

Modelli di simulazione di impatto della vaccinazione HPV

Annibale Biggeri

*Dipartimento di Statistica "G. Parenti"
Università di Firenze
Unità di Biostatistica, ISPO Firenze*

introduzione

A livello internazionale sono state finora poche le analisi costo-efficacia sullo screening HPV e concorrente vaccinazione HPV

(Goldhaber-Fiebert *JNCI* 2008, Jit *BMJ* 2008)

Sul nostro paese sono state pubblicate analisi costo-efficacia per lo screening HPV (Kim *JNCI* 2005) e la vaccinazione (Mennini *Gynec Oncol* 2008)

obiettivo

Presentiamo un'analisi di impatto e un'analisi costo-efficacia dello screening HPV e concorrente vaccinazione HPV in Italia

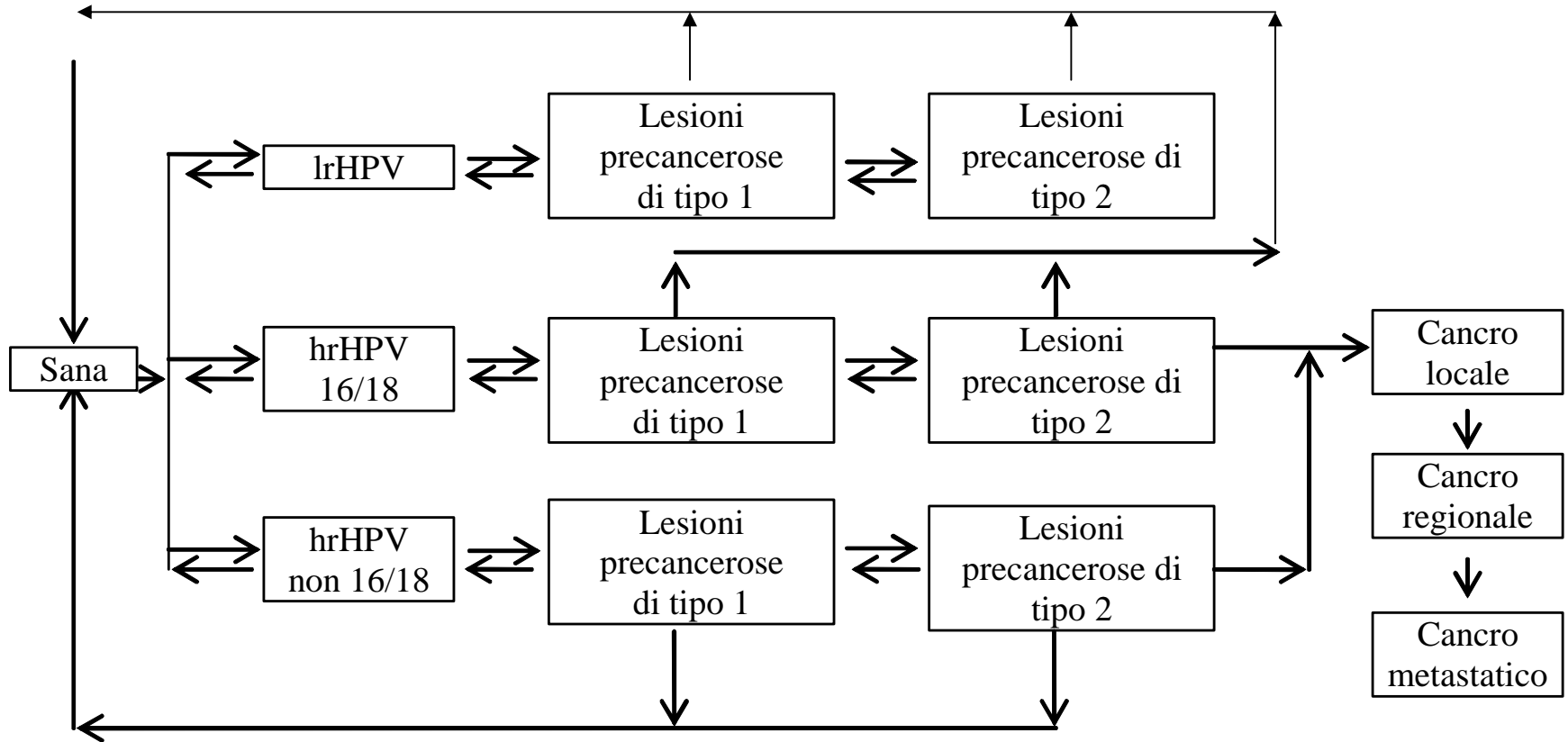
metodi

Le analisi costo-efficacia si basano su **microsimulazioni MonteCarlo**.

Per tener conto della variabilità nella popolazione oggetto della valutazione si specifica un modello matematico di storia naturale della malattia e si simula un numero molto grande di storie di vita con procedure probabilistiche (Myers *AJE* 2000; Van de Velde *AJE* 2007; Kim *AJE* 2007)

Il modello matematico consiste nella specificazione di una serie di stati (salute/malattia) e delle probabilità di transizione tra stato. Il passaggio di stato dipende solo dallo stato precedente (assunzione di Markov). Modelli dinamici sono stati proposti per la storia naturale dell'infezione (Goldhaber-Fiebert *Pop Hlth Metr* 2007).

il modello di storia naturale del cervicocarcinoma



Kim *JNCI* 2005 non differenzia tipi di HPV

