



*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano concernente "Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia".

Rep. Atti n. 264/PSR del 20 dicembre 2007

**LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E
LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO**

Nella odierna seduta del 20 dicembre 2007:

VISTO l'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131 che demanda al Governo la facoltà di promuovere la stipula di intese in sede di Conferenza Stato-Regioni o di Conferenza Unificata, dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 9 novembre 2001 di definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza sanitaria, che, nel livello essenziale "assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro", tra le attività di prevenzione rivolte alla persona, individua le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006, recante Piano sanitario nazionale 2006-2008, che fissa gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute ed individua, ai punti 5.2 e 5.8, in particolare, gli obiettivi della lotta alla grandi patologie, tra cui i tumori, e del controllo delle malattie diffuse, incluse le malattie infettive sessualmente trasmesse;

CONSIDERATO che nella seduta di questa Conferenza del 31 maggio 2007, del 14 giugno 2007 e del 27 giugno 2007 il punto in oggetto è stato rinviato;

VISTA la nota in data 18 dicembre 2007 con la quale il Ministero della salute ha inviato una nuova versione della proposta di Intesa in oggetto;

VISTA la lettera in data 19 dicembre 2007 con la quale la Regione Toscana, Coordinatrice interregionale in sanità, ha comunicato il proprio assenso tecnico;



*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E BOLZANO

CONSIDERATO che, nel corso dell'odierna seduta, i rappresentanti del Governo, su esplicita richiesta del Presidente della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, hanno fornito assicurazioni circa la copertura finanziaria degli oneri connessi con la campagna vaccinale per l'anno 2008 ed hanno assunto l'impegno, nel caso in cui successive verifiche dovessero far emergere eventuali criticità al riguardo, di procedere in questa Conferenza ad un nuovo esame della questione;

ACQUISITO nell'odierna seduta l'assenso del Governo e dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome;

SANCISCE INTESA

tra il Ministro della salute e i Presidenti delle Regioni e delle Province autonome di Trento e di Bolzano nei termini di cui all'allegato 1, parte integrante della presente intesa.

IL SEGRETARIO
Avv. Giuseppe Busia

IL PRESIDENTE
On.le Prof. Linda Lanzillotta

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

ALLEGATO 1

MINISTERO DELLA SALUTE STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Premessa

Il presente documento è finalizzato a fornire indicazioni per l'offerta attiva e gratuita, su scala nazionale, della vaccinazione anti-HPV alle dodicenni, a partire da gennaio 2008. La scelta del target delle ragazze dodicenni (per il 2008, le appartenenti alla coorte di nascita del 1997, che compiranno 11 anni di età dal 1° gennaio al 31 dicembre 2008) è stata unanimemente indicata come prioritaria:

- per indurre la migliore risposta immunitaria al vaccino e precedere l'inizio dell'attività sessuale, garantendo così la massima efficacia della vaccinazione;
- in quanto il programma vaccinale si rivolge a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo, il che può facilitare l'offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale;
- per favorire la comunicazione con e attraverso le famiglie;
- per mantenere la vaccinazione nell'ambito del patrimonio professionale e delle prestazioni delle Strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni del SSN: una rete esistente, consolidata ed esperta di vaccinazioni, che può garantire un'equità di offerta di tale prestazione, in tutto il Paese.

Avviata la campagna, che si auspica sia caratterizzata dalla massima armonia temporale nelle varie Regioni e PP.AA., pur considerando le fasi programmatico-organizzative di ciascuna, appare legittimo intraprendere un confronto per considerare la possibilità di estendere la vaccinazione ad altre fasce di età (tra i 13 ed i 18 anni di vita) tramite i servizi vaccinali.

1. Introduzione

In Italia vengono diagnosticati ogni anno circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina, e circa 1000 donne muoiono a causa di questa patologia.

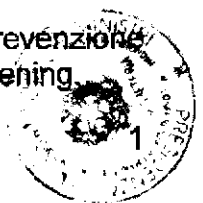
Si tratta del primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad una infezione. È, infatti, causato dal virus del papilloma umano (HPV, dall'inglese *Human papilloma virus*), di cui sono stati identificati oltre 120 genotipi che infettano l'uomo, un terzo circa dei quali è associato in entrambi i sessi a patologie del tratto anogenitale, sia benigne che maligne.

In particolare, la maggior parte dei tumori della cervice uterina (70%) è causato da due tipi di HPV "ad alto rischio": HPV 16 e 18.

Il carcinoma della cervice uterina viene suddiviso in due principali tipi istologici: i carcinomi squamocellulari e gli adenocarcinomi; l'infezione da HPV è associata ad entrambi, e la stima del 70% di forme attribuibili ad HPV 16 e 18 si riferisce ai carcinomi della cervice nel loro complesso, indipendentemente dal tipo istologico.

L'EMEA ha recentemente autorizzato: un vaccino quadrivalente che previene le lesioni causate da HPV 16, 18, 6 e 11, questi ultimi due responsabili del 90% circa dei condilomi genitali, ed un vaccino bivalente per la prevenzione delle lesioni causate da HPV 16 e 18.

La disponibilità di tali vaccini apre quindi la strada ad una possibile prevenzione primaria del carcinoma della cervice, da affiancare alle attuali politiche di screening.



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

2. Epidemiologia

L'infezione da HPV

L'infezione da HPV è molto frequente nella popolazione; si stima infatti che oltre il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un virus HPV di qualunque tipo, ed oltre il 50% si infetti con un HPV ad alto rischio oncogeno.

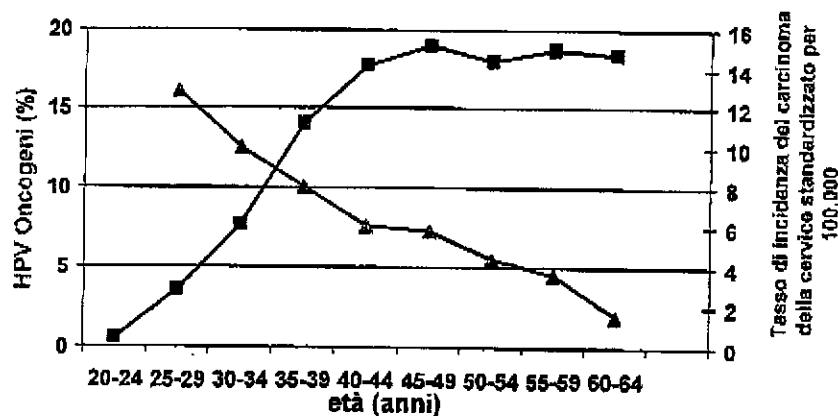
I dati di frequenza delle infezioni genitali da HPV derivano soprattutto da studi di prevalenza, i cui risultati variano a seconda della popolazione considerata e delle condizioni cliniche delle donne valutate.

A livello mondiale, la prevalenza delle infezioni da HPV in donne asintomatiche varia infatti dal 2 al 44%.

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, mostrano una prevalenza per qualunque tipo di HPV compresa tra 7 e 16%. La prevalenza aumenta al 35-54% in caso di donne con diagnosi di citologia anormale, per raggiungere il 96% in caso di displasia severa o oltre (CIN2+, cioè neoplasia intracervicale di grado moderato-severo).

Inoltre, la prevalenza delle infezioni da HPV varia con l'età, essendo più elevata nelle giovani donne sessualmente attive. Anche in Italia, il picco di prevalenza si osserva nelle donne giovani: uno studio condotto in sei Regioni (Emilia Romagna, Lazio, Piemonte, Toscana, Veneto e PA Trento), in donne tra 25 e 64 anni, ha, infatti, mostrato come la prevalenza diminuisca dal 16% in donne di età 25-34 anni al 10% nella fascia 35-39 anni ed al 5% circa nelle donne oltre i 50 anni (Figura 1).

