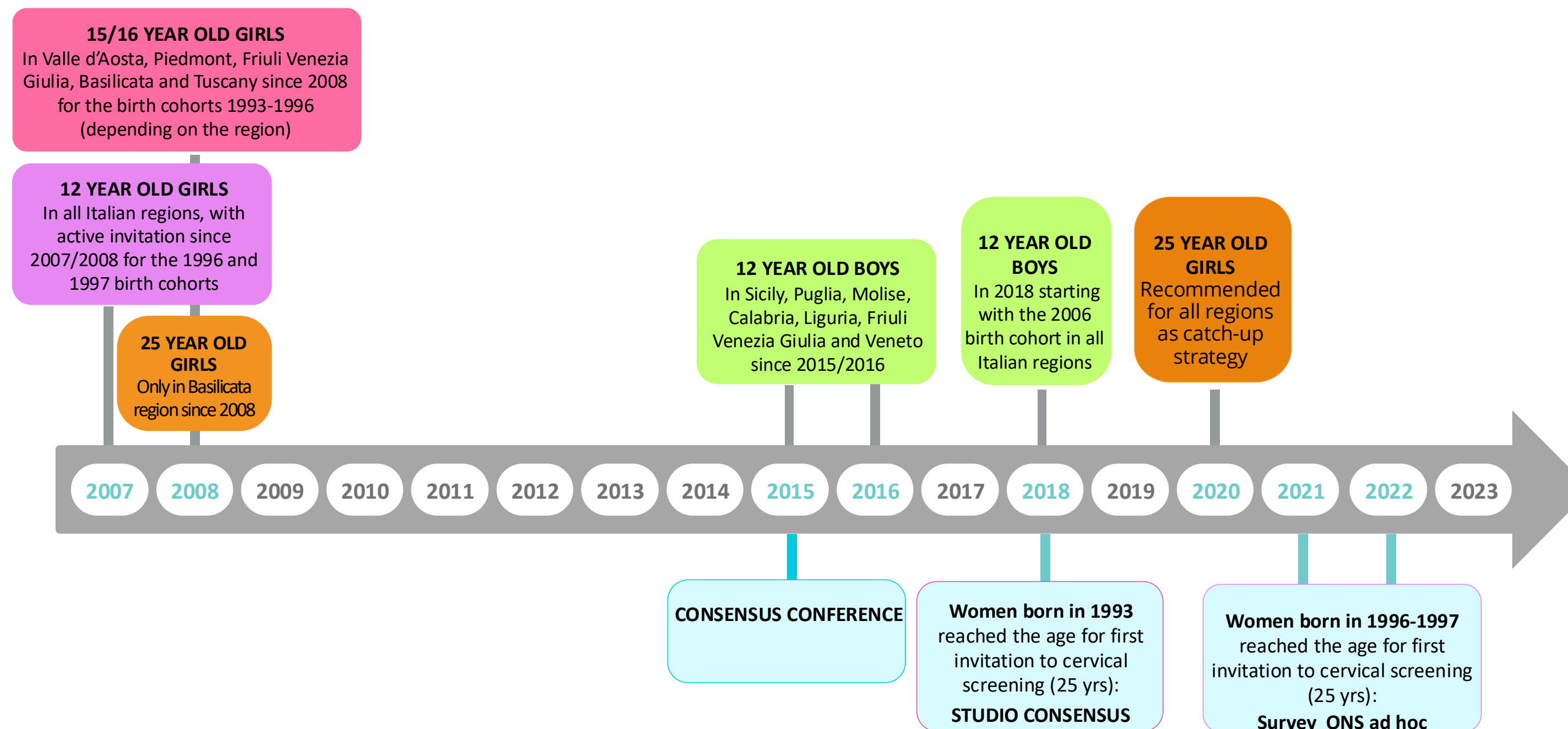




Ingresso delle vaccinate contro l'HPV nello screening cervicale in Italia: le prime considerazioni

D.ssa Paola Armaroli
AOU Città della Salute e della Scienza
Torino, CPO-Piemonte





Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

La riorganizzazione dello screening in funzione della vaccinazione in Italia è una **questione complessa** poiché la **copertura di screening** e la copertura **vaccinale** anti HPV **varia da Regione a Regione**.

Per affrontare i problemi derivanti da questa situazione nel 2015 si è svolta su mandato del Ministero della Salute una **Consensus Conference (CC)** per

- definire le **modalità di screening** migliori nelle donne **vaccinate** e in quelle **non vaccinate**
- identificare azioni e bisogni conoscitivi per operare scelte evidence-based

Integrazione tra vaccinazione
e programma di screening. <

L'analisi della letteratura internazionale e dei dati epidemiologici, condotta dal Gruppo Tecnico della **Consensus Conference** ha dimostrato che l'incidenza di cancro cervicale tra 20 e 30 anni in Italia è bassa (1.8/100.000) e nell'80% dei casi i cancri sono associati ad HPV16 e 18 (ICO 2015). Nelle donne giovani questa proporzione è >80% (Carozzi 2010).

Di conseguenza, le donne vaccinate contro questi tipi virali:

- avranno un minore rischio di lesioni invasive e pre-invasive del collo dell'utero;
- il numero di lesioni clinicamente rilevanti diminuirà in una proporzione ancora maggiore rispetto alla riduzione delle alterazioni citologiche, e dunque anche il valore predittivo positivo (VPP) del Pap test per neoplasia cervicale intraepiteliale di grado 2 o più gravi (CIN2+) diminuirà sostanzialmente;
- i tipi virali ad alto rischio non 16/18 hanno una minore probabilità di progredire verso il cancro e un tempo di trasformazione più lungo.

Indicazioni :

- **Le donne che hanno ricevuto almeno due dosi di vaccino prima del compimento del 15esimo anno di età, saranno invitate per la prima volta dal programma di screening a 30 anni per eseguire il test HPV (recepita dal PNP 2020-2025)**
- **Avviare azioni di monitoraggio e studio e, in particolare, l'integrazione tra registri vaccinali, registri di screening e registri tumori**

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

Indicazioni :

- Avviare azioni di monitoraggio e studio e, in particolare, l'integrazione tra registri vaccinali, registri di screening e registri tumori

"Integrazione dei programmi di vaccinazione e di screening per la prevenzione del cervicocarcinoma: interventi per ridefinire e implementare nuovi protocolli di screening per le donne vaccinate prima dell'età di inizio dello screening".