Kim *AJE* 2007, Jit *BMJ* 2008 separano il tipo 16 dal tipo 18

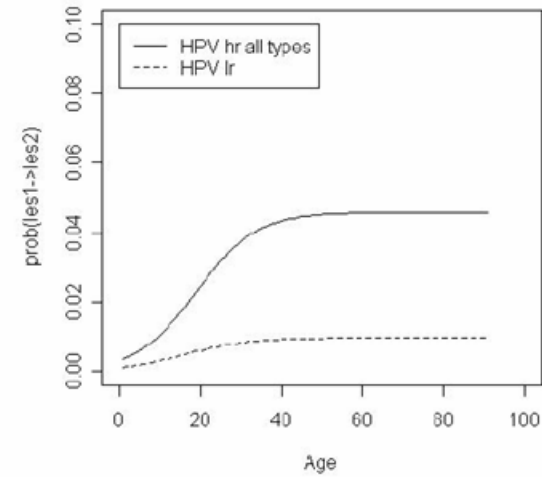
le probabilità di transizione

Le stime iniziali delle probabilità di progressione e regressione dell'infezione e lesioni precancerose sono ottenute dalla letteratura (Myers *AJE* 2000; Zerbini *J Clin Pathol* 2001; Van de Velde *AJE* 2007; Kim *AJE* 2007)

Per le probabilità di morte si sono usate le tavole attuariali nazionali Istat 2001 (attesa di vita alla nascita 82,9 a vs 84 del 2004) e le sopravvivenze relative del Registro Tumori Toscano (da AIRTUM *Epi Prev* 2007). I metodi sono in Cronin *Stat Med* 2000 e Lin *Stat Med* 1997

5 processori in parallelo del Cluster 8 della UO Biostatistica hanno simulato 50000 storie di vita per 40 batch per processore per un totale di **dieci milioni di storie** (Goldhaber-Fiebert 2007)

Logistic curve: transition probabilities lesion 1 to lesion 2



Probability of death: local, regional, distant cancer

	First approach		Second approach	
	other	cancer	other	cancer
1 year	0.011	0.04	0.011	0.038
2 years	0.02	0.09	0.02	0.087
3 years	0.03	0.13	0.03	0.12
4 years	0.04	0.14	0.05	0.13
5 years	0.05	0.17	0.06	0.16
	other	cancer	other	cancer
1 year	0.01	0.15	0.01	0.15
2 years	0.02	0.27	0.02	0.27
3 years	0.03	0.34	0.03	0.34
4 years	0.04	0.37	0.05	0.37
5 years	0.04	0.40	0.06	0.40
	other	cancer	other	cancer
1 year	0.01	0.61	0.01	0.61
2 years	0.01	0.84	0.03	0.84
3 years	0.01	0.92	0.03	0.92
4 years	0.01	0.92	0.03	0.92
5 years	0.01	0.92	0.03	0.92