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 2006 e Ronco 2006

Nelle casistiche italiane, il tipo più frequente è il 16, identificato nel 30% circa di tutte le infezioni diagnosticate in donne che si rivolgevano ai servizi ginecologici ambulatoriali o di screening, e nel 67% delle infezioni nelle donne con lesioni di alto grado.

Ulteriori informazioni circa il rischio di acquisire un'infezione da HPV derivano da studi di incidenza, condotti in diverse nazioni a partire dagli anni '90. Le donne di età inferiore ai 25 anni hanno la più alta incidenza di acquisizione dell'infezione da HPV ad alto rischio (4.5 casi per 100 donne per anno), che cala all'1% per anno in donne di età compresa tra 35 e 55 anni.

g/m



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Va, comunque, sottolineato che la maggior parte (70-90%) delle infezioni è transitoria, e guarisce spontaneamente senza lasciare esiti. In particolare, è stato documentato che l'80% delle donne che aveva avuto una diagnosi di infezione, risultava HPV-DNA negativa dopo 18 mesi. Allo stesso tempo, il rischio di non eliminare spontaneamente l'infezione da HPV ad alto rischio aumenta con l'età.

La probabilità che l'infezione non regredisca spontaneamente evolvendo verso la persistenza sembra dipendere dal tipo di HPV, ed è più elevata per l'HPV 16.

Gli studi condotti durante il processo di sviluppo del vaccino quadrivalente anti-HPV hanno mostrato un'incidenza di infezioni persistenti da HPV 16 (definite come un test PCR per HPV DNA positivo in due campioni prelevati ad almeno 4 mesi di distanza) pari a 4-6 casi per 100 donne non vaccinate-anno.

Il carcinoma della cervice uterina

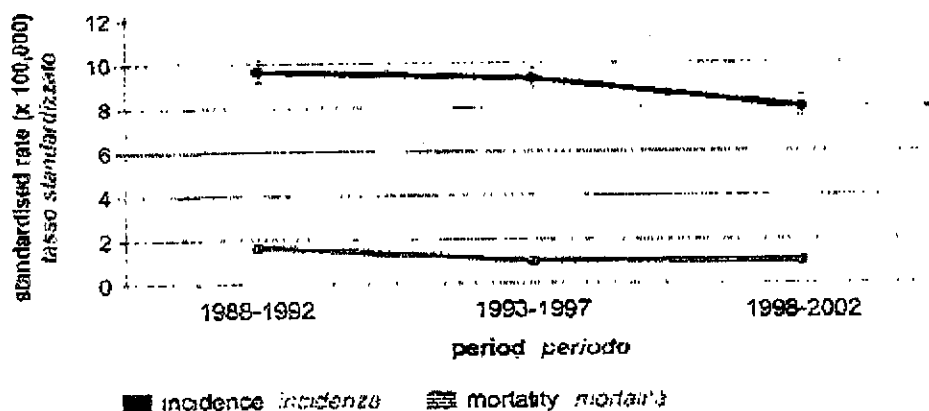
Incidenza

In Italia, i dati sull'incidenza e mortalità del carcinoma della cervice sono desumibili dai 21 Registri Tumori distribuiti sull'intero territorio nazionale, che per gli anni 1998-2002 coprono circa il 25% della popolazione italiana, pari a circa 15 milioni di abitanti.

La percentuale di popolazione cui i dati dei registri si riferiscono varia per area geografica, essendo rispettivamente del 37% al Nord, 25% al Centro ed 11% al Sud Italia.

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 ad una stima di 3.418 nuovi casi insorti ogni anno in Italia (Figura 2).

Figura 2: Tassi standardizzati di incidenza e mortalità da carcinoma della cervice uterina per classi di età, Italia 1998-2002.



L'incidenza annuale per area geografica varia da circa 4 a 10 casi per 100.000 donne, senza un chiaro trend geografico.

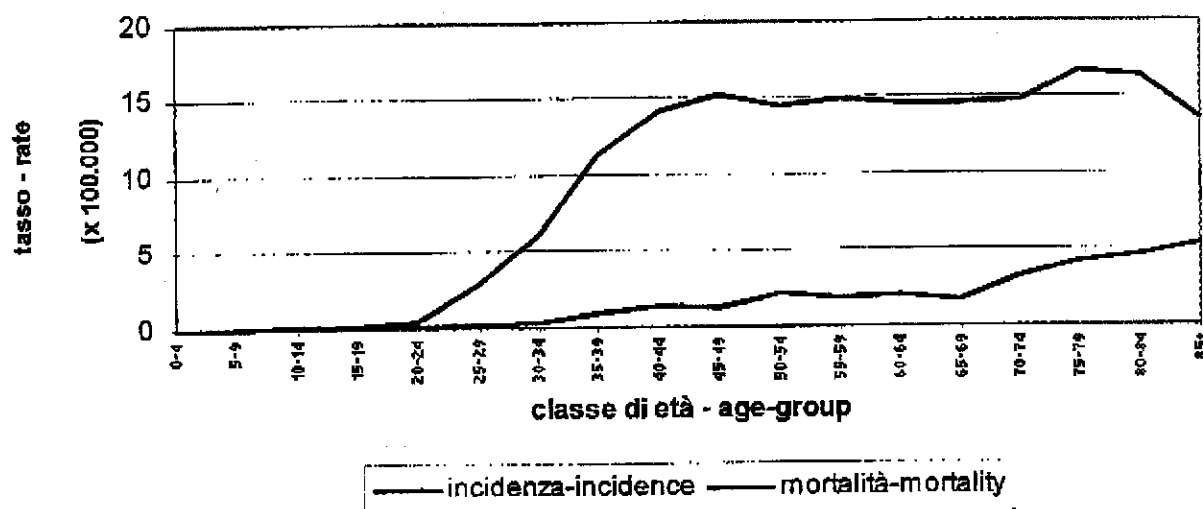
Il tumore della cervice rappresenta l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati tra le donne. Nel corso della vita, il rischio cumulativo di avere una diagnosi di tumore della cervice è del 6,2 per 1000 (1 caso ogni 163 donne). Come mostrato in Figura 3, il rischio di malattia aumenta all'aumentare dell'età, con un picco nelle donne tra 75 e 84 anni.



Handwritten signature or initials in the bottom left corner.

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

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



Fonte: AIRT working group, 2006

Come osservato in tutte le nazioni dove sono attivi programmi di screening del carcinoma della cervice (vedi paragrafo 3), la riduzione dell'incidenza è principalmente a carico dei carcinomi a cellule squamose, che negli anni 1998-2002 hanno rappresentato il 66% del totale dei casi con conferma istologica afferenti ai Registri Tumori. Stanno invece aumentando in proporzione gli adenocarcinomi, che originano dall'epitelio del canale cervicale ed hanno minori probabilità di essere identificati precocemente con il pap-test. Negli anni 1998-2002, gli adenocarcinomi hanno costituito il 12% dei tumori maligni della cervice.

Nelle aree coperte da registri tumori, la sopravvivenza a 5 anni per le pazienti con diagnosi di carcinoma della cervice negli anni 1995-99, è stata complessivamente del 66%, più elevata al centro-nord (65-68 %) rispetto al sud (55%).

La sopravvivenza relativa varia con l'età, ed è maggiore nelle donne più giovani, passando dall'80% nella fascia di età 15-44 anni, al 37% oltre i 75 anni di età.

I livelli di sopravvivenza, in progressivo miglioramento dagli anni '80, si sono mantenuti sostanzialmente stabili negli anni '90.

