

Roberto Alfieri

docente di Progettazione e organizzazione dei servizi sanitari presso la facoltà di Scienze della formazione dell'Università di Bergamo

## **Vaccino anti-HPV: una scelta da ripensare**

Si deve ormai ammettere che i servizi sanitari nazionali, di fronte ai costi crescenti che sono chiamati a sostenere, possono sopravvivere solo grazie all'essenzialità delle loro prestazioni (1). Occorre valutare attentamente ciò che vale la pena finanziare a carico della collettività e ciò che può essere considerato meno utile, superfluo o addirittura dannoso. Anche riguardo agli interventi potenzialmente utili è sempre più necessario ragionare in termini di priorità, per avvantaggiarsi appropriatamente dei continui progressi scientifici-tecnologici, tenendo conto dei benefici marginali decrescenti che caratterizzano, ormai, gli investimenti aggiuntivi nei nostri sistemi sanitari. Per di più, non possiamo restare insensibili ai problemi di interdipendenza ed equità nei confronti dei popoli dei Paesi in via di sviluppo, posti sempre più pressantemente dalla globalizzazione (2).

Definire le priorità è diventato, perciò, una necessità etica e politica al fine di utilizzare al meglio una gamma di potenzialità tecnologiche progressivamente più ampia, in presenza di risorse scarse e bisogni inquietanti che si palesano alla nostra attenzione da ogni angolo della terra .

Sulla base di queste premesse, ci si deve chiedere quanto sia opportuna la vaccinazione anti-HPV che nel corso di questo anno viene proposta gratuitamente alle 280 mila dodicenni nel nostro Paese. La riflessione pare quanto mai opportuna poiché il grado di affezione al servizio sanitario nazionale da parte di operatori e cittadini dipende anche dalla credibilità dimostrata nelle scelte di sanità pubblica. L'appello per una moratoria lanciato da più di 3500 ricercatori spagnoli di cui il primo firmatario è C. Alvarez-Dardet, direttore del Journal of Epidemiology and Community Health (3), il voto recente del parlamento della Virginia di rimandare la decisione fino all'ottobre del 2010 (4), la decisione del governo finlandese di pianificare uno studio di popolazione per "evitare di tirare a indovinare" (5) e tanti articoli critici che sono comparsi, alcuni dei quali anche ampiamente diffusi nel nostro Paese (6, 7, 8), meritano una doverosa considerazione da parte delle nostre autorità di governo.

## **Il problema del cancro invasivo del collo dell'utero.**

Esiste da tempo un mezzo di diagnosi precoce collaudato ed efficace contro il cancro invasivo del collo uterino: consiste nello screening tramite il Pap-test. Se fosse eseguito periodicamente sulle donne di età dai 25 ai 65 anni con una periodicità triennale, esso garantirebbe una riduzione dell'incidenza del carcinoma invasivo del collo dell'utero di oltre l'80% (9).

In Italia l'adesione al Pap-test riguarda la popolazione femminile più informata e non si realizza nella stessa misura in tutte le aree del Paese: le carenze maggiori si verificano in alcune località del meridione. **Nel 2005 l'adesione allo screening è stata del 37% globalmente (46% al Nord, 36% al centro, 24% al sud). Tuttavia, risulta che circa il 70% della popolazione femminile tra i 25 e 65 anni abbia effettuato il Pap-test negli ultimi 3 anni, pur al di fuori di programmi di screening (9).** Anche grazie a tutto ciò, da alcuni decenni a questa parte, si assiste a un progressivo calo nella sua incidenza e letalità (3, 9, 10).

Tale tendenza positiva viene attribuita ai miglioramenti nelle condizioni sociali e nell'igiene intima oltre che alla diffusione dello screening, ai miglioramenti della sua qualità e ai progressi terapeutici.

Si stima che attualmente, nel nostro Paese, si verifichino 3.500 casi di tumori invasivi del collo dell'utero all'anno e 1000 decessi (4, 9). Il tasso di mortalità equivale a 3 : 100.000, nello stesso ordine di quanto si verifica oggi nel Regno Unito dove, nel 1950, in epoca anteriore allo screening, si registrava un tasso ben più alto: 10,9 : 100.000 (10). Sulla base di un plausibile proseguimento del trend favorevole, ci attendiamo un'ulteriore riduzione di casi, anche perché i frutti di altri miglioramenti, che sono già avvenuti sui fattori che ne influenzano l'incidenza, maturano a distanza di tempo e, quindi, potranno essere raccolti solo nei prossimi anni (10).

