

Progetto pilota HPV di Torino. Lo stato dell'arte

G Ronco
CPO Piemonte

Progetto pilota HPV

Donne invitate

Numero di donne invitate (ultimo invito 31/08/2012)

BRACCIO	
HPV	62606
PAP	52616
Totale	115222

Progetto pilota HPV

Donne invitate e aderenti per braccio e centro

Numero di donne invitate (entro il 30.04.2012) e aderenti (entro il 07.09.2012)

BRACCIO	Non aderente	Aderente	Totale	Adesione
HPV	25516	27307	52823	51.7%
PAP	21752	22437	44189	50.8%
Totale	47268	49744	97012	51.3%

Accettazione test HPV tra le aderenti all'invito

Aderenti HPV	Accettano test HPV	Non accettano
27307	24368	2939
	89.2%	10.8%

Progetto pilota HPV

Tempi di refertazione

	Braccio HPV (%)	Braccio convenzionale (%)
0-21 giorni	17005 (97.5%)	12206 (87.7%)
22 + giorni	430 (2.5%)	1716 (12.3%)

Progetto pilota HPV

Percentuale di positive al test HPV

Test HPV conclusi	Test negativi (%)	Test positivi (%)
15310	14349 (93.7%)	961 (6.3%)

Progetto pilota HPV
**Distribuzione della citologia
tra le donne HPV positive**

Negativo	571	64.7%
Insoddisfacente	22	2.5%
AGC	2	0.2%
ASC-US	47	5.3%
ASC-H	14	1.6%
LSIL	195	22.1%
HSIL	30	3.4%
CTM	2	0.2%
Totale	883	100.0%

Progetto pilota HPV

Distribuzione citologia nel braccio convenzionale

	PAP TEST	%	HPV PROIETTATO %	RATIO
Negativo	13434	96.5%		
Insoddisfacente	278	2.0%	0.2%	
AGC	1	0.0%	0.0%	
ASC-US	67	0.5%	0.3%	0.69
ASC-H	12	0.1%	0.1%	1.15
LSIL	101	0.7%	1.4%	1.91
HSIL	28	0.2%	0.2%	1.06
CTM	1	0.0%	0.0%	1.98
Totale	13922	100.0%		
ASC-US+	210	1.5%	2.1%	1.37

Progetto pilota HPV

Donne con indicazione a ripetere

	Braccio PAP		Braccio HPV gestione HPV	
Inadeguato	270	1.9%	8	0.1%
Modificazioni reattive	199	1.4%	12	0.1%
Smarrito/distrutto	14	0.1%		
HPV+ e PAP-			565	3.7%
Totale	483	3.5%	585	3.8%

Progetto pilota HPV

Esito ripetizione HPV a 1 anno

Motivo ripetizione	Esito ripetizione		
	In colpo	Negativo	Totale
Smarrito	1	0	1
HPV+	296 58.3% (54.0 – 62.6)	212 41.7%	508 100%
FU clinico	1	0	1
Totale	298	212	510

Progetto Pilota HPV

Referral rate

PAP TEST	HPV STIMATO	RATIO
1.90%	3.68%	1.94

Progetto Pilota HPV

Valore predittivo positivo %

	PAP TEST				HPV			
	CIN3 +	%	CIN2 +	%	CIN3 +	%	CIN2 +	%
CTM	1	100.0%	1	100.0%	2	1	2	100.0%
HSIL	19	70.4%	21	77.8%	19	63.3%	25	83.3%
LSIL	2	2.3%	4	4.7%	10	5.9%	15	8.9%
ASC-H	6	54.5%	8	72.7%	5	35.7%	9	64.3%
ASC-US	1	1.8%	1	1.8%	3	6.8%	6	13.6%
AGC	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Altro	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Secondo HPV+					2	5.4%	2	5.4%
HPV+ e PAP inad					0	0.0%	0	0.0%
Totale	29	13.7%	35	16.5%	41	11.3%	59	16.2%
Totale senza secondo HPV					39	11.9%	57	17.4%
VPP Pesati						8.6%		11.4%
Ratio vs. PAP						0.63		0.69

Progetto Pilota HPV

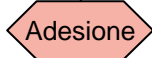
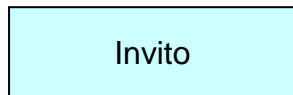
Detection rate

	CIN2+	CIN3+
HPV (stimato)	5.09	3.87
PAP TEST	3.06	2.54
RATIO	1.66	1.53

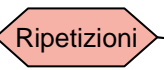
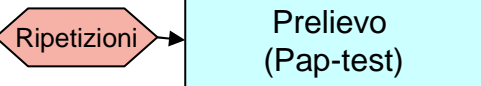
Stima dei costi

- Definizione del protocollo di screening
- Definizione dei costi dei singoli atti (inviti, prelievi, esecuzione test HPV, lettura citologia, colposcopie ecc.) in gran parte da dati rilevati dal pilota.
- Calcolo del numero di atti necessari con ogni approccio in base a: dati di letteratura, analisi ad-hoc di NTCC, dati dei programmi piloti italiani.
- Calcolo del costo complessivo moltiplicando il costo di ogni atto al numero di atti necessari e sommandoli.