Uno degli obiettivi specifici dello studio

Studio Consensus: individuare fra le invitate e le partecipanti la **proporzione** di donne **vaccinate** e misurarne la **rispondenza**, i tassi di **positività** ad hr-HPV generale e tipo specifico, i **tassi di identificazione di CIN2+** per donne **vaccinate e non**

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. <

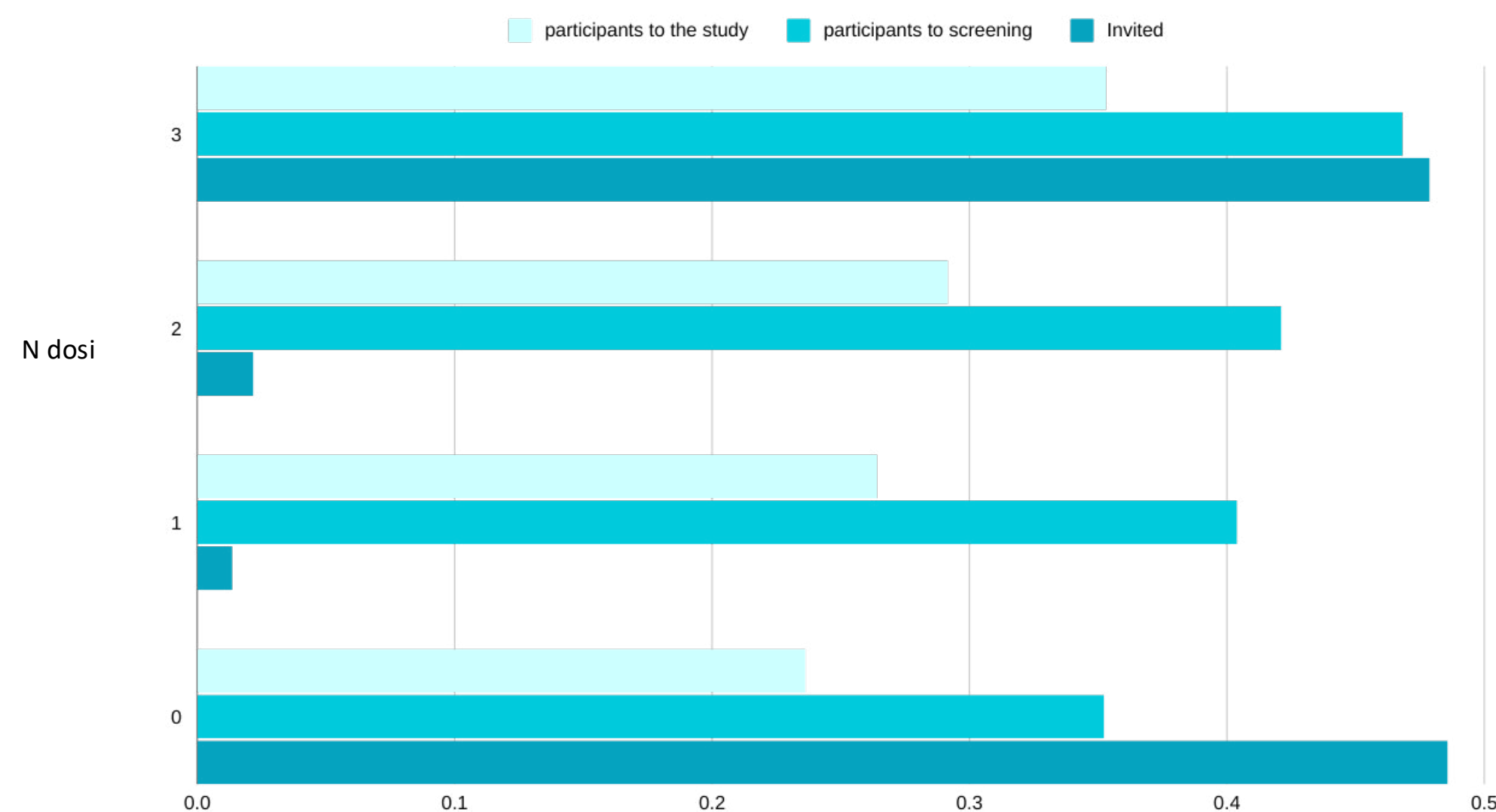
Durante il periodo di arruolamento (11/2018-9/2022) 52041 donne, nate nel periodo **1993-1996 (coorti vaccinate a 15-16 anni)**, sono state invitate dai programmi di screening organizzati di **Firenze, Torino-Piemonte e Savona**. 21337 (41%) hanno partecipato allo screening, 15289 hanno partecipato allo studio dopo la firma del consenso informato (72% delle donne che hanno partecipato allo screening).

I dati degli **anagrafi vaccinali** sulla vaccinazione contro l'HPV erano disponibili per le donne invitate allo screening, per le aderenti e per le non-aderenti allo screening, per le partecipanti allo studio.

Le donne sono state testate per l'**hr-HPV** ad alto rischio mediante **Hybrid Capture 2 o Cobas** e genotipizzate mediante **Anyplex 14 HR**.
Lo studio è stato approvato dai Comitati Etici.

Delle 14.512 donne arruolate con dati di genotipizzazione validi, 4.928 (**34%**) non hanno ricevuto alcuna vaccinazione, 166 (1%) una dose e 9.418 (**65%**) ≥ 2 dosi.

La partecipazione allo screening è maggiore nelle donne vaccinate e tra le vaccinate aumenta con l'aumentare del numero di dosi



Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

La percentuale di donne non vaccinate e non sottoposte a screening era del 33%. Questa proporzione aumenta a circa il 60% nelle donne immigrate

Table 4. OR of screening participation after invitation in vaccinated versus unvaccinated women, adjusted by country and birth cohort.