## **Che cosa si può fare da subito?**

Ci troviamo di fronte a un problema in progressiva attenuazione che non desta alcuna particolare preoccupazione. Basti pensare che il contributo del carcinoma invasivo del collo dell'utero alla totalità dei tumori diagnosticati tra le donne risulta essere molto modesto: nell'ordine dell'1,6% (9). Per avere un altro termine di paragone e inquadrare il problema nella sua giusta dimensione, se si confronta il peso della mortalità del cervicocarcinoma con quella del cancro del seno, essa risulta 25 volte più bassa. Per ogni donna morta per cervicocarcinoma ce ne sono ben 25 che muoiono per cancro del seno e 13 che muoiono per cancro del polmone (11). Sulla base di queste considerazioni, alcuni autori ritengono che il problema del cervicocarcinoma sia, già allo stato attuale, sovrafinanziato e propongono, perciò, di passare fin da ora, pur in assenza dell'intervento vaccinale, dalla periodicità di un esame ogni 3 anni a un esame ogni 5 anni. Gli stessi autori propongono anche di concludere lo screening all'età di 50 anni per le donne che si sono sottoposte regolarmente ad esso, riducendo i costi indotti dalla vasta mole di accertamenti eseguiti nei casi di falsa positività (12).

Tuttavia, volendo investire ulteriormente sul problema del cervicocarcinoma, avremmo la possibilità di raggiungere dei risultati certi e significativi senza dover attendere i 30 o 40-50 anni che richiederebbe, invece, un'eventuale campagna vaccinale (3).

Un impegno aggiuntivo in questo settore si potrebbe, infatti, dimostrare mirando a una più elevata adesione allo screening da parte della popolazione femminile. I maggiori vantaggi si potrebbero ottenere tramite una più ampia copertura della popolazione bersaglio (13). Si sa, infatti, che al contrario di ciò che si verifica per lo screening del cancro mammario, la popolazione femminile più a rischio è quella che non vi aderisce. Si dovrebbe investire, soprattutto, sull'adesione delle donne più deprivate da un punto di vista socio-culturale, che non sono soltanto a maggior rischio, ma anche quelle che meno partecipano allo screening e meno si sottopongono agli accertamenti in caso di positività. Dovrebbero, perciò, essere anche rintracciati più alacramente i casi positivi che vengono persi di vista (14). Un appropriato coinvolgimento del medico di famiglia nell'opera di sensibilizzazione delle donne che non partecipano nel modo dovuto potrebbe aiutare. Ulteriori ambiti di intervento riguardano il miglioramento dell'accessibilità allo screening nelle aree del Paese in cui si registra la minore adesione e il perfezionamento della sua qualità in tutte le fasi, incluse quelle dell'eventuale trattamento (15).

## **Le ragioni per una sospensione della scelta**

Diversamente dagli interventi realizzabili da subito, che possono trovare una condivisione pressoché unanime, la scelta della vaccinazione appare assolutamente prematura.

Per una maggiore chiarezza espositiva si possono suddividere le motivazioni di sospensione dell'intervento vaccinale in 4 diverse categorie:

- 1) critiche generali;
- 2) incertezze e contraddizioni negli studi realizzati;
- 3) incertezze sulla opportunità economica;
- 4) dubbi sulla sicurezza e accettabilità del vaccino.