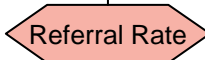
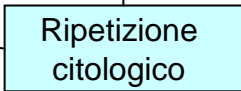
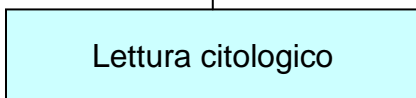
Organizzazione



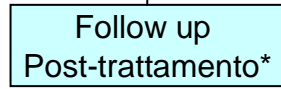
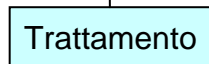
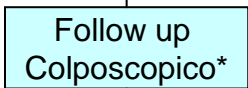
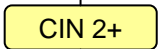
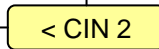
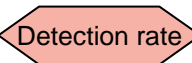
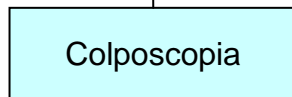
Primo Livello



Laboratorio



Secondo Livello



Organizzazione

Invito

Primo Livello

Prelievo (HPV e Pap-test)

Prelievo (solo HPV)

Laboratorio

Esecuzione test HPV

Esecuzione test HPV

Round Successivo

Lettura citologico

Round Successivo

Secondo Livello

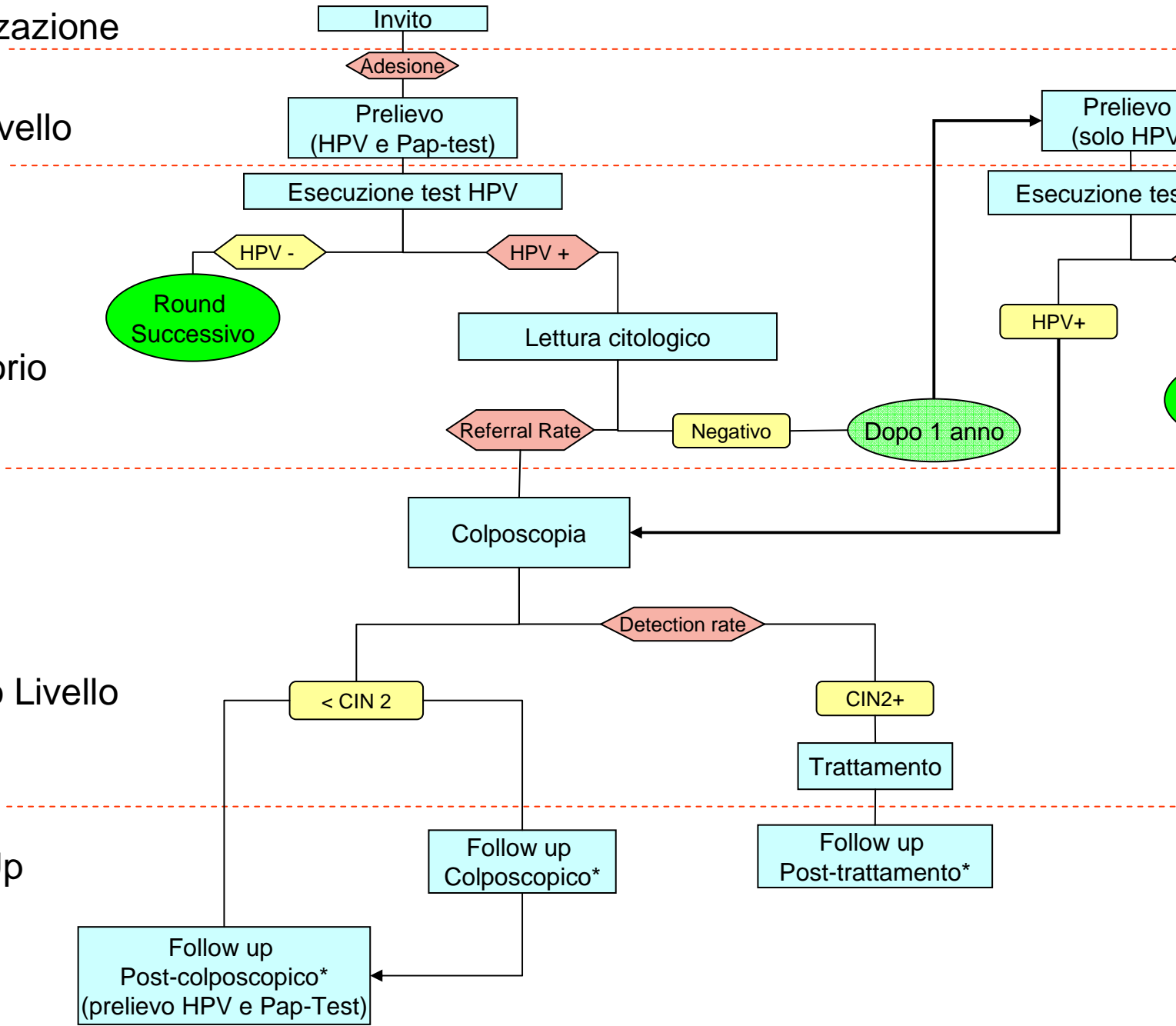
Colposcopia

Follow Up

Follow up Post-colposcopico* (prelievo HPV e Pap-Test)

Follow up Colposcopico*

Follow up Post-trattamento*



Parametri - test citologico

	Riferimento	Min	Max	Fonte
Adesione	45%	20%	85%	Pilota Torino / Survey / Ipotetico
No medio di citologie per donna screenata	1.036	1.012	1.121	NTCC (analisi ad hoc)/survey
Referral Rate a colposcopia	3.3%	1.0%	4.4%	NTCC/survey
No colposcopia per donna inviata in colposcopia	2.2	1.3	2.5	NTCC (parzialmente non pubblicato)
Detection rate CIN2+	0.29%	0.04%	0.57%	NTCC/survey

Parametri - test HPV

	Riferimento	Min	Max	Fonte
Adesione	45%	20%	85%	Pilota Torino / Survey / Ipotetico
% HPV positive al primo round	6%	5%	7%	NTCC 35-60