Mortalità

I dati di mortalità forniti dai registri tumori sono dai dati ISTAT a livello provinciale o locale.

Nel 2002, sono morte per carcinoma della cervice 370 donne, ed altre 1.756 donne sono morte per tumore 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 per carcinoma della cervice corretto per misclassificazione è di 3 morti per 100.000 donne, pari a circa 1000 decessi per anno.

Il rischio cumulativo di decesso per tumore della cervice nell'arco della vita è di 0,8 per 1000 donne. Come osservato per l'incidenza, anche la mortalità aumenta all'aumentare dell'età (Figura 2).

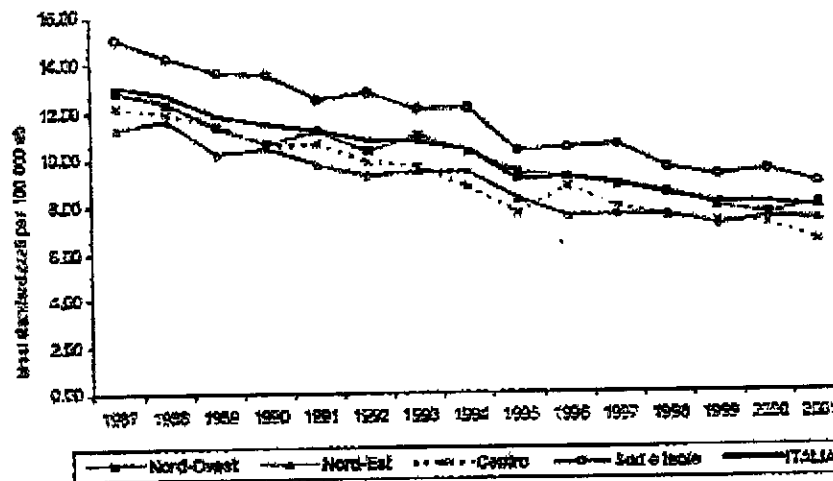
Handwritten signature

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Per avere informazioni sull'andamento nel tempo della mortalità, sono stati analizzati i dati ISTAT dal 1987 al 2002, riferiti a tutti i decessi da tumori maligni dell'utero. E' attualmente in corso uno studio per ottenere stime aggiustate per misclassificazione nel tempo, che consentiranno di avere informazioni specifiche circa il trend temporale del carcinoma della cervice.

Come mostrato in Figura 3, i tassi standardizzati di incidenza mostrano un andamento di costante riduzione su tutto il territorio nazionale, pur essendo evidente una maggiore mortalità al Sud rispetto al centro-nord.

Figura 3. Tassi di mortalità standardizzati per area geografica, 1987-2001



Fonte: CNESPS-ISS

Il decremento di incidenza è inoltre evidente in tutte le fasce di età (Tabella 1).

Tabella 1: Mortalità per i tumori maligni dell'utero in Italia nel periodo 1990-2002. Numerosità dei decessi e tassi di mortalità per 100.000, specifici per classe di età.

| Anno | decessi | tasso | decessi | tasso | decessi | tasso | decessi | tasso | decessi | tasso | decessi | tasso | decessi | tasso |
|------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | 0-24 | | 25-34 | | 35-44 | | 45-54 | | 55-64 | | 65-74 | | 75-84 | |
| 1990 | 3263 | 11.2 | 32 | 0.8 | 150 | 3.9 | 298 | 8.3 | 642 | 18.3 | 814 | 30.7 | 1003 | 53.2 |
| 1991 | 3240 | 11.1 | 31 | 0.7 | 128 | 3.3 | 307 | 8.5 | 598 | 17.1 | 872 | 31.9 | 985 | 52.0 |
| 1992 | 3171 | 10.8 | 31 | 0.7 | 129 | 3.3 | 300 | 8.2 | 585 | 16.7 | 819 | 28.6 | 939 | 50.5 |
| 1993 | 3204 | 10.9 | 21 | 0.5 | 146 | 3.8 | 307 | 8.3 | 546 | 15.6 | 893 | 29.7 | 915 | 50.9 |
| 1994 | 3154 | 10.8 | 42 | 0.9 | 114 | 3.0 | 271 | 7.3 | 539 | 15.3 | 891 | 28.5 | 899 | 51.8 |
| 1995 | 2842 | 9.6 | 24 | 0.5 | 124 | 3.2 | 244 | 6.6 | 462 | 12.9 | 836 | 26.0 | 786 | 44.1 |
| 1996 | 2913 | 9.9 | 31 | 0.7 | 106 | 2.7 | 288 | 7.7 | 497 | 13.9 | 780 | 24.1 | 804 | 43.3 |
| 1997 | 2884 | 9.7 | 26 | 0.6 | 122 | 3.0 | 256 | 6.8 | 473 | 13.2 | 797 | 24.8 | 781 | 40.8 |
| 1998 | 2761 | 9.3 | 23 | 0.5 | 126 | 3.1 | 244 | 6.5 | 446 | 12.5 | 733 | 22.6 | 772 | 39.2 |
| 1999 | 2664 | 9.0 | 18 | 0.4 | 106 | 2.5 | 249 | 6.5 | 431 | 12.2 | 688 | 21.2 | 750 | 37.1 |
| 2000 | 2705 | 9.1 | 14 | 0.3 | 113 | 2.6 | 239 | 6.2 | 415 | 11.8 | 729 | 22.4 | 746 | 36.0 |
| 2001 | 2663 | 9.0 | 11 | 0.2 | 101 | 2.3 | 258 | 6.7 | 407 | 11.6 | 655 | 20.2 | 773 | 36.0 |
| 2002 | 2693 | 9.1 | 19 | 0.4 | 93 | 2.1 | 236 | 6.2 | 409 | 11.5 | 677 | 20.9 | 790 | 35.1 |



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

3. La prevenzione del carcinoma della cervice attraverso i programmi di screening organizzato

L'intervallo tra la comparsa di lesioni pre-cancerose diagnosticabili e la comparsa di un tumore invasivo è molto lungo, in media più di 10 anni. Per questo, la prevenzione del carcinoma della cervice uterina è basata su programmi di screening, che consentono di identificare e trattare le lesioni precancerose prima che evolvano in carcinoma.

L'"Handbook" sullo screening cervicale prodotto dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro nel 2005 stima che lo screening mediante Pap-test ogni 3-5 anni fornisca una protezione dell'80% rispetto all'insorgenza del tumore.

Riduzioni sostanziali dell'incidenza e mortalità per carcinoma cervicale a livello di popolazione si sono osservate in particolare dopo l'introduzione di programmi organizzati, che garantiscono un'elevata copertura e qualità e continuità delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Esempi sono rappresentati da alcuni paesi nordici (in particolare dalla Finlandia dove la riduzione di incidenza a livello di popolazione è stata del 70%) e dall'Inghilterra dopo la riorganizzazione del programma di screening.

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. Le Linee Guida Europee e la Commissione Oncologica Nazionale raccomandano inoltre che tali programmi di screening raggiungano l'85% delle donne nella fascia di età target.

L'estensione dei programmi organizzati di screening è notevolmente aumentata negli ultimi anni. Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale Screening, nel 2005 il 67% delle donne italiane tra 25 e 64 anni viveva in aree in cui erano attivi programmi di screening organizzato della cervice, rispetto al 16% nel 1998. L'adesione all'invito resta tuttavia limitata (37% nel 2005) ed è variabile tra le differenti aree geografiche, con un trend in 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 (fonte: Istituto Seriore di Sanità/CCM) 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 3 anni.