Centre	Florence OR (95% CI)	Piedmont OR (95% CI)	Savona OR (95% CI)	Overall OR (95% CI)
Vaccinated (≥ 2 doses)				
No	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes	2.17 (1.94–2.42)	1.59 (1.50–1.68)	1.15 (0.86–1.54)	1.80 (1.72–1.89)
Country of birth				
Italy	1.00	1.00	1.00	1.00
HMP	0.40 (0.35–0.46)	0.66 (0.62–0.71)	0.56 (0.38–0.82)	0.61 (0.57–0.65)
AD	0.31 (0.19–0.51)	0.42 (0.30–0.59)	1.06 (0.10–11.77)	0.42 (0.31–0.55)

Visioli et al J Med Screen. 2023 Sep;30(3):142-149

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

PREVALENZA RELATIVA DI INFEZIONI aggiustata per coorte e centro

	Non vaccinate (0 dosi)			2 o 3 dosi		
	Donne	infezioni	Infezioni per 100 donne	Donne	infezioni	Infezioni per 100 donne
Totale	4928	1021	20.72%	9418	1639	17.40%
Infezioni da HPV16 or 18		254	5.15%		22	0.23%
Infezioni da HPV31 or 33 or 45		307	6.23%		250	2.65%
Infezioni da altri hrHPV		995	20.19%		2054	21.81%

	≥2 VS 0		
	Relative Infection prevalence	95%IC	
Totale	0.84	0.79	0.91
Infezioni da HPV16 or 18	0.05	0.03	0.07
Infezioni da HPV31 or 33 or 45	0.45	0.38	0.53
Infezioni da altri hrHPV	1.08	1.00	1.17

Riduzione
 significativa
 del 16%
 complessivamente

Confrontando le donne vaccinate con ≥2 dosi con quelle non vaccinate, la prevalenza relativa di infezioni (RIP) è stata complessivamente di 0.84 (IC 95% 0,79-0,91).
 Considerando sempre la somma di tutte le infezioni dovute ai tipi nominati anche in presenza di infezioni multiple, la RIP è di 0,05 (IC 95% 0,03-0,07) per HPV16/18, 0,45 (0,38-0,53) per HPV31,33 o 45 e 1,08 (1,00-1,17) per il pool di tutti gli altri genotipi.

Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. <10

INVIO IN COLPOSCOPIA IMMEDIATO relativo aggiustato per coorte e centro (approccio gerarchico)

	Non vaccinate (0 dosi)			2 o 3 dosi		
	Donne	n	%	Donne	n	%
Total	4928	338	6.86%	9418	510	5.42%
Positive HPV16 or 18		94	1.91%		8	0.08%
Positive HPV31 or 33 or 45		87	1.77%		71	0.75%
Positive altri hrHPV		156	3.17%		425	4.51%

	≥2 VS 0		
	Relative Referral	95%IC	
Total	0.81	0.71	0.93
Positive HPV16 or 18	0.05	0.02	0.10
Positive HPV31 or 33 or 45	0.43	0.31	0.59
Positive other hrHPV	1.46	1.21	1.75

Confrontando le donne vaccinate con ≥ 2 dosi con quelle non vaccinate, l'invio in colposcopia relativo (RCR) è stato di 0,05 (IC 95% 0,02-0,10) per HPV16/18, 0,43 (0,31-0,59) per HPV31,33 o 45 e 1,46 (1,21-1,75) per il pool di tutti gli altri genotipi.

Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

DETECTION di CIN2+ e CIN3+ aggiustate per coorte e centro

≥2 VS 0			
	Relative Detection	95%IC	
Detection Di CIN2+	0.68	0.49	0.95
Detection Di CIN3+	0.72	0.45	1.14

Riduzione significativa
 Detection di CIN2+
 del 32%
 complessivamente

Confrontando le donne vaccinate con ≥2 dosi con quelle non vaccinate, la detection di CIN2+ relativa è stata di 0,68 (IC 95% 0,49-0,95); la detection di CIN3+ relativa è stata di 0,72 (IC 95% 0,45-1.14)

Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

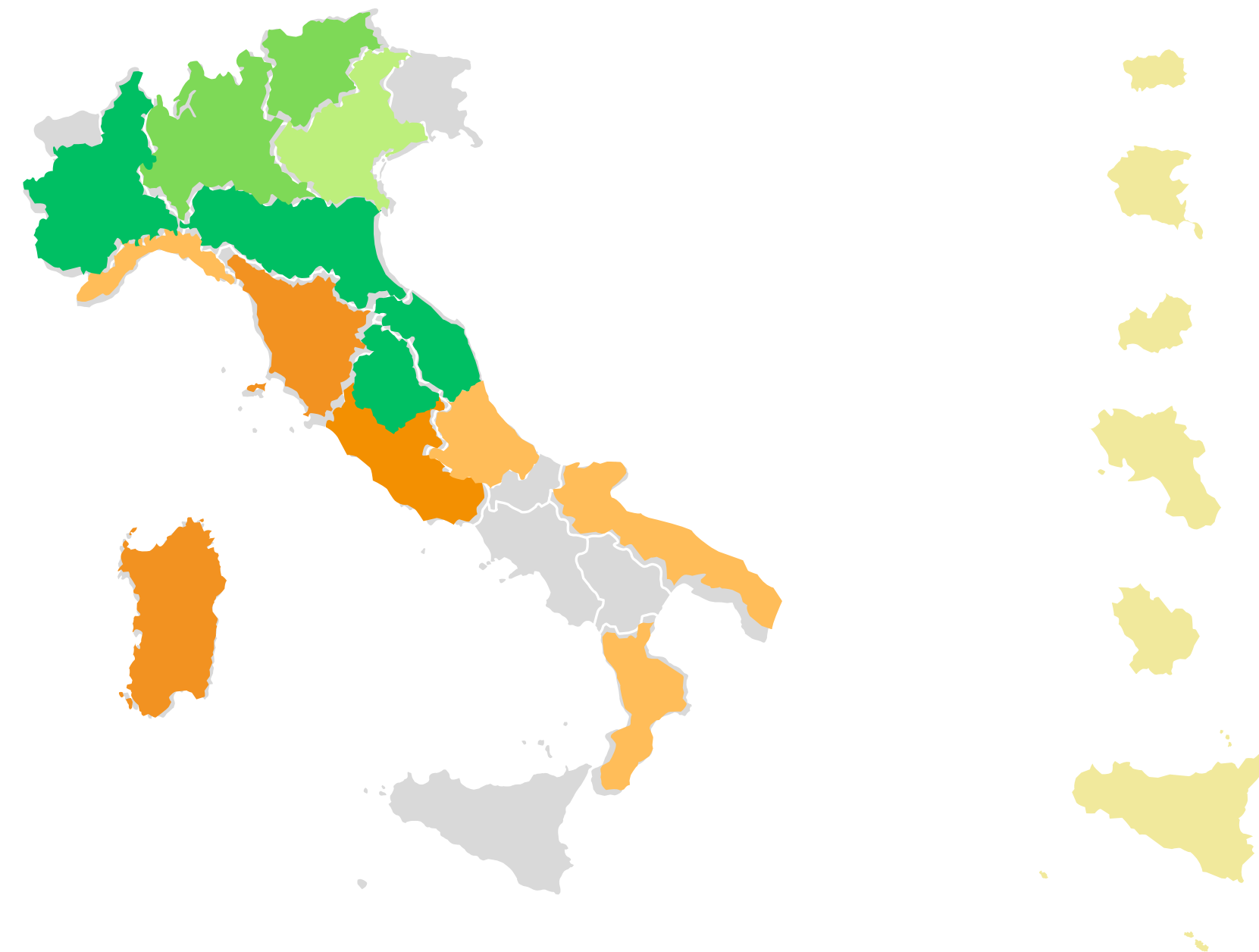
Indicazioni :