Invio immediato in colposcopia	30%	25%	50%	Pilota FI/ NTCC / Pilota Veneto
Clearance HPV a 1 anno nelle donne HPV+ con citologia normale	60%	50%	70%	NTCC – letteratura (prob. sottostimato per round successivi)
No colposcopie per donna HPV+ inviata in colposcopia	2.4	1.6	2.9	NTCC (parzialmente non pubblicato)
N esami (citologia+HPV) in FU post colposcopico donne inviate in colposcopia immediatamente	2.1		3.1	Estrapolato da letteratura (clearance)
N esami (citologia+HPV) in FU post colposcopico donne inviate in colposcopia dopo 1 anno	2.7		3.7	Estrapolato da letteratura (clearance)
Detection rate CIN2+ round 1	0.60%	0.35%	1.00%	NTCC
Detection rate CIN2+ round successivi	0.40%	0.25%	0.60%	Estrapolato POBASCAM
% HPV positive round successivi	5%	4%	6%	Estrapolato NTCC dati non pubbl. /POBASCAM

Costo dello screening con Pap test.

	Parametro		N	Costo unitario	Costo totale
Invito			222,222	€ 3.00	€ 666,667
	Adesione	45%	100,000		
Prelievo (con ripetizioni)	1+ripetizioni	103.6%	103,600	€ 6.84	€ 708,624
Lettura Citologico	1+ripetizioni	103.6%	103,600	€ 12.15	€ 1,258,740
Donne inviate in colposcopia	RR	3.3%	3,300		
Totale colposcopie (immediate e FU)		2.2	7,260	€ 95.00	€ 689,700
TOTALE				€ 33.24	€ 3,323,730
<i>Trattamenti</i>	<i>Detection rate</i>	0.29%	290	€ 1,785.00	€ 517,650
TOTALE con trattamenti				€ 38.41	€ 3,841,381

Costo dello screening con test HPV al primo round.