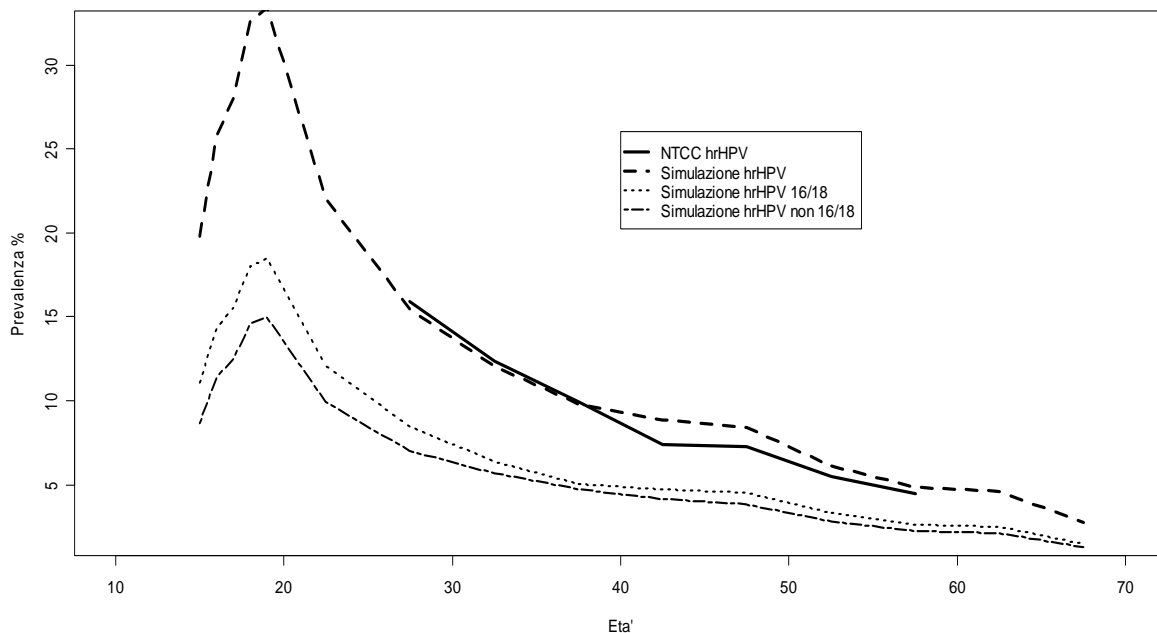
Cronin and Feuer (2000)