- Le donne che hanno ricevuto almeno due dosi di vaccino prima del compimento del 15esimo anno di età, saranno invitate per la prima volta dal programma di screening a 30 anni per eseguire il test HPV (recepta dal PNP 2020-2025)

Posticipo:
aggiornamento 2024

Posticipo a 30 anni

- 2021
- 2022
- 2023
- 2024
- 2025
- np



Integrazione tra vaccinazione
e programma di screening. <

Lo survey sulle coorti vaccinate a 12 anni

La Survey si riferisce a tutte le donne 25-26 anni che hanno effettuato il *primo Pap test* di screening all'interno dei programmi organizzati nell'anno 2021-2022.

Sono quindi dati relativi a donne nate nel 1996/1997 (coorti di invito alla vaccinazione a 12 anni) in programmi che non avevano ancora effettuato il posticipo dell'invito a 30 anni delle donne vaccinate.

Per *vaccinata* si intende una donna che abbia ricevuto *almeno due dosi* di vaccino *prima del compimento del 15°* anno di vita (indicazione ONS).

Per gli indicatori per cui i dati utili per il calcolo erano disponibili, sono state confrontate anche le donne 25-29 anni invitate ad effettuare il *primo Pap test di screening nel 2017* (donne non vaccinate, nate nel 1992) con le donne invitate nel 2022 classificate come vaccinate, e con quelle classificate come NON vaccinate.

Integrazione tra vaccinazione
e programma di screening. <

Programmi per regione

La Survey si riferisce a tutte le donne **25-26 anni** che hanno effettuato il **primo test** di screening all'interno dei **programmi organizzati** nell'anno di rilevazione

▶ **31**



- 3** CAMPANIA
- 3** EMILIA ROMAGNA
- 1** FRIULI
- 10** LAZIO
- 1** LIGURIA
- 1** SICILIA
- 10** TOSCANA
- 1** TRENTO
- 1** VENETO

Rispondenti **2021**

VACCINATE		NON VACCINATE	
DONNE INVITATE	DONNE ADERENTI	DONNE INVITATE	DONNE ADERENTI
22.653	9.692	63.299	16.413

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. ◀

Programmi per regione

La Survey si riferisce a tutte le donne **25-26 anni** che hanno effettuato il **primo test** di screening all'interno dei **programmi organizzati** nell'anno di rilevazione

▶ **35**



- 4** CAMPANIA
- 5** EMILIA ROMAGNA
- 1** FRIULI
- 10** LAZIO
- 1** LIGURIA
- 1** SICILIA
- 10** TOSCANA
- 1** TRENTO
- 1** LOMBARDIA
- 1** MOLISE

Rispondenti **2022**

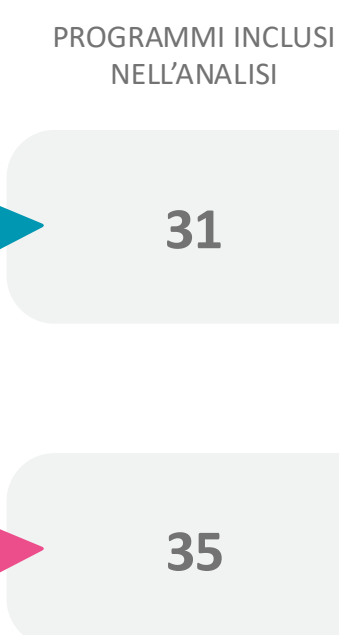
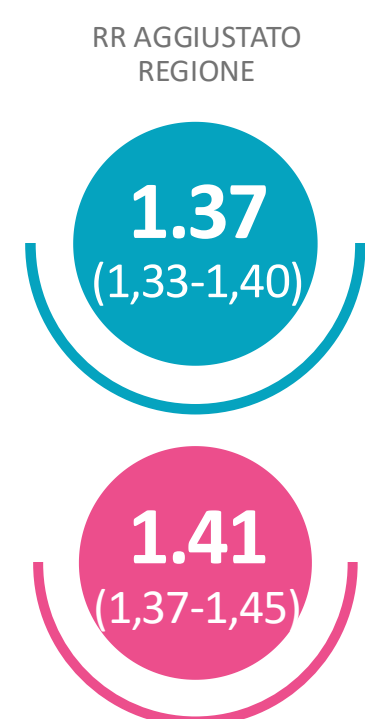
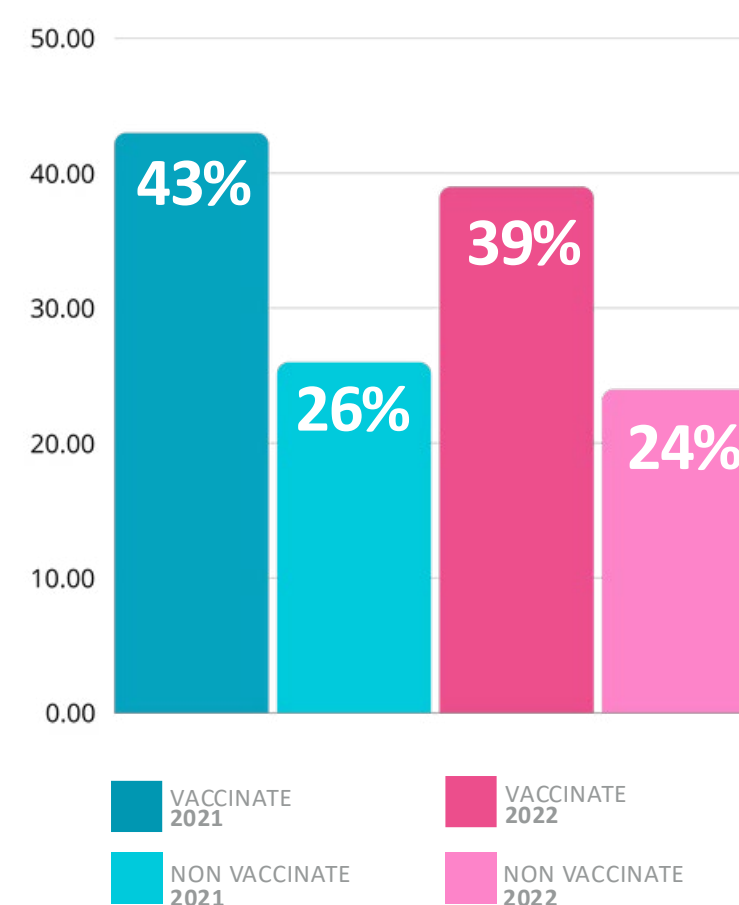
VACCINATE		NON VACCINATE	
DONNE INVITATE	DONNE ADERENTI	DONNE INVITATE	DONNE ADERENTI
33.511	12.974	48.591	11.515