	Parametro		N	Costo unitario	Costo totale
Invito			222,222	€ 3.00	€ 666,667
Prelievo HPV e Pap test	Adesione	45%	100,000	€ 8.44	€ 844,000
Test HPV		100%	100,000	€ 14.57	€ 1,457,000
Lettura Citologico di triage	HPV+	6%	6,000	€ 16.00	€ 96,000
Donne inviate immediatamente in colposcopia	RR	30%	1,800		
Ripetizione HPV a 1 anno			4,200	€ 23.01	€ 96,642
Donne in colposcopia per doppio HPV+	1-clearance	40%	1,680		
Totale donne inviate in colposcopia (immediata e a 1 anno)			3,480		
Totale colposcopie effettuate (immediate, a 1 anno e FU)		2.40	8,352	€ 95.00	€ 793,440
FU post-colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate immediatamente in colposcopia		2.10	3,780	€ 35.00	€ 132,300
FU post-colposcopico (prelievo citologico e HPV con letture) per le donne inviate in colposcopia a 1 anno		2.70	4,536	€ 35.00	€ 158,760
TOTALE				€ 42.45	€ 4,244,809
<i>Trattamenti</i>	<i>Detect. rate</i>	0.60%	600	€ 1,785.00	€ 1,071,000
TOTALE con Trattamenti				€ 53.16	€ 5,315,809

Costo per donna screenata con Pap Test (trattamenti inclusi). Analisi di sensibilità.

	Costo Round	
	Riferimento: € 38.41	
	Costo Min	Costo Max
Adesione	€ 35.28	€ 46.75
No medio di citologie per donna screenata	€ 37.96	€ 40.03
Costo lettura vetrino	€ 37.22	€ 41.88
Referral Rate a colposcopia	€ 33.61	€ 40.71
No colposcopie FU convenzionale	€ 35.59	€ 39.35
Detection rate CIN2+	€ 33.95	€ 43.41
Scenario limite	€ 23.53	€ 60.67
Scenario limite con adesione al 45%	€ 26.67	€ 52.33

Costo per donna screenata con test HPV (trattamenti inclusi). Analisi di sensibilità.				
	Costo Round 1		Costo Round successivi	
	Riferimento: € 53.16		Riferimento: €47.46	
	Costo Min	Costo Max	Costo Min	Costo Max
Adesione	€ 50.02	€ 61.49	€ 44.32	€ 55.79
Costo test HPV	€ 50.48	€ 54.42	€ 44.80	€ 48.71
% HPV positive round 1	€ 51.03	€ 55.29		
Costo lettura citologia per le donne HPV+	€ 53.07	€ 53.40	€ 47.38	€ 47.66
Invio immediato in colposcopia	€ 52.71	€ 54.95	€ 47.09	€ 48.95
Clearance HPV a 1 anno nelle donne HPV+ con citologia normale	€ 51.80	€ 54.51	€ 46.33	€ 48.59
N colposcopie per donna HPV+ inviata in colposcopia	€ 50.51	€ 54.81	€ 45.26	€ 48.84
N esami (citologia+HPV) in FU post colposcopico		€ 54.38		€ 48.47
Detection rate round 1	€ 48.70	€ 60.30		
Detection rate round 2+			€ 44.78	€ 51.03
% HPV positive round successivi			€ 45.33	€ 49.59
Scenario limite	€ 37.30	€ 79.85	€ 34.10	€ 69.45
Scenario limite con adesione 45%	€ 40.44	€ 71.51	€ 37.24	€ 61.12

Costi stimati (trattamento incluso)

	Screening con HPV ogni 5 anni	Screening citologico ogni 3 anni
Costo di un round di screening	€ 47.5 (primo round con HPV) € 39,6 (round successivi)	€ 38,4
Costo dello screening 34-64 aa	€ 337.9	€ 442.6

Con prezzo di € 12.45 (IVA inclusa) per test HPV

Costi stimati (trattamento incluso)

	Screening con HPV ogni 5 anni	Screening citologico ogni 3 anni
Costo di un round di screening	€ 46.3 (primo round con HPV) € 40.7 (round successivi)	€ 38,4
Costo dello screening 34-64 aa	€ 290.3	€ 442.6

Con prezzo di € **6** (IVA inclusa) per test HPV

Costo e valutazione economica

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

HTA REPORT

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Ricerca del DNA di papillomavirus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino

HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors

Corrispondenza: Guglielmo Ronco
Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte,
via San Francesco da Paola 31, 10123 - Torino; tel +390116333850

Questo Rapporto è stato realizzato con il finanziamento del Ministero della salute nell'ambito del progetto strategico "Strumenti e metodi per il governo dei processi di innovazione tecnologica, clinica ed organizzativa nel Servizio sanitario nazionale – Un sistema integrato di ricerca" (2008-2010).

Si riconosce il contributo finanziario dell'Unione europea alla preparazione del capitolo 2 mediante il *grant agreement* No. 2006322.