Transition and age class	Initial parameter value	Reference
Healthy to HPV hr		Myers <i>et al.</i> (2000)
15-16	0.09	
17	0.11	
18	0.14	
19	0.16	
20	0.14	
21	0.11	
22-23	0.09	
24-29	0.049	
30-49	0.01	
≥ 50	0.005	
Proportion of HPV hr 16/18 on all hr infections	0.5615	Zerbini <i>et al.</i> (2001)
Healthy to HPV lr		Kim <i>et al.</i> (2007)
15-20	$64.9 \cdot 10^{-4} \cdot (a-15) + 17.98 \cdot 10^{-4}$	
21-30	$34.25 \cdot 10^{-3}$	
31-40	$23.74 \cdot 10^{-3}$	
41-65	$-9.14 \cdot 10^{-4} \cdot (a-41) + 23.74 \cdot 10^{-3}$	
HPV to healthy		Myers <i>et al.</i> (2000)
15-24	0.37	
25-29	0.28	
≥30	0.09	
HPV to pre-cancer lesion type 1 (HPV hr)	$0.055 + 0.042 / (1 + 17.62 \cdot e^{-0.09 \cdot a})$	Kim <i>et al.</i> (2007)
HPV to pre-cancer lesion 1 (HPV lr)	$0.050 + 0.012 / (1 + 1.74 \cdot e^{-0.02 \cdot a})$	Kim <i>et al.</i> (2007)
Pre-cancer lesion 1 to pre-cancer lesion 2 (hr)	$0.046 / (1 + 46.16 \cdot e^{-0.14 \cdot a})$	Kim <i>et al.</i> (2007)
Pre-cancer lesion 1 to pre-cancer lesion 2 (lr)	$0.009 / (1 + 25.43 \cdot e^{-0.13 \cdot a})$	Kim <i>et al.</i> (2007)
Pre-cancer lesion 1 (90% to healthy and 10% to HPV)		Zerbini <i>et al.</i> (2001)
15-34	0.0165	
≥ 35	0.0567	
Pre-cancer lesion 2 (50% to healthy, 50% to pre-cancer lesion 1)	0.0567	Myers <i>et al.</i> (2000)
Pre-cancer lesion 2 to local cancer		Kim <i>et al.</i> (2007)
15-30	$7.16 \cdot 10^{-5} (a-15) + 11.99 \cdot 10^{-4}$	
31-50	$30.39 \cdot 10^{-4} (a-31) + 11.93 \cdot 10^{-3}$	
≥ 51	$69.67 \cdot 10^{-3}$	
Local to regional cancer	0.2153	Kim <i>et al.</i> (2007)
Regional to distant cancer	0.262	Kim <i>et al.</i> (2007)
Natural immunity	0.5	Kim <i>et al.</i> (2007)

Table 3.2: Transition probabilities initial estimates and references. a: age.

la calibrazione: 1- l'infezione

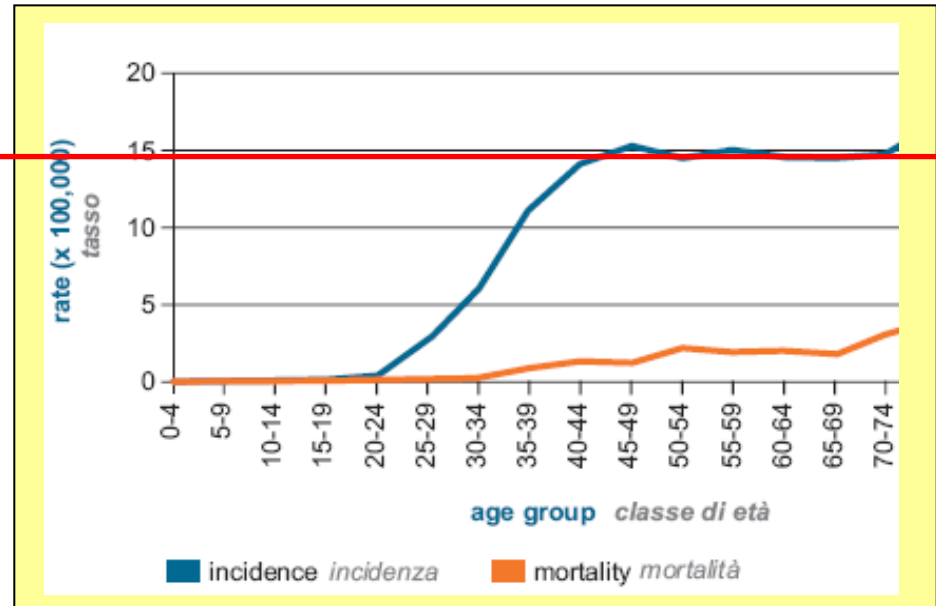
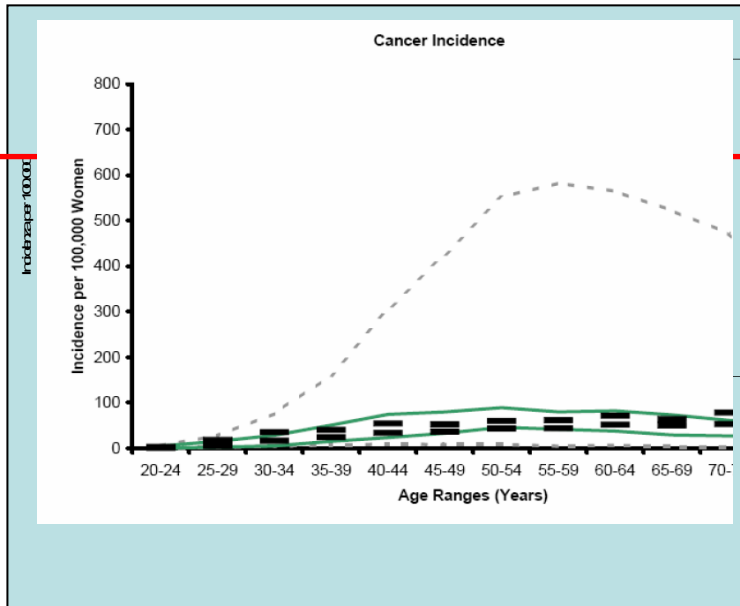
I parametri relativi sono stati moltiplicati per valori tra 1/3 e 4, il parametro per l'immunità naturale per valori compresi tra 0.2 e 1 ed è stato scelto il set di parametri che meglio riproduceva le prevalenze da hrHPV dello studio NTCC fase I (Ronco JNCI 2006) posto al 52% hr16/18 (Clifford BJC 2003)