In considerazione del fatto che la vaccinazione non previene le infezioni di tutti i tipi di HPV ad alto rischio oncogeno, appare evidente che i programmi di screening organizzato non potranno essere interrotti, ma che al contrario sarà importante continuare le azioni intraprese per aumentare la copertura e favorire l'adesione specie nelle aree del Sud del paese. Oltre ad offrire un'opportunità di prevenzione secondaria, lo screening rappresenta anche un punto cardine della strategia vaccinale in quanto strumento di verifica dell'efficacia della strategia vaccinale oltre che di rilevazione dell'andamento epidemiologico delle lesioni precancerose e del carcinoma della cervice.

Handwritten signature or initials.



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Disponibilità di vaccini preventivi

Sono stati recentemente autorizzati per l'uso due vaccini per la prevenzione primaria delle infezioni da HPV e delle forme tumorali correlate. Tali vaccini anti-HPV sono costituiti da "virus-like particles" – VLPs L1 - non infettanti, in quanto prive di DNA, ma capaci di mantenere le proprie proprietà immunogeniche.

Entrambi i vaccini contengono VLPs dei genotipi HPV-16 e HPV-18, ritenuti attualmente responsabili di circa il 70% dei carcinomi della cervice uterina. Uno dei due vaccini è quadrivalente e contiene anche VLPs dei genotipi HPV-6, e HPV-11 responsabili di circa il 90% dei condilomi genitali.

- **Gardasil (Merck)**
 - Quadrivalente (HPV tipi 16/18/6/11)
 - Via i.m. in 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)
 - Adjuvante: alluminio

- **Cervarix (GlaxoSmithKline)**
 - Bivalente (HPV tipi 16/18)
 - Via i.m. in 3 dosi (0, 1 e 6 mesi)
 - Adjuvante AS04 (Al(OH)₃ + MPL)

Per entrambi i prodotti, il ciclo vaccinale consiste nella somministrazione per via intramuscolare di tre dosi, nell'arco di 6 mesi.
I vaccini non hanno effetto terapeutico.

Con Determinazione 28 febbraio 2007 (G.U. n. 52 del 3 marzo 2007) per il vaccino anti-HPV Gardasil® e con Determinazione del 29 ottobre 2007 (G.U. n. 271 del 21 novembre 2007, s.o. n. 239) per il vaccino anti-HPV Cervarix®, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha deliberato il regime di rimborsabilità ed il prezzo di vendita dei vaccini anti-HPV. I vaccini sono stati classificati in classe H-RR e ne è stata prevista la dispensazione attraverso il SSN e la gratuità per le bambine nel corso del dodicesimo anno di vita.

Efficacia della vaccinazione

L'indicazione d'uso è basata sulla dimostrazione di efficacia ed immunogenità in donne adulte sessualmente attive (tra 16 e 26 anni per il Gardasil, e tra 10 e 25 anni per il Cervarix) e sulla dimostrazione dell'immunogenicità in bambini ed adolescenti (maschi e femmine tra 9 e 15 anni per il Gardasil, solo femmine tra 10 e 16 anni per il Cervarix).
L'efficacia protettiva del Gardasil non è stata valutata nei maschi.

Efficacia clinica

Non essendo etico attendere che una donna sviluppi un carcinoma invasivo, gli esiti considerati per la stima dell'efficacia clinica sono state le lesioni precancerose. In particolare, vengono considerati indicatori attendibili le lesioni CIN 2 e CIN3 (CIN 2+).

I risultati ottenuti dai due prodotti non sono completamente confrontabili, perché i criteri di inclusione negli studi e nell'analisi di efficacia differiscono tra i due prodotti.

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Per il Gardasil l'efficacia clinica è stata valutata:

- nelle donne che non erano state infettate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino (cioè negative per HPV 6,11,16,18 sia alla PCR che alla ricerca degli anticorpi specifici circolanti valutati prima di iniziare il ciclo vaccinale, e fino ad 1 mese dopo la terza dose), ed avevano ricevuto il ciclo vaccinale completo (3 dosi) entro 1 anno dall'arruolamento, in assenza di violazioni dal protocollo (Per Protocol Population –PPE) (Tabella 2).
In questa popolazione, l'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN 2+ è stata del 99%.
- nel totale delle donne partecipanti, incluse le donne con infezione da HPV (27% del totale) e quelle che non avevano completato il ciclo vaccinale (Intention to Treat Population). In questa popolazione, l'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN 2+ è stata invece del 44%.
- Infine, nel totale delle donne partecipanti, incluse le donne 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 18%.

Per il Cervarix l'efficacia clinica è stata valutata:

- nelle donne che non erano state infettate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino (cioè negative per HPV 16,18 sia alla PCR che alla ricerca degli anticorpi specifici circolanti valutati prima di iniziare il ciclo vaccinale, e fino ad 1 mese dopo la terza dose), ed avevano ricevuto almeno una dose di vaccino.
In questa popolazione, l'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN 2+ è stata del 90% (analisi pre-specificata) (Tabella 2).
- Nella stessa popolazione sopra riportata, conducendo un'ulteriore analisi nelle donne che avevano una lesione CIN 2+ in presenza di infezione da più tipi di HPV. In questi casi, sono stati valutati i tipi di HPV presenti al momento della diagnosi di CIN 2+, e quelli eventualmente presenti in precedenti prelievi. La lesione CIN 2+ è stata quindi attribuita al tipo di HPV che era già presente nei prelievi precedenti la diagnosi. In questa analisi, l'efficacia clinica stimata per la prevenzione delle lesioni CIN 2+ è stata del 100% (analisi post-hoc) (Tabella 2).

Tabella 2. Efficacia clinica dei vaccini anti-HPV verso le lesioni CIN 2+

| Tipo vaccino | Età | Numero partecipanti | | Follow-up medio | % efficacia (IC 95%) | | | | |
|-----------------|------------|---------------------|---------------|-----------------|----------------------|---------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
| | | vaccinate | Non vaccinate | | PPE | ITT | ITT, tutti i tipi di HPV | Pre-specificata | Post hoc |
| Quadri-valente* | 16-26 anni | 10.291 | 10.292 | 3 anni | 99 (93-100) | 44 (31-55) | 18 (7-29) | - | - |
| Bi-valente** | 15-25 anni | 7.788 | 7.838 | 15 mesi | - | - | - | 90 (53-99) | 100 (74-100) |

*Adattato da Ault, 2007

** Adattato da Paavonen, 2007

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

I dati di immunogenicità mostrano che oltre il 98% delle donne tra 15 e 26 anni presentava anticorpi specifici per i tipi di HPV contenuti nei vaccini, un mese dopo la somministrazione della terza dose.

Valutazioni condotte in bambine e ragazze tra 9 e 15 anni hanno dimostrato che in questa fascia di età il vaccino induce una risposta immunitaria maggiore di quella osservata nelle donne tra 15 e 26 anni.

La vaccinazione prima dell'inizio dei rapporti sessuali è quindi particolarmente vantaggiosa perché induce un'efficace protezione prima di un eventuale contagio con HPV.

Sicurezza della vaccinazione

I trial clinici condotti prima dell'immissione in commercio dei due vaccini hanno mostrato che le reazioni più frequenti, associate significativamente alla vaccinazione sono la febbre e le reazioni locali nella sede di iniezione. Queste reazioni hanno avuto una frequenza $\geq 10\%$. Come per tutti i farmaci sono state raramente segnalate anche reazioni di possibile natura allergica (broncospasmo, orticaria). La frequenza di orticaria, tuttavia, non è risultata più elevata nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo di controllo (0,06%, rispetto allo 0,18%).

La presenza di un'infezione da HPV al momento della vaccinazione non modifica il profilo di sicurezza.