Efficacia ed effetti indesiderati

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
- si accompagna ad un **aumento di effetti indesiderati** che, **qualora presente, è comunque limitato** sia in termini di invio inutile ad approfondimenti diagnostici che di sopradiagnosi e conseguente sopratrattamento di lesioni spontaneamente regressive

Elementi essenziali protocollo

- Test primario: DNA di HPV ad alto rischio da solo
- Intervalli di screening: almeno 5 anni
- Età di inizio: non prima dei 30-35 anni
- Uso di test validati

Elementi essenziali protocollo

Gestione donne HPV positive

- Le donne positive ad HPV non devono essere inviate direttamente in colposcopia, ma è necessario utilizzare sistemi di “trriage”.
- Il metodo attualmente raccomandabile è basato sull'esecuzione della citologia (Pap-test) nelle donne HPV positive.
- Se la citologia è anormale la donna viene inviata immediatamente in colposcopia.
- Se la citologia è negativa la donna viene invitata ad eseguire un nuovo test HPV a distanza di un anno. Se tale test è ancora positivo la donna verrà inviata a colposcopia mentre, se è negativo, la donna verrà invitata ad un nuovo round di screening entro gli intervalli previsti.

Aspetti organizzativi

- Si raccomanda pertanto l'esecuzione del test HPV in un numero limitato di laboratori di riferimento di grandi dimensioni, anche a scopo di monitoraggio e valutazione dell'attività spontanea.
- Lo screening con il test HPV implica problemi organizzativi legati alla necessità di triage, alla complessità dei protocolli ed alla riconversione delle attività di lettura della citologia

Impatto sociale, etico e legale

- La **comunicazione dell'esito** del test HPV alle donne, in particolare se positive, è un ulteriore punto cruciale per ridurre, oltre all'impatto emotivo, i possibili rischi sia che la donna ricorra a modalità inappropriate di gestione sia di perdita al follow-up.
- Lo sforzo maggiore deve essere orientato alla **formazione sia degli operatori sanitari interni** all'organizzazione del programma, sia delle componenti **esterne**, in particolare **ginecologi privati e medici di medicina generale**

Conclusioni

- Il requisito fondamentale per introdurre programmi di screening basati sul test HPV come test primario è la **capacità di garantire l'applicazione di protocolli di screening appropriati.**
- Protocolli di screening che non rispettino le indicazioni formulate sopra possono causare **aumenti considerevoli degli effetti indesiderati e dei costi** rispetto allo screening citologico e devono quindi essere evitati al di fuori di attività di studio in grado di fornire chiare indicazioni riguardo all'efficacia e riguardo ai costi umani ed economici.

Raccomandazioni

Formazione e informazione

E' essenziale una corretta formazione ed informazione della componente sanitaria e della popolazione.

Screening organizzato e attività spontanea

Nella situazione italiana, dove lo screening organizzato coesiste con un'ampia attività spontanea, le interazioni tra i due segmenti sono cruciali e va fatto in modo che interagiscano e si integrino l'una con l'altra per garantire la maggiore **uniformità ed omogeneità di intervento** possibile, tramite **l'integrazione degli archivi**, un attento **monitoraggio** ed un percorso di progressiva condivisione dei **protocolli**.

Coordinamento

Per garantire la sicurezza del processo di transizione, si ritiene necessario che le attività di screening organizzate con HPV siano **strettamente monitorate** e che venga costituito un **coordinamento nazionale all'interno dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS)**.

Prospettive

Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in **rapida evoluzione**. È quindi plausibile che nei prossimi anni le ricerche in corso suggeriscano modifiche dei protocolli ottimali, in particolare di gestione delle donne HPV positive. Inoltre sono appena stati pubblicati lavori di validazione di nuovi test ed altri sono da attendere.

Implementazione controllata e valutazione

- Al fine di chiarire gli aspetti tuttora incerti sui protocolli ottimali, si ritiene opportuno **sfruttare l'attività organizzata di screening per la generazione di prove scientifiche.**
- Protocolli differenti in termini di intervalli di screening, età di applicazione e di metodi di gestione delle donne HPV positive devono essere sperimentati nell'ambito di un **progetto di implementazione controllata attraverso progetti multicentrici coordinati dall'ONS**

Aggiornamento raccomandazioni

- Si ritiene, infine, necessaria la creazione presso il Ministero della Salute di un gruppo di lavoro che **formuli ed aggiorni tempestivamente le raccomandazioni per lo screening** e l'elenco dei **test da considerare validati**.
- Per il futuro sarà fondamentale stabilire raccomandazioni specifiche per **la popolazione sottoposta al vaccino** contro l'HPV in età adolescenziale, alla luce dei risultati ottenuti nelle prime coorti di donne vaccinate che arrivano allo screening.