prevalenza osservata
(hrHPV) NTCC e
prevalenza simulata.

la calibrazione: 2- la lesione

Fissati i parametri dell'infezione sono stati fatti variare i parametri che descrivono progressione e regressione delle lesioni moltiplicando le probabilità di transizione per valori compresi tra 1/3 e 4. Il modello è calibrato sul numero atteso di casi di carcinoma cervicale (1 caso ogni 163 donne) e all'incidenza per età (AIRTUM *Epi Prev* 2006)



gli scenari

Nel confrontare politiche sanitarie alternative abbiamo definito 18 diversi possibili scenari.

Lo screening con pap test ad intervalli di 3 anni corrisponde alla situazione attuale in Italia ed è stato utilizzato per calibrare il modello.

- 1: nessun intervento**
- 2 – 3: screening con Pap Test (3-5 anni)**
- 4 – 5: screening con Test DNA HPV (3-5 anni)**
- 6 – 7: screening con Pap Test (test di screening) e Test DNA HPV (test di triage)**
- 8 – 9: screening con Test DNA HPV (test di screening) e Pap Test (test di triage)**
- 10: vaccinazione di tutta la coorte a 12 anni**
- 11 – 12: vaccinazione e screening Pap Test**
- 13 – 14: vaccinazione e screening DNA HPV**
- 15 – 16: vaccinazione e screening con Pap Test (test di screening) e Test DNA HPV (test di triage)**
- 17 – 18: vaccinazione e screening con Test DNA HPV (test di screening) e Pap Test (test di triage)**

la modellazione degli interventi 1/2

- La **adesione** media tra i 25 e i 64 anni è del 70% determinata da tre gruppi di donne: molto attente alla prevenzione (44%), avverse alla prevenzione (20%); con attenzione alla prevenzione che aumenta con l'età (36%).
- Se la **colposcopia conferma** una CIN2+ allora la donna viene trattata (terapia radicale delle lesioni, conizzazione laser).
Dopo il trattamento la donna viene seguita per 5 anni con test annuali.
Il 12% delle donne con lesioni di tipo 2 trattate hanno una recidiva nell'anno.
- La **copertura del vaccino** è del 100%.
- L'**efficacia del vaccino** è del 76% (Paavonen *Lancet* 2007)