### **1) Critiche generali**

Esistono molte ragioni per essere prudenti e sospendere ogni decisione sulla campagna di vaccinazione anti-HPV. Come afferma una commissione canadese della società di pediatria, si deve premettere che la massima parte delle analisi costo-efficacia condotte fino ad ora è stata finanziata dalle 2 compagnie che commercializzano i vaccini anti-HPV (16). Per quanto riguarda, poi, gli studi di efficacia pubblicati, tutti, senza eccezione, sono sponsorizzati dalle case produttrici dei vaccini (8). La prudenza nell'accettare per valide le conclusioni cui sono giunti quegli studi è d'obbligo dal momento che le imprese farmaceutiche sono sottoposte ad evidenti conflitti di interesse. Del resto sono ampiamente note le perplessità sulla affidabilità dei risultati degli studi finanziati dall'industria, di cui si fa interprete in termini preoccupati anche un recente editoriale del British medical journal (17). Sarebbe, quindi, doveroso condurre delle sperimentazioni indipendenti così come ha deciso di fare il governo finlandese prima di pronunciarsi in merito a una vaccinazione di massa, effettuata, per di più, su bambine dodicenni (5).

Oltre a ciò, i risultati della maggior parte degli studi che hanno orientato diversi governi nella scelta a favore della vaccinazione si basano sull'applicazione di modelli simulativi. Non bisogna dimenticare come i modelli simulativi rischiano di essere delle scatole nere difficili da analizzare ed interpretare da parte di chi non li ha costruiti. A questo proposito è illuminante una recente revisione effettuata da studiosi di prestigiosi centri di ricerca. Essi prendono in considerazione 4 studi basati su modelli simulativi che hanno calcolato il rapporto incrementale costo efficacia della vaccinazione confrontata con la pratica vigente dello screening. Gli autori sottolineano la mancanza di trasparenza nel processo di validazione. Tale difetto, secondo loro, rende difficile giudicare se i modelli forniscano o meno una ragionevole descrizione delle modalità epidemiologiche attese prima della vaccinazione e se essi possano, quindi, essere usati per prevedere la futura incidenza dopo eventuali cambiamenti nelle attuali strategie di controllo del cervicocarcinoma (18). Dal momento che i limiti dei risultati dei modelli simulativi dovrebbero imporre molta cautela nell'adozione di una scelta così importante, per raggiungere una sicurezza maggiore occorrerebbe tener conto di risultati sperimentali anziché di quelli simulati. Ma gli studi sperimentali che sono stati effettuati portano, per ora, a conclusioni diverse e molto più modeste rispetto ai risultati dei modelli simulativi, pur essendo tutti sponsorizzati dalle industrie produttrici. Oltre tutto, l'esperimento che può vantare un tempo di controllo più lungo fino a questo momento è stato di 6 anni (ed è un esperimento di fase II) e l'esperimento di fase III di più lunga durata ha solo 3 anni (3). Dato che il cancro che si vuol prevenire tarda 30, 40 o 50 e più anni per svilupparsi, la durata del tempo degli esperimenti appare smisuratamente breve (3, 8). E' anche il caso di ribadire che già nel passaggio dai risultati delle sperimentazioni agli esiti delle applicazioni pratiche degli interventi si incorre fatalmente nella perdita tra la cosiddetta efficacia teorica e quella pratica. Se poi, come nel caso della vaccinazione anti-HPV, si parte addirittura dai risultati presunti di efficacia simulata, che si dimostrano molto più ottimistici rispetto a quelli di efficacia teorica, quanta efficacia pratica, alla fine di tutti questi passaggi, sarà ragionevole attendersi?

## 2) Incertezze e contraddizioni negli studi

A parte le critiche generali, esistono in letteratura incertezze e contraddizioni che non possono essere trascurate.

