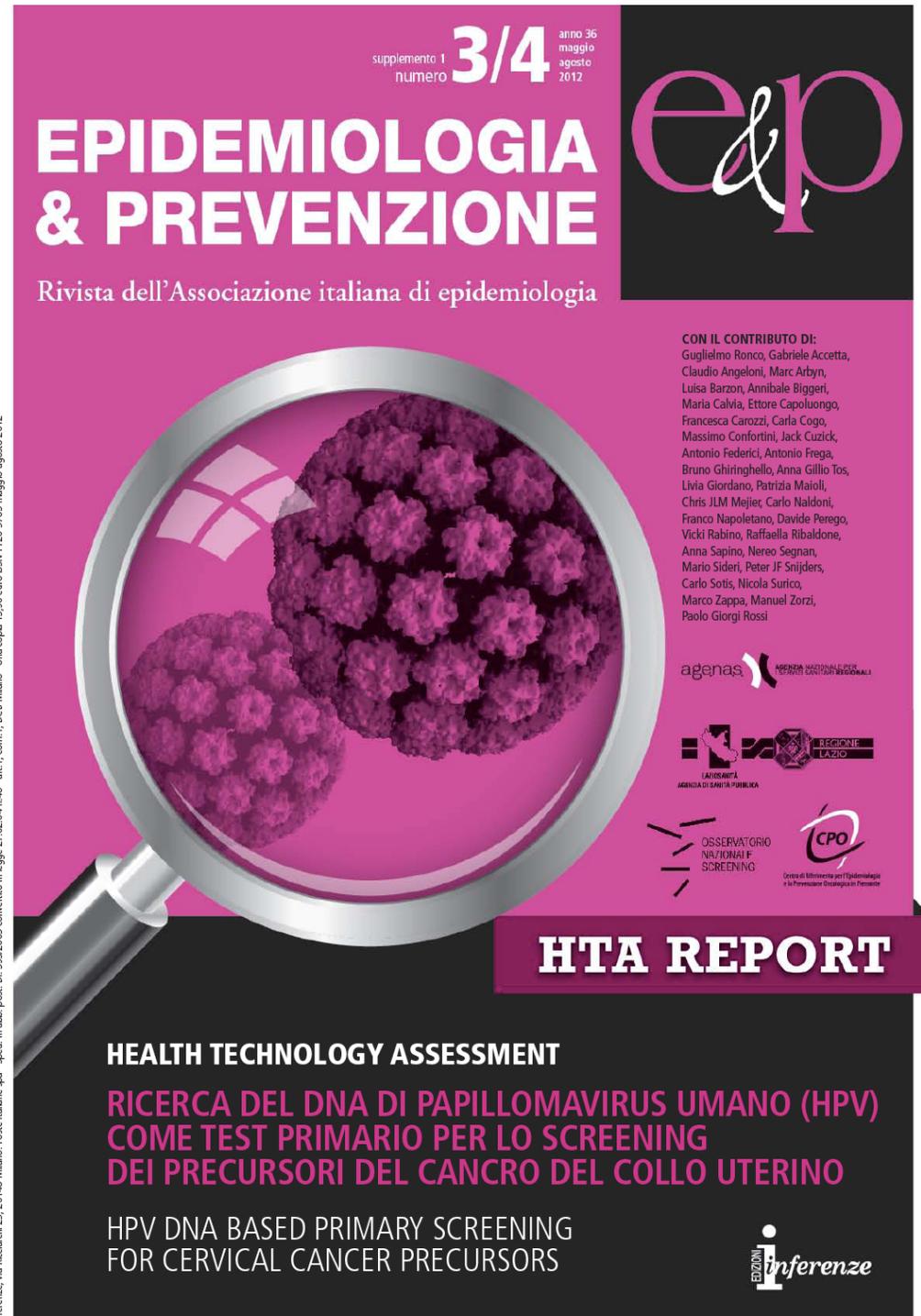
[www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

Inferenze, via Ricciardi 29, 20148 Milano. Poste Italiane spa - Sped. in abb. post. DI. 353/2009 convertito in legge 27.02.04 n.46 - art.1, com.1, DCB Milano - Una copia 13.50 euro ISSN 1120-9763 maggio-agosto 2012

supplemento 1 numero **3/4** anno 36 maggio agosto 2012

# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia



**CON IL CONTRIBUTO DI:**  
Guglielmo Ronco, Gabriele Accetta, Claudio Angeloni, Marc Arbyn, Luisa Barzon, Annibale Biggeri, Maria Calvia, Ettore Capoluongo, Francesca Carozzi, Carla Cogo, Massimo Confortini, Jack Cuzick, Antonio Federici, Antonio Frega, Bruno Ghiringhello, Anna Gilio Tos, Livia Giordano, Patrizia Maioli, Chris JLM Meijer, Carlo Naldoni, Franco Napolitano, Davide Perego, Vicki Rabino, Raffaella Ribaldone, Anna Sapino, Nereo Segnan, Mario Sideri, Peter JF Snijders, Carlo Sotis, Nicola Surico, Marco Zappa, Manuel Zorzi, Paolo Giorgi Rossi

agenas AGENZIA NAZIONALE PER I SERVIZI SANITARI REGIONALI

REGIONE LAZIO

LAZIOSAIPA AGENZIA DI SANITA' PUBBLICA

OSSEVVATORIO NAZIONALE SCREENING

CPO Centro di Ricerca per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

## HTA REPORT

### HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

#### RICERCA DEL DNA DI PAPPILLOMAVIRUS UMANO (HPV) COME TEST PRIMARIO PER LO SCREENING DEI PRECURSORI DEL CANCRO DEL COLLO UTERINO

HPV DNA BASED PRIMARY SCREENING FOR CERVICAL CANCER PRECURSORS

EDIZIONE inferenze

# HTA report italiano

- **Capitolo 1:** storia naturale, screening, epidemiologia e descrizione della tecnologia
- **Capitolo 2:** efficacia ed effetti indesiderati
- **Capitolo 3:** costo e valutazione economica
- **Capitolo 4:** aspetti organizzativi
- **Capitolo 5:** impatto sociale, etico e legale, incluse le problematiche comunicative

## Conclusioni: HTA report italiano

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

aumento di effetti indesiderati, qualora presente, è comunque limitato

# HTA report italiano: il protocollo

- No invio diretto in colposcopia, ma **trriage**. Il metodo attualmente raccomandabile è la **citologia**.
- 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.
- Solo test per il DNA di HPV oncogeni **validati clinicamente**.
- **Non aggiungere la citologia in parallelo.**

# HTA report italiano: Costo e valutazione economica

- I **costi** complessivi dello screening basato sul test HPV ogni 5 anni sono **inferiori** a quelli di uno screening citologico convenzionale ogni 3 anni.
- Il costo per singolo round è leggermente superiore.

# Conclusioni: HTA report italiano

## Aspetti organizzativi

Citologia e test HPV devono essere **centralizzati**: maggiore qualità  
minori costi

Si raccomanda l'esecuzione del test HPV in un **numero limitato di laboratori** di riferimento, 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.