(*) Se non specificato da NTCC, Ronco *JNCI* 2006 e successivi

la modellazione degli interventi 2/2

- Il **pap test** è positivo per ASC-US +. Sensibilità: 70% per lesioni di tipo 1, 80% per lesioni di tipo 2, 100% per cervicocarcinoma. Specificità: 95% (Kim *AJE* 2007).
- Test **DNA HPV**. Sensibilità: 96% per donne con infezione da hrHPV. Specificità: 94% per donne sane o con infezione da lrHPV (Ronco *Gynecol Oncol* 2007).
- La **colposcopia** con biopsia è positiva per CIN2+. Sensibilità: 90% per lesioni tipo 2, 100% per carcinoma. Specificità 100% per donne senza lesioni, 92% per donne con lesioni tipo 1 (IARC 2005)
- Il **cancro** può essere asintomatico oppure sintomatico. Nel caso di cancro (local, regional) sintomatico la donna viene immediatamente trattata (terapia radicale del cancro). Nel caso di cancro metastatico la donna riceve una terapia palliativa. Dopo il trattamento la donna viene seguita per 10 anni.

(*) Se non specificato da NTCC, Ronco *JNCI* 2006 e successivi

costi

Abbiamo usato l'approccio Activity Based Costing (Kaplan et al. Accounting and Management: A Field Study Perspective, Harvard Business School Press, 1987).

I costi sono ottenuti identificando le attività e assegnando il costo delle risorse per ciascuna attività a tutti i prodotti e servizi attualmente consumati. È la metodologia utilizzata per i costi da Curtis *PSSRU* 2007 e in Jit *BMJ* 2008.

Abbiamo considerato sia i costi sanitari effettivi sia i costi attesi.

	Costi attualizzati 2004 (euro)	
	EFFETTIVO	ATTESO
Invito allo screening	5.11	2.72
Pap Test (tiene conto degli inadeguati)	27.51	23.29
Test Hpv (Hibrid capture)		30.87
Colposcopia con eventuale biopsia	112.57	75.29
Trattamento (conizzazione laser)	954.14	647.52
Trattamento (Wertheim-Meigs)	12287.42	9055.26
Malattia terminale (per anno)		12465.34
Vaccino bivalente (* basa d'asta lombarda 75€)		309.23 (264.23)

Indicatori di salute

Quality-adjusted life years QALY

Quality of life Weights:

Età:

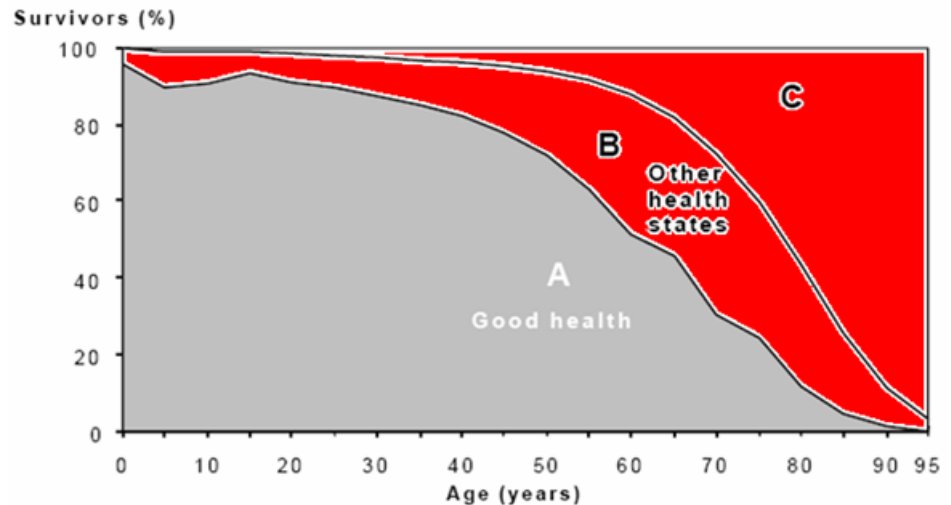
<20 anni	1.0
20-29	0.913
30-49	0.893
50-59	0.837
60-69	0.811
70-79	0.771
>79 anni	0.724

Cancro:

locale	0.680
regionale	0.560
metastatico	0.480

- I coefficienti sono moltiplicativi.
- È stato applicato un tasso di sconto del 3% annuo (dQALY).