a) Alcune si riferiscono alle differenze tra i risultati di studi basati su modelli simulativi e studi sperimentali. Mentre, ad esempio, in una recente rassegna italiana pare praticamente nullo l'effetto complessivo della vaccinazione per quel che riguarda l'incidenza su tutti i cervicocarcinomi (8), negli studi basati, invece, su modelli simulativi si proiettano riduzioni nel numero totale di cervico-carcinomi assolutamente favorevoli, ad esempio, dal 46% al 66% (19). Pur in presenza di un effetto protettivo del vaccino nei confronti delle lesioni precancerose indotte dai ceppi virali in esso rappresentati, pare infatti plausibile ipotizzare che la pressione selettiva creata con la vaccinazione contro alcuni ceppi offra, nel tempo, maggiore spazio all'azione oncogena di altri ceppi (3, 6, 20). Questi cambiamenti evolutivi potrebbe essere tali, addirittura, da annullare l'effetto benefico del vaccino: un'ipotesi tutt'altro che irrealistica in ambito microbiologico. Vale anche la pena di citare, come esempio di diversità nelle conclusioni, lo studio sperimentale in cui risulta che 129 donne necessiterebbero di essere vaccinate per prevenire 1 caso di adenocarcinoma in situ (21, 22). Invece, nel modello simulativo, la stima è molto più favorevole: si riduce a un numero variabile da 8 a 43. I risultati divergono così radicalmente perché le stime, nel primo studio, si riferiscono ai primi 3 anni successivi alla vaccinazione; nel secondo studio, invece, le stime si riferiscono al periodo dell'intera durata "presunta" dell'efficacia del vaccino (21). La presunzione sulla durata è del tutto ottimistica, oltre che opinabile, poiché si estende all'intero periodo di vita sessualmente attiva. Nello stesso studio si rileva pure una magra differenza tra le 266 lesioni epiteliali cervicali nel gruppo di controllo e 219 nel gruppo vaccinato, con una protezione stimata di circa il 17%, molto inferiore a quella ostentata negli studi basati su modelli simulativi (22). Lo studio è comunque, a sua volta, finanziato da Merck, e alcuni autori sono sottoposti a potenti conflitti d'interesse, possedendo stock options della ditta produttrice di vaccino.

b) Ma anche confrontando i risultati di una stessa tipologia di studio, quella dei modelli simulativi, ci troviamo davanti a conclusioni radicalmente diverse. Ad esempio, in una recente revisione gli autori citano, accanto a 3 studi basati su uno stesso modello simulativo, i risultati ottenuti, invece, tramite un modello diverso (18). In base a questo ultimo, la vaccinazione comporta una riduzione dell'incidenza del cancro del 16,8% e una riduzione della mortalità del 17,7% (23). I risultati basati su un altro modello, invece indicano una riduzione dell'incidenza del cancro tra il 46% e il 66% nel corso della vita femminile (24). Lo studio mette anche in evidenza l'incertezza sul fatto che il vaccino abbia un impatto sui cancri che si sviluppano nelle donne più giovani, per cui si rischia di sovrastimarne gli effetti. Esso sottolinea pure le incertezze nella probabilità e nelle stime dei costi diretti e indiretti dello screening e della vaccinazione (23).

c) Se poi ci si inoltra all'interno degli studi sperimentali, vale la pena di citare due conclusioni assolutamente diverse cui sono giunte, da una parte, una metanalisi canadese indipendente e, dall'altra, due metanalisi condotte dalla ditta produttrice del vaccino tetravalente. Nella metanalisi indipendente si conclude che se l'intervento è, da un lato, efficace nella prevenzione delle infezioni e delle lesioni precancerose associate ai tipi di virus vaccinali, dall'altro non sembra in grado di ridurre le lesioni associate a tutti i tipi virali (25). Si tratta delle stesse conclusioni segnalate precedentemente a proposito della rassegna italiana (8). Le metanalisi condotte, invece, dalla ditta produttrice concludono semplicemente che il vaccino commercializzato è efficace (8).

d) Inoltre, alcuni autori giustamente ricordano che la presunzione della durata dell'immunità per tutta la vita sessualmente attiva è del tutto opinabile. Nel caso in cui la protezione del vaccino svanisse a un tasso del 3% all'anno, la riduzione del cancro cervicale nel corso della vita sarebbe nulla; se la durata media della protezione del vaccino fosse, invece, inferiore a 30 anni, l'efficacia del vaccino nella prevenzione del cancro del collo uterino sarebbe limitata, a meno che si effettuasse un richiamo (21). Ma l'effettuazione di un eventuale richiamo aumenterebbe i costi e metterebbe ulteriormente in forse la questione di un rapporto sostenibile tra costo ed utilità del vaccino.