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in gravidanza. Nelle gravidanze insorte durante gli studi clinici (2.266 donne di cui 1.115 vaccinate e 1.151 del gruppo placebo per il Gardasil; 1.737, di cui 870 vaccinate per il Cervarix) non è stato rilevato alcun impatto negativo sulla fertilità in termini di incidenza di aborti spontanei, morti intrauterine e anomalie congenite. Tuttavia i dati disponibili non sono sufficienti per raccomandarne l'uso in gravidanza.

Controindicazioni e precauzioni

La vaccinazione è controindicata in caso di allergia ad una dose precedente dello stesso vaccino o ad uno dei suoi componenti. Inoltre deve essere eseguita se si ha in corso una malattia acuta con febbre. In questo caso, la vaccinazione va rimandata a guarigione avvenuta.

Non vi sono dati circa l'uso di questo vaccino in soggetti con deficit della risposta immune, inclusa l'infezione da HIV. Per queste persone, la vaccinazione potrebbe non essere altrettanto efficace rispetto a quanto osservato negli studi clinici.

Come tutte le vaccinazioni eseguite per via intramuscolare, anche questo vaccino va somministrato con cautela alle persone con deficit della coagulazione.

- stimare attraverso modelli matematici il possibile impatto di diverse strategie di prevenzione del carcinoma della cervice (programmi di screening/vaccinazione)

Dati di sorveglianza post-marketing

Gli USA sono stati la prima nazione ad autorizzare il vaccino anti-HPV (Gardasil), nel Giugno 2006. Al 4 giugno 2007 risultavano distribuite oltre 5 milioni di dosi (CDC Q&A, 2007). I dati di farmacovigilanza statunitensi (VAERS) non hanno ad oggi mostrato segnali di allarme, e non sono state intraprese misure a riguardo. La maggioranza delle segnalazioni ha riguardato reazioni locali nella sede di iniezione, e vi sono casi dei casi di svenimento dopo l'iniezione. Per questo, le norme di buona pratica vaccinale

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

prevedono che le persone vaccinate restino per almeno 15 minuti dopo la somministrazione nell'ambulatorio dove la vaccinazione è stata seguita.

Sono stati inoltre segnalati 13 casi di Sindrome di Guillan Barrè e tre decessi in associazione temporale con la vaccinazione. Questi casi sono stati indagati in dettaglio; in particolare i decessi sono stati causati rispettivamente da un'embolia polmonare, una miocardite ed un disturbo della coagulazione. Non vi sono evidenze di un'associazione causale con la vaccinazione.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia di campo ottenuti dopo l'introduzione sul mercato del vaccino.

Ricerca post-marketing

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, sarà comunque importante condurre ulteriori valutazioni mirate a migliorare le conoscenze su alcuni temi rilevanti. Tra questi, citiamo l'efficacia, l'immunogenicità e il profilo di sicurezza a lungo termine, l'impatto della vaccinazione sulle politiche di screening, e la potenziale pressione selettiva della vaccinazione sui tipi circolanti di HPV. A questi si affiancano altri punti importanti per l'attuazione di politiche vaccinali, quali le possibilità di somministrazione contemporanea con altre vaccinazioni (ad oggi sono disponibili solo dati di co-somministrazione con il vaccino antiepatite B), ed informazioni sulla vaccinazione di persone con deficit della risposta immune, inclusa l'infezione da HIV.

A questo proposito, il Ministero della Salute ha finanziato alcuni studi, che hanno tra gli altri, gli obiettivi di:

- descrivere l'incidenza per carcinoma della cervice in Italia, per area geografica ed età
- descrivere la mortalità per carcinoma della cervice in Italia, aggiustata per misclassificazione, per area geografica ed età
- stimare la prevalenza delle infezioni da HPV ad alto rischio nelle donne tra 18 e 26 anni, residenti nel nord, centro e sud Italia
- stimare la prevalenza delle infezioni da HPV ad alto rischio nelle donne tra 25 e 60 anni residenti nel nord, centro e sud Italia
- effettuare una indagine di conoscenza, attitudine e pratica (CAP) sul tumore della cervice uterina e le sue possibilità di prevenzione primaria e secondaria, in un campione di donne italiane di 18-26 anni
- stimare l'adesione all'offerta attiva della vaccinazione contro l'HPV rivolta a donne italiane tra 18 e 26 anni
- valutare la fattibilità di uno studio sull'interazione tra vaccinazione anti-HPV e screening del carcinoma della cervice

Il programma di vaccinazione contro l'HPV: l'esperienza di altri Paesi

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

L'OMS evidenzia quindi l'importanza di identificare in ogni nazione la strategia più appropriata per offrire il vaccino in questa popolazione.

Le ragazze tra 14 e 26 anni di età vengono considerate come target secondario di vaccinazione, e viene sottolineata la necessità di maggiori dati di costo-efficacia, sia per



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

questa popolazione che per i giovani maschi. Inoltre, viene riportato come 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.

Si sottolinea quindi che, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, l'OMS raccomanda, come target prioritario della vaccinazione le pre-adolescenti (9-13 anni).

Gli Stati Uniti sono stati la prima nazione ad introdurre la vaccinazione su larga scala. La vaccinazione di routine, con 3 dosi, è infatti raccomandata per le ragazze di 11-12 anni, 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.

In Europa, per quanto riguarda l'offerta della vaccinazione anti-HPV, si rimanda alla tabella di seguito riportata.

Tabella. 3: Lo stato dei Paesi Europei riguardante l'introduzione di vaccino HPV nel programma nazionale di immunizzazione (aggiornato dicembre 2007)

| Status | Paesi |
|---|------------------------------|
| Vaccino introdotto nel programma nazionale | Fr, It, Au, Ge |
| In attesa di autorizzazione dall'autorità nazionale dopo raccomandazione della Commissione Consultiva | Gr, Sk, |
| Vaccino in valutazione dalla Commissione Consultiva Sw, UK | Be, DK, Lu, No, Por, Sl, Sp, |
| Revisione pianificata dell'introduzione del vaccino | Cz, Fi, Ir, La, Li, Ne, Pol |
| Nessuna revisione pianificata dell'introduzione del vaccino | Bu, Cy, Hu, Ic, Ro |

Fonte: CNESPS-ISS

Obiettivi di salute del programma di vaccinazione

La Risoluzione WHA57.12, "Strategia Globale per la Salute Riproduttiva", adottata dagli Stati Membri dell'OMS nel 2004, identifica, tra i cinque componenti essenziali della salute sessuale e riproduttiva, la lotta alle malattie sessualmente trasmesse, incluso il cervicocarcinoma. Nel documento viene, inoltre, sottolineato che, viste le strette correlazioni esistenti tra la salute sessuale e quella riproduttiva, interventi realizzati in un ambito avranno inevitabilmente ripercussioni significative anche nell'altro. È, pertanto, necessario implementare i servizi esistenti per la realizzazione di interventi nuovi, guardando alla massima sinergia.

La Risoluzione WHA58.22, adottata dagli Stati Membri dell'OMS durante la 58^a Assemblea Mondiale della Sanità nel 2005 e riguardante le attività di prevenzione e controllo delle patologie neoplastiche, enfatizza l'importanza della lotta al cervicocarcinoma per il raggiungimento degli obiettivi internazionali di sviluppo e di quelli relativi alla salute riproduttiva. Viene, inoltre, messa in risalto "la necessità di promuovere la ricerca per lo sviluppo di un efficace vaccino contro il cervicocarcinoma".



Handwritten signature or initials in the bottom left corner.