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. ◀

Adesione 2021-2022

Donne **25-26 anni** invitate ad effettuare il **primo Pap test** di screening nel **2021-2022**

	VACCINATE		NON VACCINATE	
	DONNE INVITATE	DONNE ADERENTI	DONNE INVITATE	DONNE ADERENTI
2021 ▶	22.653	9.692	63.299	16.413
2022 ▶	33.511	12.974	48.591	11.515



Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

Distribuzione diagnosi citologica 2021 e 2022

PROGRAMMI INCLUSI NELL'ANALISI

2021	28	VACCINATE	NON VACCINATE	RR AGGIUSTATO REGIONE
		0.17%	0.26%	0.81 (0.42-1.56)
		4.69%	5.23%	1.00 (0.89-1.13)
		0.06%	0.31%	0.26 (0.11-0.63)
		2.84%	3.39%	1.02 (0.87-1.19)
		0.01%	0.06%	0.12 (0.02-1.01)
		90.64%	84.85%	1.01 (0.98-1.04)
		1.58%	3.07%	0.90 (0.75-1.09)

PROGRAMMI INCLUSI NELL'ANALISI

2022	33	VACCINATE	NON VACCINATE	RR AGGIUSTATO REGIONE
		0.06%	0.19%	0.35 (0.15-0.85)
		4.74%	4.42%	1.05 (0.92-1.20)
		0.05%	0.18%	0.24 (0.09-0.68)
		3.08%	6.57%	0.98 (0.85-1.13)
		0.02%	0.03%	0.50 (0.07-3.67)
		91.48%	87.43%	1.01 (0.98-1.04)
		0.58%	1.19%	0.63 (0.46-0.85)

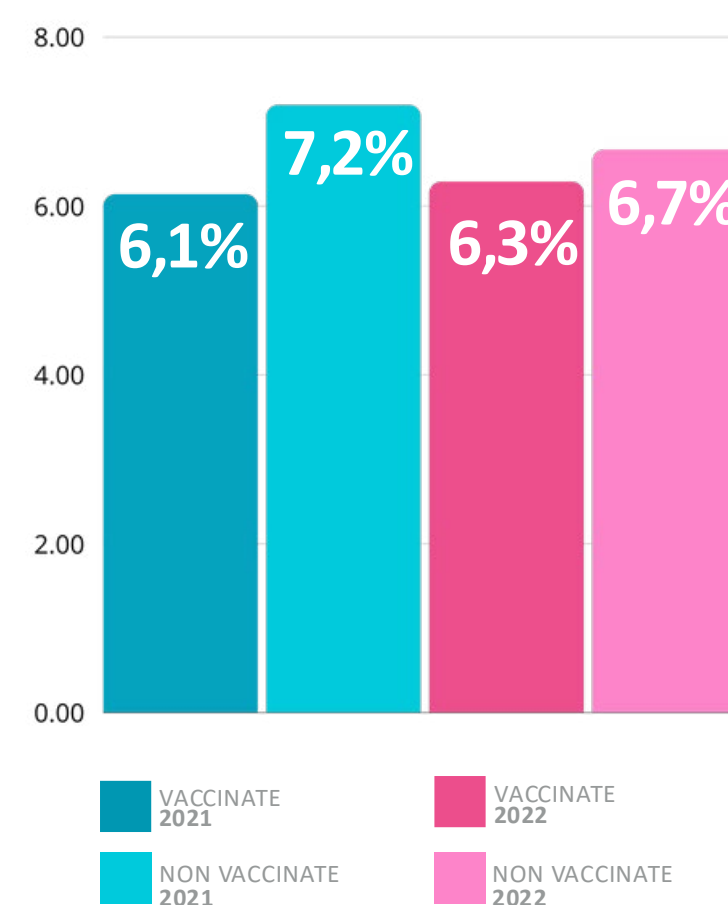
Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

Invio in colposcopia 2021-2022

Donne **25-26 anni** invitate ad effettuare il **primo Pap test** di screening nel **2021-2022**

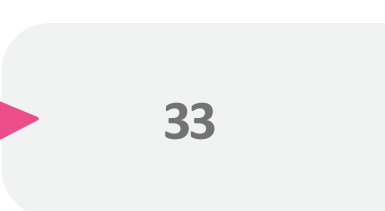
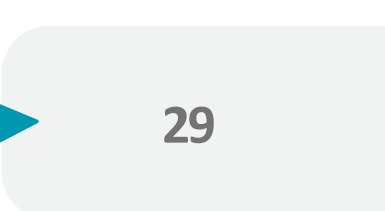
	VACCINATE		NON VACCINATE	
	POP SCREENING	INVIO	POP SCREENING	INVIO
2021 ▶	9.531	585	15.282	1.101
2022 ▶	12.820	806	10.528	702



RR AGGIUSTATO REGIONE



PROGRAMMI INCLUSI NELL'ANALISI



Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. <20

DR CIN2+ e CIN3+ 2021-2022

Donne **25-26 anni** invitate ad effettuare il **primo Pap test** di screening nel 2021-2022