### **3) Le incertezze sulla opportunità economica.**

La questione della eventuale necessità di un ulteriore richiamo introduce alcune considerazioni sulla presunta opportunità economica della vaccinazione. Ad esempio, Kulasingam e Myers hanno trovato che un richiamo a 17 anni aumenterebbe il rapporto incrementale tra costo ed utilità a più di 300.000 dollari per anno di vita salvato confrontato con il solo screening ogni 2 anni iniziato a 18 anni (23, 18). Comunque, secondo tali autori, anche senza dover supporre la necessità di un richiamo, ai prezzi correnti dei vaccini, il rapporto incrementale tra costo ed utilità risulta avere un valore borderline, tale da poter richiedere una riconsiderazione della cornice analitica di riferimento degli studi effettuati (23). Infatti, data l'incertezza relativa a molte variabili, gli studi dovrebbero essere completati con altre analisi di sensibilità multivariata: i valori del rapporto incrementale tra costo e utilità potrebbero cadere sopra la soglia di ciò che comunemente viene considerato accettabile (18).

A questo proposito e in riferimento alle soglie di accettabilità del rapporto costo-utilità, si potrebbero ricordare i criteri seguiti da Nice, l'istituto inglese per la salute e l'eccellenza clinica, che ha la responsabilità di fornire al servizio sanitario inglese gli indirizzi per la promozione della salute e il trattamento delle malattie. Nice pone indicativamente all'attenzione una soglia di spesa per ogni anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità (il cosiddetto QALY): essa si collocherebbe in una gamma che spazia tra i 30.000 e i 40.000 euro (26). Negli USA alcuni studiosi piazzano la loro soglia ad un livello più alto, dai 35.000 ai 70.000 euro per ogni unità di QALY. Tali soglie non vanno intese come un criterio di discriminazione assoluto. Le valutazioni, infatti, non devono tener conto esclusivamente del rapporto costo-utilità: si rischierebbe, altrimenti, di sottostare a un criterio puramente efficientistico. Ad esempio, si deve anche considerare l'esistenza o meno di altre alternative possibili per affrontare il problema in esame. Nel caso in cui non esistano altre possibilità e sia assegnato al problema un valore esorbitante, potrebbe essere giustificato un impegno economico straordinario, al di sopra della soglia di accettabilità. Un'attenzione particolare suole essere riservata alle malattie infettive per la loro contagiosità o alle malattie mentali o a certe malattie a trasmissione sessuale per lo stigma che ancora comportano. Le scelte devono anche valutare se la popolazione su cui ricade il maggior onere del problema meriti un'attenzione particolare, dal momento che l'equità non coincide con l'offrire a tutti gli stessi servizi, ma col rispondere in modo differente a bisogni, capacità e funzionamenti diversi (27). Comunque, già ai livelli tra i 25.000 e i 35.000 euro sono necessarie delle motivazioni particolari che giustifichino l'accettazione di tecnologie con quei valori del rapporto costo-utilità (28). Tali motivazioni particolari non sembrano, però, riguardare il cervicocarcinoma per cui, oltre tutto, esiste già un intervento dotato di buona efficacia e largamente praticato che potrebbe essere ulteriormente migliorato nelle sue applicazioni.

L'incertezza sulla opportunità economica viene ulteriormente aggravata dal fatto che in tutti e 4 gli studi che conducono al calcolo del rapporto incrementale costo-efficacia, considerati nella revisione di Newall e altri, si applica un tasso di attualizzazione del 3%, dal momento che i costi da sostenere sono immediati e, invece, i benefici sono dilazionati di 30 e più anni. Per problemi analoghi il Fondo monetario internazionale e la Banca mondiale sono soliti applicare tassi di attualizzazione tra il 3% e il 5%. Se anche si considerassero validi i risultati più favorevoli delle analisi basate su modelli simulativi e solo si applicasse come tasso di attualizzazione il 4% anziché il 3%, il rapporto costo efficacia risulterebbe molto meno attraente perché i costi al numeratore aumenterebbero di circa il 34% e i benefici al denominatore diminuirebbero del 25% portando a un rapporto costo-utilità decisamente sfavorevole.