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

La Global Immunization View and Strategy (GIVS), sviluppata congiuntamente da OMS ed UNICEF ed adottata dall'OMS durante la 58^a Assemblea Mondiale della Sanità nel 2005, mira ad ampliare il Programma Esteso di Immunizzazione (EPI) ad altri contesti ed altri gruppi di età.

La "Strategia Globale dell'OMS per la prevenzione ed il controllo delle infezioni sessualmente trasmesse: 2006-2015", approvata durante la 59^a Assemblea Mondiale della Sanità nel 2006, mette in risalto le opportunità offerte dalla vaccinazione anti-HPV, come prevenzione dell'infezione da HPV e del cervicocarcinoma, e come occasione di educazione sessuale degli adolescenti quale misura di prevenzione contro le malattie sessualmente trasmesse in genere.

La disponibilità del vaccino anti-HPV rappresenta, oltre che un'importante occasione di prevenzione individuale, soprattutto una rilevante opportunità per l'intera comunità. D'altro canto, essa impone ponderate riflessioni per l'impegno operativo che comporterà e presenta molteplici implicazioni per l'identificazione della migliore strategia da attuare. La disponibilità di uno strumento di prevenzione primaria contro una malattia che colpisce doppiamente la donna, in quanto malattia oncologica e poiché interessa l'apparato riproduttivo, rischia, se non preceduta ed accompagnata da una pianificazione meticolosa e da una informazione corretta, di produrre un'inappropriata aspettativa.

Altra minaccia insita in tale contesto è quella di trascurare l'importanza, e pertanto accantonare, quelle azioni di verifica necessarie al fine di valutare l'impatto e l'efficacia degli interventi realizzabili in questo ambito.

In base alle evidenze attualmente disponibili, ed in accordo con le raccomandazioni dell'OMS, i 12 anni risultano essere, nella realtà italiana, l'età più indicata per la vaccinazione.

La vaccinazione prima dell'inizio dell'attività sessuale è, infatti, particolarmente vantaggiosa perché induce una protezione elevata prima di un eventuale contagio con l'HPV. D'altronde il successo delle strategie vaccinali si fonda, da sempre, sulla vaccinazione prima dell'esposizione all'agente infettivo.

Compito del Ministero della Salute, insieme alle Regioni, è quello di governare la disponibilità di tale strumento di prevenzione, fornendo indirizzi coerenti ai servizi e agli operatori, sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili, al fine di garantire equità di accesso e parità di offerta attiva delle prestazioni sanitarie, inclusa la prevenzione primaria, a tutta la popolazione target nazionale.

In caso contrario si verrebbe a creare una situazione di difformità nelle modalità di accesso e pagamento e, addirittura, differenti modalità di offerta in diverse AUSL della stessa Regione che, oltre a produrre un sentimento di disagio nella popolazione,

PROGRAMMA DI VACCINAZIONE

In Italia, le vaccinazioni sono prestazioni erogate attraverso strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale, caratterizzate da diversità dei modelli organizzativi a livello regionale e locale.

Oltre agli operatori di queste strutture, un ruolo non trascurabile in ambito vaccinale è svolto anche dal pediatra di famiglia e dal medico di medicina generale. Essi hanno, con ciascun assistito (bambino o adulto), un rapporto esclusivo, caratterizzato dalla conoscenza di tutta la storia evolutiva e clinica, e finalizzato alla tutela della salute del singolo. Essi rappresentano un punto di riferimento per la famiglia, in merito alle vaccinazioni da effettuare ed alla migliore strategia vaccinale da adottare.



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Ne consegue che essi hanno anche una importante responsabilità, in termini di correttezza ed esaustività dell'informazione fornita all'assistito ed alla famiglia.

Inoltre, esistono realtà in cui anche il pediatra di famiglia vaccina direttamente i propri assistiti, talora proprio perché incaricato dalle Aziende sanitarie.

Sia il pediatra di famiglia che il medico di medicina generale hanno, pertanto, una funzione di supporto e rinforzo alla pratica vaccinale svolta dalle strutture pubbliche.

Infatti, se tradizionalmente il coinvolgimento di queste due figure professionali riguarda due ambiti diversi, rispettivamente le vaccinazioni in età pediatrica e quelle dell'adulto, nel caso della vaccinazione anti-HPV, considerata l'età target dell'intervento a cavallo tra l'infanzia e l'età adulta, non solo è inevitabile il coinvolgimento di entrambi, ma è quanto mai necessario rafforzare le sinergie e alleanze già esistenti attraverso una attività di programmazione mirata all'integrazione.

Contemporaneamente, è necessario il coinvolgimento anche di altre figure professionali, normalmente estranee al mondo delle vaccinazioni.

Infatti, dal momento che l'obiettivo di questa nuova vaccinazione consiste nel ridurre la morbosità e mortalità delle infezioni da HPV e del cervicocarcinoma, appare 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 cervicali sarà necessario mantenere livelli elevati di compliance allo screening. L'integrazione della comunicazione alle donne tra i due ambiti risulta, quindi, essenziale.

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

- indurre la migliore risposta immunitaria al vaccino e precedere l'inizio dell'attività sessuale, garantendo così la massima efficacia della vaccinazione;
- rivolgersi a ragazze che frequentano la scuola dell'obbligo facilitando l'offerta attiva anche a gruppi a rischio di deprivazione sociale;
- facilitare la comunicazione con le famiglie;
- mantenere la vaccinazione nell'ambito del patrimonio professionale e delle prestazioni delle Strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni del SSN: una rete esistente, consolidata ed esperta di vaccinazioni;
- raggiungere elevate coperture vaccinali in breve tempo, sfruttando le occasioni di contatto con le strutture vaccinali degli adolescenti, già target di altri interventi vaccinali;
- impiegare anagrafi vaccinali esistenti per: registrazione vaccinazioni effettuate, follow-up e valutazione coperture vaccinali e conseguente determinazione di impatto della vaccinazione sulla popolazione (anche se sul lungo periodo), in termini di guadagno di salute e risparmio della spesa sanitaria;
- proporre una stima finanziaria dei costi sostenibile da tutte le Regioni (uniformità di accesso gratuito come garanzia del diritto alla prevenzione vaccinale);
- promuovere l'integrazione ed il confronto con MMG, pediatri di libera scelta e altre categorie specialistiche, tradizionalmente impegnate nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie cronico-degenerative dell'apparato riproduttivo femminile;
- limitare le disuguaglianze;
- organizzare e gestire il monitoraggio dei vaccinati;
- stimare il futuro impatto della vaccinazione.



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Come già rilevato, il vaccino anti-HPV è efficace nelle donne fino ai 25/26 anni di età, a seconda del vaccino utilizzato, e, infatti, questo sarà disponibile per l'acquisto in farmacia dietro presentazione di prescrizione medica. Ai fini della valutazione dell'impatto della vaccinazione, sarà necessaria la registrazione, con modalità da programmare e implementare, di ogni vaccinazione effettuata.

Valutazione del programma di vaccinazione.

Come per tutte le attività di vaccinazione, è necessario che l'introduzione della vaccinazione anti-HPV sia affiancata da 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 dovrà essere accompagnata dalle seguenti azioni:

Monitoraggio della copertura vaccinale, attraverso la registrazione di dati anagrafici e vaccinali (nome commerciale e lotto del vaccino, data e ora di somministrazione) individuali. Per una lista delle variabili si rimanda al Piano nazionale vaccini 2005-2007. E' importante che tali informazioni vengano registrate in anagrafi vaccinali informatizzate. Inoltre, sarà necessario sensibilizzare i medici di famiglia, pediatri e ginecologi della necessità di comunicare alle ASL le vaccinazioni anti-HPV effettuate privatamente. A questo proposito, è opportuno che i medici vengano informati sulle modalità di trasmissione di tali informazioni, e che queste siano semplici e facilmente accessibili (ad es, fax, e-mail).