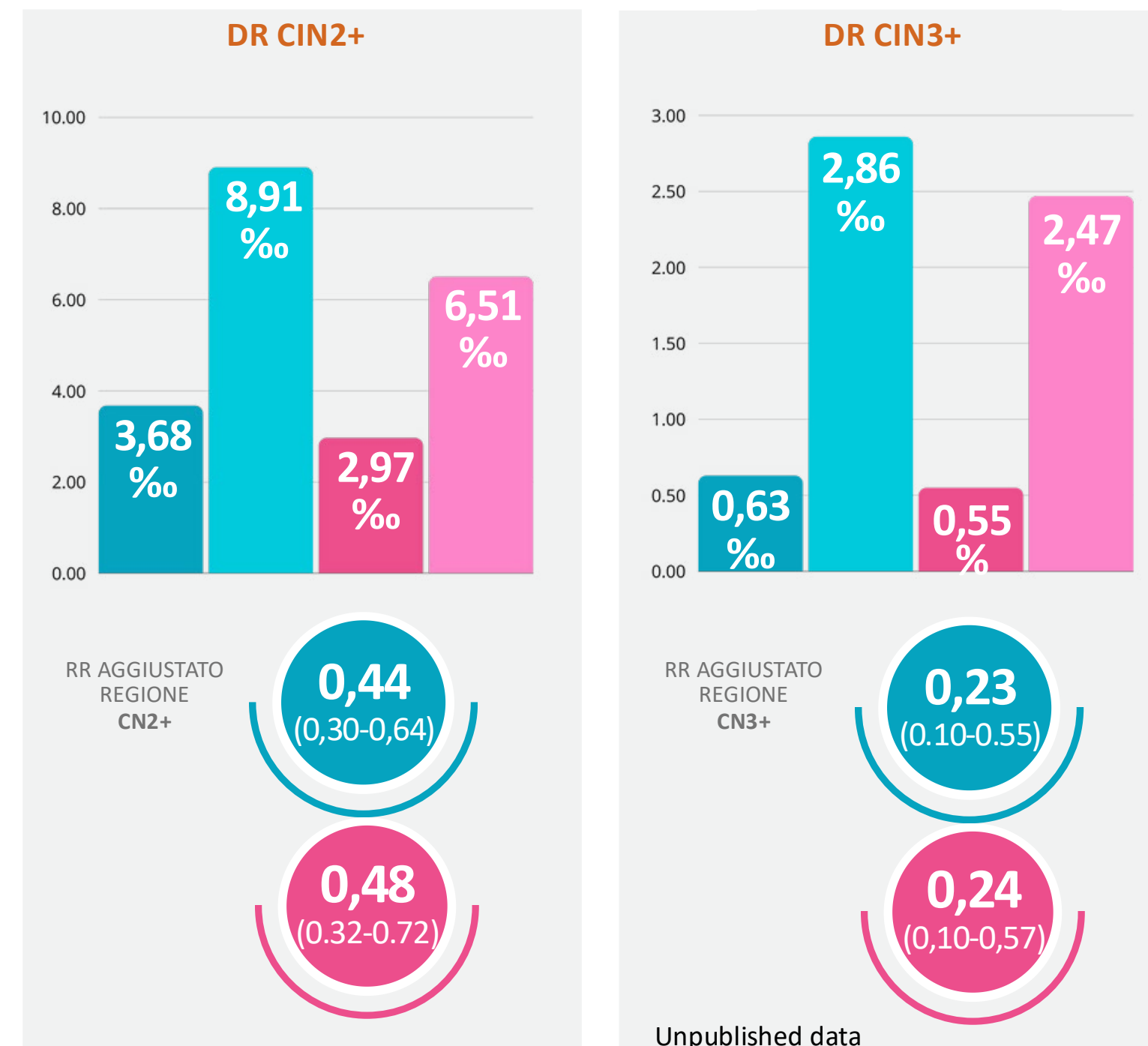
	VACCINATE			NON VACCINATE		
	CIN2+	CIN3+	POP screening	CIN2+	CIN3+	POP SCREENING
2021 ▶	35	6	9.512	134	43	15.039
2022 ▶	38	7	12.799	66	25	10.141

- VACCINATE 2021
- NON VACCINATE 2021
- VACCINATE 2022
- NON VACCINATE 2022

PROGRAMMI INCLUSI NELL'ANALISI

▶ 28

▶ 32



Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. < 21

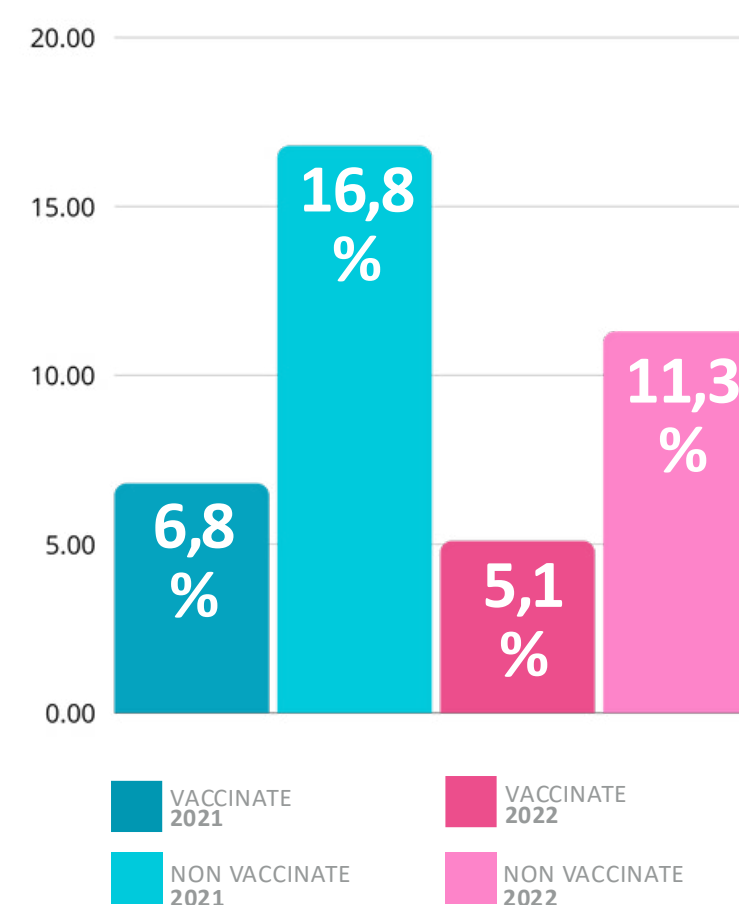
VPP (ASCUS+) CIN2+

Donne **25-26 anni** invitate ad effettuare il **primo Pap test** di screening nel 2021-2022

	VACCINATE		NON VACCINATE	
	CIN2+ VACCINATE	ADERENTI COLPO	CIN2+ NON VACCINATE	ADERENTI colpo
2021 ▶	35	517	134	799
2022 ▶	38	745	65	575

ADESIONE COLPOSCOPIA (MOTIVO DI INVIO ASCUS+, NO ALTRI MOTIVI)

90% 2021
92% 2022



PROGRAMMI INCLUSI NELL'ANALISI

28

32

Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. ◀

Confronto 2017 vs 2022

Sono state confrontate anche le donne 25-29 anni invitate ad effettuare il primo Pap test di screening nel 2017 (popolazione *'completamente' non vaccinata*, nate nel 1992 o prima) con le donne invitate nel 2022 classificate come vaccinate, e con quelle classificate come NON vaccinate.