#### **4) Dubbi sulla sicurezza e accettabilità del vaccino**

Gli effetti indesiderati locali sono molto frequenti, al punto che la vaccinazione sta acquisendo la reputazione di essere la più dolorosa tra quelle dell'età evolutiva (29). Il 70% dei vaccinati lamenta dolori di lieve e media entità nelle sedi di inoculazione. E' doveroso tener conto delle difficoltà di gestione che questi problemi potranno provocare nei diversi ambulatori vaccinali. Anche per questi motivi una percentuale non trascurabile di ragazze (variabile, a seconda degli studi, tra il 2% e il 13%) non ha completato il ciclo vaccinale (8). Il 5% lamenta dolori di intensità maggiore. Si sono registrati 5 eventi seri su 11.640 vaccinati, di cui un caso di broncospasmo, uno di gastroenterite, uno di cefalea e ipertensione, uno di emorragia vaginale, un altro di dolore e deficit di mobilità (16).

Comunque, pur omettendo del tutto i dubbi sulla sicurezza a medio e lungo termine, solo considerando gli eventi più seri e supponendo un'adesione del 90% alla vaccinazione, dovremmo attenderci nel nostro Paese, di qui a 30 anni, prima di osservare il benché minimo risultato positivo, 3247 casi indesiderati di una certa gravità che i servizi sanitari saranno chiamati a gestire.

E se poi i benefici, a causa di tutte le incertezze enunciate, non si verificassero e dovessimo solo subire i costi e gli effetti indesiderati che avremo sicuramente indotto?

## **Conclusioni**

La fretta sembra aver caratterizzato le scelte di diversi governi, tra cui quello italiano, sulla vaccinazione anti-HPV (7). Di questa stessa opinione sembra essere anche una commissione dell'Unione europea che, appositamente istituita nel gennaio 2007, sulla base degli studi e delle analisi epidemiologiche esistenti, aveva sottolineato la complessità del problema e si era interrogata sui presunti benefici della vaccinazione rispetto a uno screening con un'elevata copertura. Essa constatò, tuttavia, che, già nel marzo 2007, 4 Paesi, tra cui l'Italia, avevano adottato la decisione politica di vaccinare (10). Non pare azzardato ipotizzare che siano pesate sulla decisione le pressioni esercitate dalle industrie farmaceutiche produttrici di vaccini, sempre più abili nell'adozione delle cosiddette strategie di "disease mongering" che comportano l'invenzione e l'ingigantimento di bisogni per promuovere il consumo dei loro prodotti (3).

Ci sembra però che debba prevalere la forza della ragione su altri interessi. Abbiamo ricordato le 4 diverse categorie di motivi che dovrebbero imporre una maggiore prudenza sulla vaccinazione: critiche generali; incertezze e contraddizioni negli studi realizzati; incertezze sulla opportunità economica; dubbi sulla sicurezza e accettabilità del vaccino.

Tali motivazioni dovrebbero indurci a sospendere per ora gli interventi di attuazione della scelta, in attesa di ulteriori risultati che potranno arrivare solo attraverso la conduzione di ricerche indipendenti per non essere costretti né a "tirare a indovinare" né a realizzare con grande superficialità un'enorme sperimentazione di salute pubblica (5, 7). C'è, infatti il rischio che, di qui a 30 anni, i benefici appaiano praticamente nulli nonostante vengano indotti più di 3200 casi indesiderati di una certa gravità insieme con una spesa nell'ordine dei 7 miliardi di euro (ad un tasso di attualizzazione del 3%, calcolando i costi del solo vaccino e omettendo completamente gli altri costi sostenuti da servizi e cittadini connessi con la gestione complessiva dell'intervento). Si tratta di un problema grave. Anche perché, se queste sono le modalità impiegate nelle decisioni di politica sanitaria, che dovrebbero distinguersi per il loro livello di approfondimento e caratterizzarsi per la loro appropriatezza, quanto rigore possiamo pretendere riguardo alle decisioni assunte al letto dei malati?

Viviamo un momento particolarmente delicato per la sopravvivenza stessa dei servizi sanitari dell'Occidente industrializzato (1). Sono in crisi i paradigmi della medicina scientifica contemporanea incapace di gestire decentemente i problemi dell'invecchiamento e della cronicità con cui dobbiamo cimentarci sempre più spesso (30). Anche per questo la politica deve assolvere a una funzione emancipatrice senza andare al traino degli interessi di un mercato sanitario che moltiplica bisogni e desideri rendendoci sempre più ansiosi e dipendenti. Occorre una riflessione ben più approfondita sulle priorità (30). Dobbiamo fermarci a ragionare su quanto sia necessario spingere oltre misura azzardi e sprechi prima di accorgerci di tutte le sofferenze che ancora non riusciamo ad alleviare con sufficiente decenza (2).