In ogni Regione, le coperture vaccinali verranno valutate annualmente con il metodo amministrativo routinario. In dettaglio, per le ragazze di ogni coorte di nascita target sarà calcolata la copertura vaccinale per la terza dose raggiunta entro il 13° anno di età. Ad esempio, le ragazze nate nel 1997 saranno chiamate attivamente per la vaccinazione nel 2008, e la copertura vaccinale per la terza dose sarà stimata in base alle vaccinazioni effettuate entro il 31 dicembre 2009.

Monitoraggio degli eventi avversi. In Italia, la sorveglianza degli eventi avversi a vaccino fa capo alla rete di farmacovigilanza coordinata dall'AIFA. Oltre a sensibilizzare i medici alla segnalazione, attraverso diversi canali (Bollettino informazione farmaci, sito web), è auspicabile che vengano individuate le modalità per condurre delle attività ulteriori di farmacovigilanza, basate ad esempio su siti sentinella che conducano un monitoraggio attivo dei possibili eventi avversi. I dati di farmacovigilanza verranno analizzati e diffusi su base annuale.

Monitoraggio degli esiti prevenibili. Gli esiti prevenibili sono rappresentati dalle infezioni da HPV ad alto rischio, dalle lesioni precancerose e dal tumore della cervice. Si tratta quindi di indicatori diversi, ottenibili sia da studi ad hoc, quali gli studi di prevalenza ed 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, che da dati routinari 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. E' essenziale, a questo proposito, un coordinamento delle informazioni desumibili dalle diverse fonti, in modo che queste siano rese stabilmente disponibili.

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Obiettivi di copertura del programma di vaccinazione

Raggiungimento di una copertura $\geq 95\%$, con tre dosi di vaccino, entro i cinque anni dall'inizio del programma di vaccinazione, cioè per le ragazze nate nel 2001, che saranno invitate attivamente alla vaccinazione nel 2012, e la cui copertura sarà valutata al 31 dicembre 2013.

Azioni da intraprendere

Ogni Regione dovrà assicurare la realizzazione delle attività di propria competenza per la messa in atto dell'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV, secondo la strategia individuata nel presente documento, anche attraverso la formalizzazione di un programma di vaccinazione che garantisca in particolare:

1. la formazione di tutti gli operatori coinvolti nella promozione, organizzazione ed effettuazione della vaccinazione anti-HPV (Ginecologi e Ostetriche, Pediatri di Libera Scelta, Medici di Medicina Generale, operatori di Sanità pubblica e dei Programmi di Screening), promuovendo il massimo grado di integrazione fra di loro e un alto livello di coerenza nelle azioni e nella comunicazione; a tale scopo, è disponibile, un 'pacchetto' formativo, composto da presentazioni in powerpoint, messo a punto da un sottogruppo del coordinamento Interregionale della prevenzione con l'Istituto Superiore di Sanità;
2. l'effettuazione dell'intervento vaccinale anti-HPV in modo omogeneo su tutto il territorio regionale in conformità con gli obiettivi previsti da questo documento e con le modalità concordate con le altre Regioni, nel rispetto della autonomia di ogni singola Regione nella organizzazione interna;
3. la partecipazione con il livello centrale a programmi di valutazione dell'efficacia e sicurezza della vaccinazione e del suo impatto epidemiologico sulla popolazione e sui programmi di screening organizzati, sia attraverso la rigorosa raccolta dei dati sia garantendo un'adeguata partecipazione ai programmi di studio in atto o di futura attivazione. Tali informazioni consentiranno anche di valutare le migliori strategie integrate di prevenzione primaria e secondaria, tenendo conto del rapporto costi-benefici a parità di tumori prevenuti.

Gli obiettivi

Gli obiettivi principali di un corso di formazione/informazione rivolto agli operatori sanitari sono i seguenti:

- permettere l'aggiornamento sulla malattia, sul profilo epidemiologico della stessa, sulle misure di prevenzione secondaria e loro modalità di offerta/implementazione;
- informare sui vaccini; efficacia, sicurezza, raggiungimento dei livelli di copertura raccomandati in base agli scenari attualmente descrivibili, comunicazione per adesione consapevole, anagrafe vaccinale per il follow up degli immunizzati;
- condividere i dati di letteratura più aggiornati sugli argomenti sopra citati tra tutte le figure sanitarie coinvolte (operatori di sanità pubblica e dei servizi vaccinali, ginecologi/ostetrici, oncologi, operatori dei consultori, pediatri di libera scelta, medici di medicina generale), al fine di permettere il confronto tra le diverse professionalità e permettere la condivisione delle diverse modalità di approccio alla prevenzione tese ad informare la popolazione target in modo omogeneo;
- mettere a punto delle strategie condivise di offerta attiva della vaccinazione alle pre-adolescenti.
- Migliorare l'utilizzo delle anagrafi vaccinali informatizzate in collegamento con le anagrafi sanitarie.



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

LA COMUNICAZIONE

Il percorso di introduzione del vaccino anti-HPV in Italia è stato già da tempo annunciato e seguito attraverso interventi sia sui media, sia sulla rete internet. Questi interventi sono stati promossi da organizzazioni e soggetti spesso con obiettivi e interessi differenziati: associazioni di genitori, società scientifiche, esponenti del mondo sanitario o dell'amministrazione pubblica.

La pluralità degli stakeholder e dei diversi interessi coinvolti rende quindi necessario fornire un'informazione chiara, omogenea e di elevata qualità, limitando il rischio che gli operatori sanitari ed i cittadini siano disorientati da messaggi contraddittori.

Pertanto, il Ministero della Salute realizzerà, nel primo trimestre del 2008, una campagna di comunicazione, per i destinatari del programma di vaccinazione e la popolazione in generale, sulla vaccinazione anti-HPV.

Gli obiettivi

Gli obiettivi principali di una strategia di comunicazione che accompagni l'avvio dell'offerta attiva della vaccinazione anti-HPV possono essere i seguenti:

- coinvolgere tutti gli attori dell'offerta vaccinale in una strategia condivisa;
- offrire ai cittadini, ai media e al mondo sanitario un'immagine compatta della sanità pubblica e delle scelte riguardo la vaccinazione anti-HPV
- valorizzare il percorso comune svolto da Stato e Regioni;
- offrire ai cittadini informazioni certe e comprensibili sulle caratteristiche e i vantaggi del vaccino e, più in generale, sull'importanza della prevenzione e di una sessualità sicura, a tutela della propria salute.

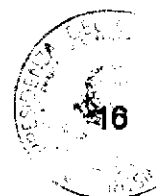
Le azioni

Una comunicazione proattiva ed efficace andrebbe articolata almeno su tre livelli di uguale peso e importanza:

1. chiarezza e valorizzazione della scelta politica delle istituzioni nazionali (Ministero, Consiglio superiore di Sanità, Aifa), nonché quella dei decisori politici sul territorio (Assessori, Presidenti Regioni, Direttori Generali, ecc)
2. coinvolgimento degli operatori di front-line responsabili dell'offerta vaccinale e più in generale delle figure di riferimento in questo campo (medici di famiglia, pediatri ecc.) attraverso la condivisione della strategia di vaccinazione prescelta;
3. l'informazione puntuale e precisa verso i cittadini (target primari e secondari) e il loro coinvolgimento in un percorso di empowerment per quanto attiene la prevenzione oncologica e della salute riproduttiva e sessuale.