Per 'valutare'

la presenza di immunità di gregge ed il 'reale' impatto della vaccinazione

Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione
e programma di screening. <

Distribuzione diagnosi citologica (tra le inviate in colposcopia) 2017 vs 2022

PROGRAMMI INCLUSI NELL'ANALISI							
2022	28	2017 (NON Vaccinate)	NON Vaccinate 2022	Vaccinate 2022	RR NON Vaccinate 2022 vs 2017 aggiustato regione	RR Vaccinate 2022 vs 2017 aggiustato regione	RR AGGIUSTATO REGIONE 2022
	HSIL	5.4%	2.7%	1.1%	0.47 (0.26-0.82)	0.19 (0.09-0.40)	0.35 (0.15-0.85)
	LSIL	58.0%	70.6%	75.7%	1.20 (1.07-1.36)	1.24 (1.12-1.38)	1.05 (0.92-1.20)
	ASC-H	4.0%	2.5%	0.7%	0.48 (0.27-0.88)	0.14 (0.06-0.35)	0.24 (0.09-0.68)
	ASC-US	29.9%	8.9%	3.7%	0.32 (0.24-0.43)	0.14 (0.09-0.20)	0.98 (0.85-1.13)
	AGC	0.7%	0.4%	0.3%	0.45 (0.10-2.03)	0.34 (0.08-1.55)	0.50 (0.07-3.67)
	INSODDISFACENTE	2.0%	0.4%	0.3%	0.19 (0.05-0.80)	0.13 (0.03-0.55)	0.63 (0.46-0.85)

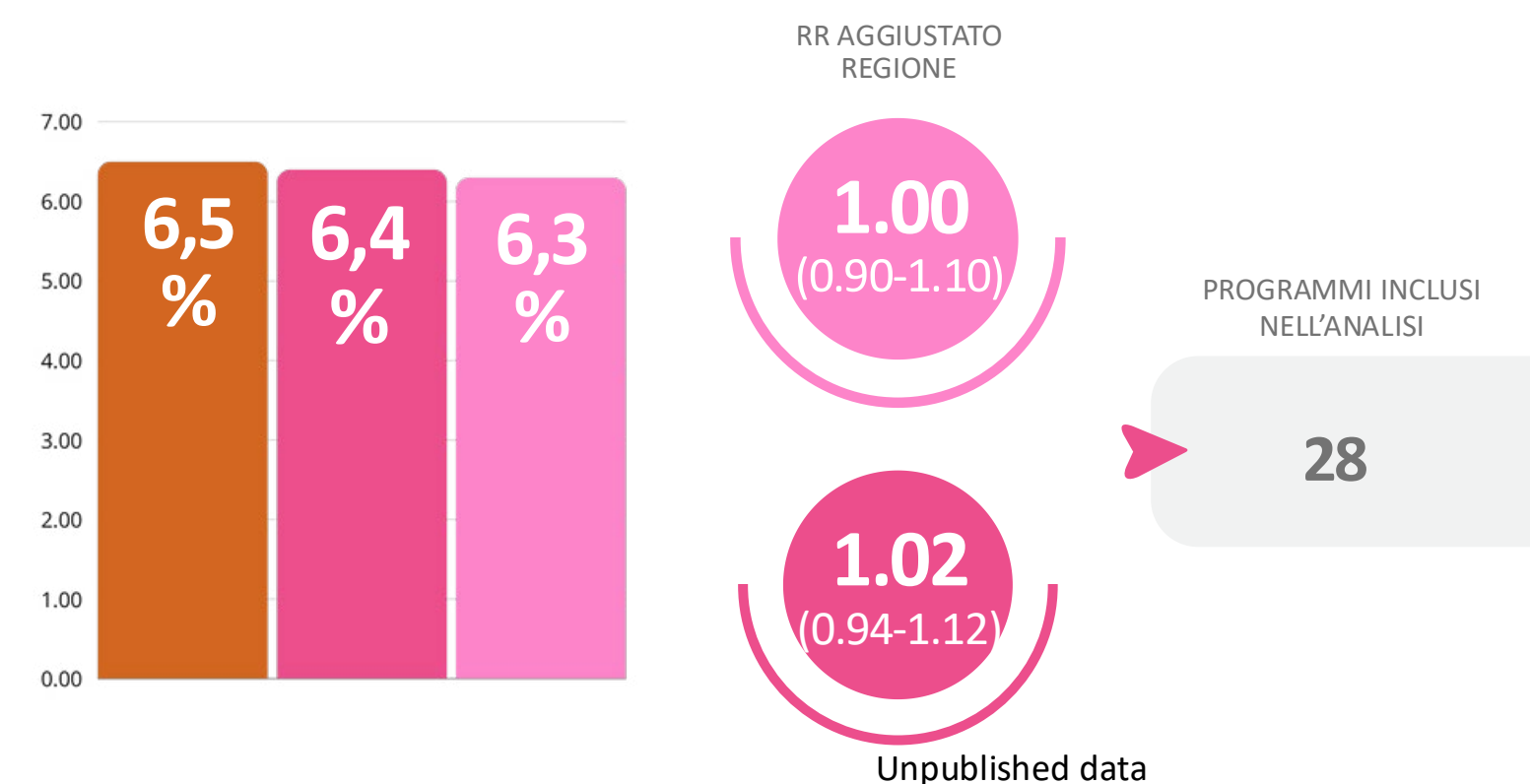
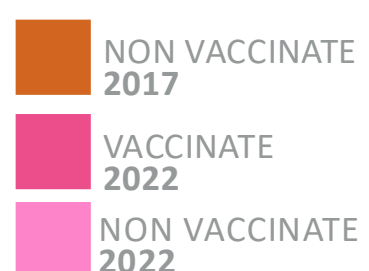
Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. <

Invio in colposcopia 2017 vs 2022

Donne **25-29 anni** invitate ad effettuare il primo Pap test di screening nel **2017** confrontate con donne invitate ad effettuare il primo Pap test di screening nel 2022.