## **Bibliografia**

- 1) D. Callahan. *La Medicina Impossibile*. Ed. Baldini e Castoldi Milano, 2000.
- 2) R. Alfieri. *Quale globalizzazione per la sanità?* QA vol 15 n 1 marzo, 2004.
- 3) Razones para una moratoria en la aplicaciòn de la vacuna del papiloma humano en Espana. <http://www.caps.pangea.org/declaracion/>
- 4) L. Kafka. *House approves vaccine delay*. Inside nova.com 22-1-08.
- 5) M. Lehtinen e al. *Enrolment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: guarding against guessing*. International Journal of STD & AIDS, Volume 17, Number 8, August 2006 , pp. 517-521.
- 6) M. Grandolfo. *Vaccinazione anti HPV. Spesa imponente, ma è una priorità? I dubbi*. La repubblica salute 17-1-08.
- 7) Editoriale. *Un'enorme sperimentazione di salute pubblica? Ricerca e pratica* 23: 145-147, 2007.
- 8) Di Mario S. e al. *Il vaccino contro il papillomavirus umano: efficacia dichiarata ed efficacia dimostrata*. Medico e Bambino 9/2007 pag 562-71.
- 9) Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. *Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia*. Allegato 1, 20 dicembre 2007.
- 10) A. Raffle. *Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy*. BMJ 2007;335:375-377.
- 11) Giofil (Banca dati sanitaria farmaceutica). *I Tumori in Italia Rapporto 2006*
- 12)Editorial. *Cervical screening*. BMJ 2004;328:1272-1273.
- 13) R. Alfieri. *Il software per una gestione fondata sul metodo epidemiologico*. Atti del convegno "Presentazione di un modello simulativo implementato su personale computer per supportare le decisioni nelle USL. Bergamo, 8-4-1988.
- 14) J. Hopkins Tanne. *Cervical cancer is still missed, despite the availability of screening*. BMJ 2005;330:1102 (14 May)
- 15) R M James et al. *Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines*.BMJ 2008;336:41-43.
- 16) Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. *Human papillomavirus vaccine for children and adolescents*. Paediatrics & Child Health 2007;12(7):599-603.
- 17) Editorials. *Influence of pharmaceutical funding on the conclusions of meta-analyses*. BMJ 2007;335:1167.
- 18) A. Newall et al. *Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination*. The Lancet Infectious Diseases, Volume 7, Issue 4, Pages 289-296 aprile 2007.
- 19) 12) S. J. Goldie et al. *Projected Clinical Benefits and Cost-effectiveness of a Human Papillomavirus 16/18 Vaccine*. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2004 96(8):604-615
- 20) S. Pagliusi e A. Teresa. *Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction*. Vaccine 2004;23: 569-78.
- 21) M. Brisson et al. *Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection*. CMAJ • August 28, 2007; 177 (5).
- 22) The FUTURE II Study Group. *Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions*. N Engl J Med, 2007 May 10;356(19):1915-27.

- 23) S.L. Kulasingam, E.R. Myers. Potential Health and Economic Impact of Adding a Human Papillomavirus Vaccine to Screening Programs. *JAMA*. 2003;290:781-789.
- 24) S. J. Goldie et al. Projected Clinical Benefits and Cost-effectiveness of a Human Papillomavirus 16/18 Vaccine. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2004 96(8):604-615.
- 25) L. Rambout et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177; 469-79.
- 26) Editorials. NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ* 2007;335:358-359.
- 27) S.F. Magni. *Etica delle capacità*. Il Mulino, Bologna, 2006.
- 28) M. D. Rawlins, A. J. Culyer. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ* 2004;329:224-227.
- 29) D.G. Fairchild. AP: Gardasil Most Painful Childhood Vaccination. *Physician's First Watch* for January 7, 2008.
- 30) R. Alfieri. *Le idee che nuocciono alla sanità e alla salute*. Franco Angeli, Milano 2007.