Gli strumenti

I possibili strumenti per la realizzazione di una strategia di comunicazione sulla vaccinazione anti HPV, andranno definiti in dettaglio in uno specifico piano di comunicazione del Ministero della Salute, che sarà condiviso e reso disponibile per le Regioni e PP.AA..



MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Finanziamento

Alla Direzione Generale della Prevenzione sanitaria è stato assegnato un fondo per un totale di 40 milioni di euro dai seguenti capitoli finanziari del Ministero della Salute:

- Cap. 4100/P.G. n. 22 - denominazione "Spese per attività di programmazione e sorveglianza a tutela della salute umana" € 32.500.000,00;
- Cap. 4384 (di nuova istituzione) - denominazione "Somme da assegnare alle Regioni e Province autonome Trento e di Bolzano per attività di informazione, educazione sanitaria e monitoraggio a tutela della salute umana" € 7.500.000,00;

con la finalità di devolverli alle regioni e PP.AA. in massima parte per sostenere il programma di prevenzione, che include la vaccinazione anti-HPV.

L'allocazione di tali fondi dovrà compiersi, improrogabilmente, entro il 31 dicembre 2007, pena la messa in economia degli stessi.

Nel rispetto della piena autonomia decisionale delle Regioni e PP.AA., si rammenta l'unicità del programma di immunizzazione e, su suggerimento del Coordinamento interregionale della Prevenzione, si propone una campagna nazionale di comunicazione, delineata congiuntamente con il sopraccitato Coordinamento e gestita dal Ministero della Salute, per armonizzare l'offerta della vaccinazione anti-HPV nelle singole Regioni e PP.AA.

La campagna di comunicazione prevede l'assenza di copyright e la messa a disposizione del materiale prodotto a livello regionale ed aziendale, con possibilità di personalizzazione del materiale cartaceo con i propri loghi istituzionali. Si prevede, inoltre, una valutazione unica dell'impatto della campagna.

Per questa attività, viene definito un residuo del capitolo Cap. 4100/P.G. n. 22, per l'importo di 2 milioni di euro.

Inoltre, nel Disegno di Legge Finanziaria dell'anno 2008, è previsto, all'art. 86, lo stanziamento di un ulteriore di un contributo finanziario alle regioni e province autonome, finalizzato ad agevolare la diffusione tra le dodicenni della vaccinazione anti-HPV basata sull'offerta attiva del vaccino.

Si riporta, di seguito, la ripartizione del fondo del Ministero della Salute, da allocare entro il 31/12/2007, per quota pro capite, alle Regioni e PP.AA. (allegato A, che costituisce parte integrante e sostanziale del Decreto Ministeriale di assegnazione del fondo sopraccitato).



Handwritten signature and initials.

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

ALLEGATO A

Tabella di ripartizione del fondo relativo ai Cap. 4100/P.G. n. 22 e Cap. 4384 del Ministero della Salute da assegnare alle Regioni e Province autonome Trento e di Bolzano

| REGIONE / PROVINCIA AUTONOMA | Coorte femminile nata nel 1997 | % | FONDO (quota pro capite) |
|-------------------------------------|------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| | Compimento 11 anni durante il 2008 | | |
| Valle d'Aosta | 540 | 0,20 | 77.880,97 |
| Piemonte | 17011 | 6,46 | 2.453.394,77 |
| Liguria | 5671 | 2,15 | 817.894,41 |
| Lombardia | 40437 | 15,35 | 5.831.986,61 |
| Bolzano | 2731 | 1,04 | 393.875,79 |
| Trento | 2483 | 0,94 | 358.108,24 |
| Veneto | 20788 | 7,89 | 2.998.128,88 |
| Friuli Venezia Giulia | 4603 | 1,75 | 663.863,15 |
| Emilia Romagna | 16118 | 6,12 | 2.324.602,72 |
| Marche | 6224 | 2,36 | 897.650,29 |
| Toscana | 13732 | 5,21 | 1.980.484,21 |
| Umbria | 3365 | 1,28 | 485.313,82 |
| Lazio | 23130 | 8,78 | 3.335.901,53 |
| Campania | 33038 | 12,54 | 4.764.873,10 |
| Abruzzo | 5715 | 2,17 | 824.240,26 |
| Molise | 1429 | 0,54 | 206.096,12 |
| Puglia | 20855 | 7,92 | 3.007.791,89 |
| Basilicata | 2788 | 1,06 | 402.096,56 |
| Calabria | 9939 | 3,77 | 1.433.442,51 |
| Sicilia | 26230 | 9,96 | 3.782.995,99 |
| Sardegna | 6652 | 2,52 | 959.378,17 |
| TOTALE | 263479 | 100,00 | 38.000.000,00 |
| Campagna di comunicazione nazionale | | | 2.000.000,00 |

MINISTERO DELLA SALUTE
STRATEGIA PER L'OFFERTA ATTIVA DEL VACCINO CONTRO L'INFEZIONE DA HPV IN ITALIA

Referenze bibliografiche

1. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer* 2000 ;36 :2266-2271.
2. IARC Working Group. Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 64. Lyon. International Agency for Research on Cancer; 1995.
3. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111:278-85.
4. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Franco EL, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other Human Papillomavirus-related diseases. *Ped Infect Dis J* 2006; 25:S65-81
5. AIRT working group. I tumori in Italia-Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e prevenzione* 2006; (1) S: 64-65
6. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders JFP, Gillio-Tos A, Meijer CJLM, Merletti F, Franceschi S. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *European Journal of Cancer* 41, 297-305
7. De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C, Ciravolo G, Salinaro F, Manca N. Detection and genotyping of Human papillomavirus in cervical samples from Italian patients. *J Med Virol* 2005; 75: 588-592
8. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF, Pasciucco G, Cusimano ER, Sirito R, Gustavino CA. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population. *BMC Infectious diseases* 2006; 5:77.
9. Salfa MC, Bocci C, Lillo F, Brunini de Sousa SM, Barbero M, Stayton C, Suligoi B. Epidemiologia dell'infezione cervico-vaginale da Human Papillomavirus (HPV) in donne afferenti ad un programma organizzato per la prevenzione del cervicocarcinoma. Abstract accettato alla IX Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica. Parma 13-15 ottobre 2005.
10. Verteramo R, Pierangeli A, Calzolari E et al. Direct Sequencing of HPV DNA detected in gynaecologic outpatients in Rome, Italy. *Microbes and Infection* 2006 (in corso di stampa)
11. Rasso M, Bertoloni G, Mengoli C, Peron A, Benedetti P, Palù G. HPV genotype prevalence in cervical specimens with abnormal cytology: a report from north-east Italy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2005; 37 (6-7): 476-81.
12. Carozzi FM, Confortini M, Cecchini S et al. Triage with Human Papillomavirus testing of women with cytologic abnormalities prompting referral for colposcopy assessment. *Cancer* 2005; 105:2-7
13. Ronco G, Giubilato P, Naldoni C, Zorzi M, et al. Livello di attivazione ed indicatori di processo dei programmi organizzati di screening dei tumori del collo dell'utero in Italia. In: Osservatorio Nazionale Screening, Quarto rapporto. Novembre 2005
14. Harper DM, Franco EL, Wheller CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of bivalent L1 virus-like particles against human papilloma virus type 16 and 18: follow-up from a randomised trial. *Lancet* 2006; 367:1247-55.
15. Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet* 2007; 369: 2135-7.
16. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX. For the PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women. *Lancet* 2007; published online June 28. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60946-5.
17. Ault KA The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particles vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861-68.
18. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez A, Solomon D, Bratti MC, et al. For the Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection: A Randomized Trial. *JAMA* 2007; 298: 743-53.
19. Rambout, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177: 469-79.