Derivano dalla somma pesata degli anni di vita vissuti



Misura di costo-efficacia

Incremental cost-effectiveness ratio ICER

$$\text{ICER} = \frac{\text{COSTI}_1 - \text{COSTI}_2}{\text{dQALY}_1 - \text{dQALY}_2}$$

Vengono eliminate le strategie dominate cioè

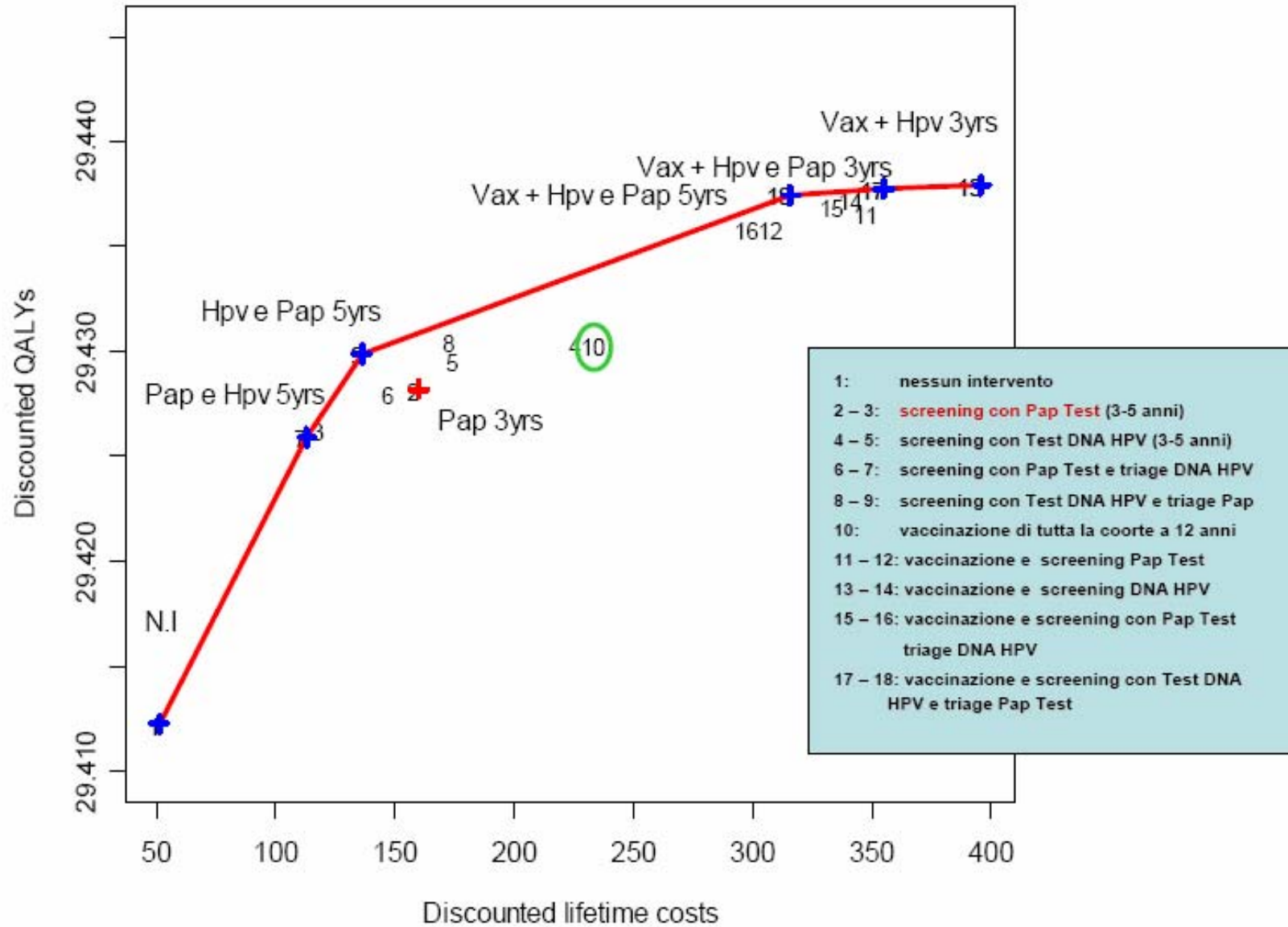
se esiste una strategia meno costosa e più efficace

risultati

Abbiamo utilizzato i seguenti indicatori:

- 1) Rischio (%) di cancro nella vita ovvero “prevalenza vita”: percentuale di donne che nella vita hanno avuto cervicocarcinoma
 - 2) Riduzione relativa percentuale del rischio rispetto allo scenario di nessun intervento : $100 * (1 - \text{Rischio} / 1.38)$
 - 3) Numero di donne trattate (per 10000)
-
- 4) Discounted QALY: scontati al 3%
 - 5) Lifetime cost per donna (i costi sono anch'essi scontati del 3%)
 - 6) ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

cost-effectiveness frontier



discussione

- Variare il grado di copertura vaccinale non altera l'ordinamento degli scenari.
- Variare l'efficacia della vaccinazione può portare un ulteriore incremento in termini di RRR del 5/7%
- Fissare l'efficacia della strategia attuale equivale a fissare la prevalenza lifetime di cancro. Vi sono assunzioni contraddittorie in letteratura: in Goldhaber-Fiebert 2008 appendix è di 2.17 (calibrata da una metanalisi di studi americani dei primi anni '60) vs 1.41 in Kim 2005 (da modello) il che implica un'efficacia dello screening attuale del 70% vs 54%
- Gli ICER di Kim 2005 sono simili
- Jit BMJ 2008 vaccine vs pap3 riporta un ICER 15000£ (1£=1.3€) ie 19500€ (rispetto a 36000): infatti mentre il costo del vaccino è identico il costo dello screening pap è 55£ (71.5€) vs 32€ e colposcopia 216£ (281€) vs 112€
- Il costo della vaccinazione sta diminuendo (basa d'asta lombarda 75€ cioè l'85% del costo da noi valutato)

conclusioni

- Le analisi pubblicate sono controverse: i lavori americani (Goldhaber-Fiebert *JNCI* 2008) propendono per una strategia limita la vaccinazione a 12 anni e prevede Pap + HPV tra 25 e 35 anni, HPV + Pap dopo, con la strategia con intervalli di 5 anni costo-efficace. I lavori inglesi (Jit *BMJ* 2008) propendono per la vaccinazione con rinforzi oltre la strategia attuale di screening.
- Il nostro lavoro mostra che la strategia attuale (Pap ogni 3 anni) è dominata (più costosa e meno efficace)
- La strategia **vaccinazione, HPV + Pap con intervalli di 5 anni** è costo-efficace (**ICER 24 mila €**)

Prospettive future

- Affinare modello incorporando i risultati che emergeranno.
- Affinare stima dei costi
- lavorare modelli dinamici che possono stimare effetti di protezione vaccinale a livello di popolazione (effetto gregge, rimpiazzo etc)

ringraziamenti

Il presente lavoro è frutto di un progetto biennale dell'Osservatorio Nazionale Screening CCM

Il modello markoviano è stato sviluppato da Gabriele Accetta, l'analisi di sensibilità e il modello semplificato costo-efficacia fanno parte della tesi di dottorato di Giulia Carreras, Giuseppe Lippi ha calcolato i costi secondo la procedure ABC, Marco Zappa, Eugenio Paci, Carmen Visioli e Emanuele Crocetti per la parte epidemiologica, Francesca Carozzi e Massimo Confortini per la parte citologica.

Annibale Biggeri ha coordinato il lavoro.

Si ringraziano infine Jane Kim per la calibrazione del modello e Guglielmo Ronco per i consigli sul disegno dello studio