2017 (NON Vaccinate)		NON Vaccinate 2022		Vaccinate 2022	
POP screening	INVIO COLPO	POP screening	INVIO COLPO	POP screening	INVIO COLPO
29.140	1.901	8.172	517	11.666	749

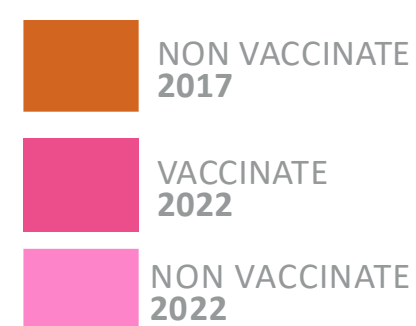


Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

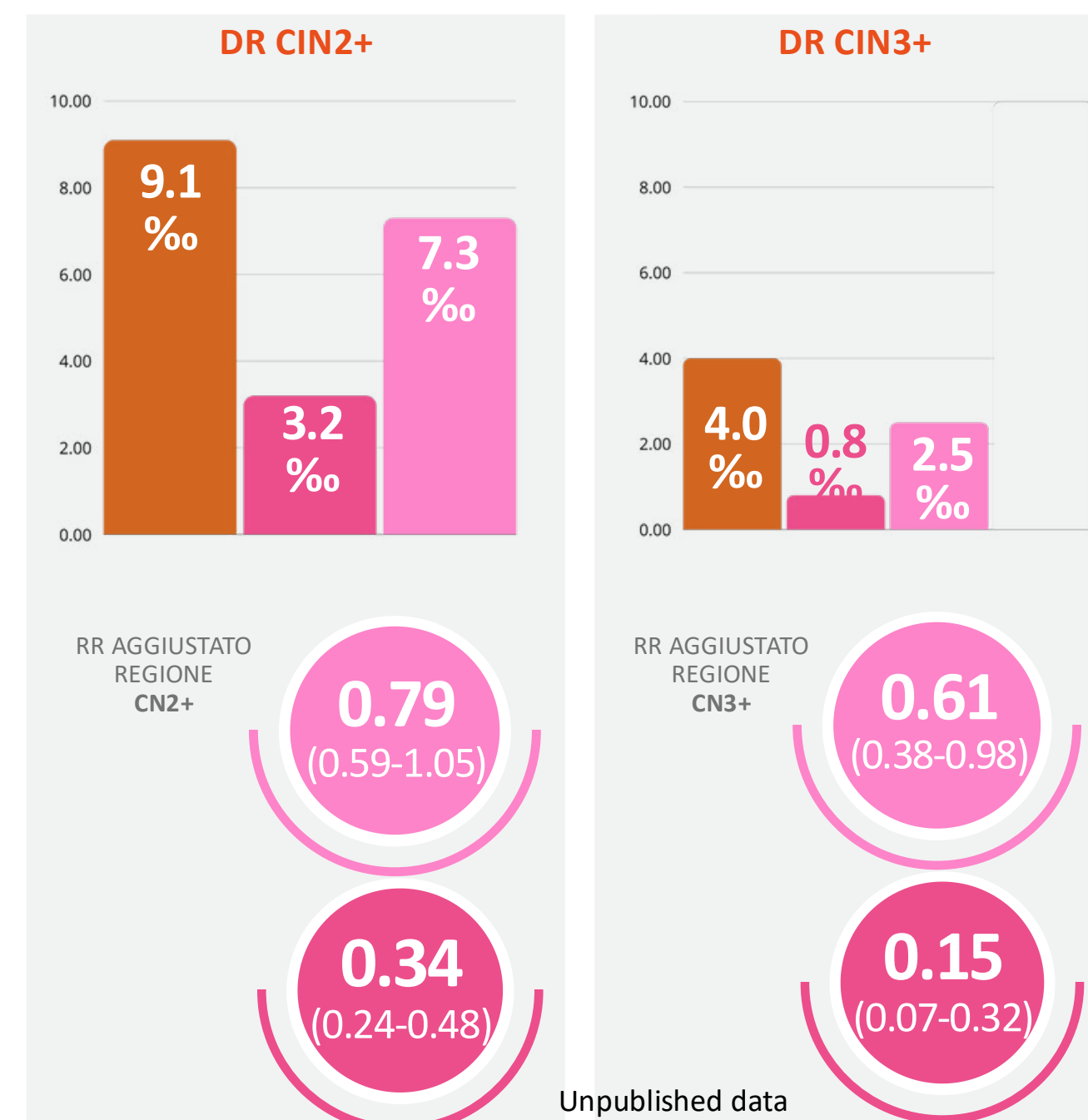
DR CIN2+ e CIN3+

Donne **25-26 anni** invitate ad effettuare il **primo Pap test** di screening nel **2021-2022**

	2017 (NON Vaccinate)		NON Vaccinate 2022		Vaccinate 2022	
	POP screening	INVIO COLPO	POP screening	INVIO COLPO	POP screening	INVIO COLPO
DR CIN2+	28.144	257	7.956	58	11.404	36
DR CIN3+	28.144	113	7.956	20	11.404	7



PROGRAMMI INCLUSI NELL'ANALISI
28



Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening. 26

Nello studio Consensus sulle coorti vaccinate a 15-16 anni, e negli anni di attività analizzati 2021-2022, tra le coorti vaccinate a 12-13 anni che hanno fatto il primo Pap-test di screening, si conferma la **maggior propensione a partecipare allo screening.**

Dato già osservato a livello internazionale (Cameron 2024)

Assessing real world vaccine effectiveness: A review of Scotland's approach to monitoring human papillomavirus (HPV) vaccine impact on HPV infection and cervical disease

Ross L Cameron ^{a,*}, Tim J Palmer ^{a,b}, Kate Cuschieri ^{c,d}, Kimberley Kavanagh ^e, Kirsty Roy ^a

Vaccine 42 (2024) 126177

(iv) HPV vaccine and cervical screening uptake and performance

In the post-vaccine era, it is important to assess how decreased HPV prevalence and cervical disease has impacted on the uptake and performance of cervical screening in Scotland. In 2016, analyses allayed concerns that vaccinated women may not attend for cervical screening believing themselves fully protected against cervical cancer [29]. The latest Scottish cervical screening statistics further demonstrate that fully vaccinated women have continued to have a higher screening uptake compared to their unvaccinated counterparts, with a 32%-point difference between the two groups [30]. While these data are encouraging it

Cameron et al Vaccine 42 (2024) 126177

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

Impact of vaccination on the prevalence of HPV by birth cohort 1988-1995 for (A) HPV types 16 and 18, (B) HPV types 31, 33 and 45, (C) other high-risk HPV types (not types 16, 18, 31, 33 or 45), and (D) any HPV

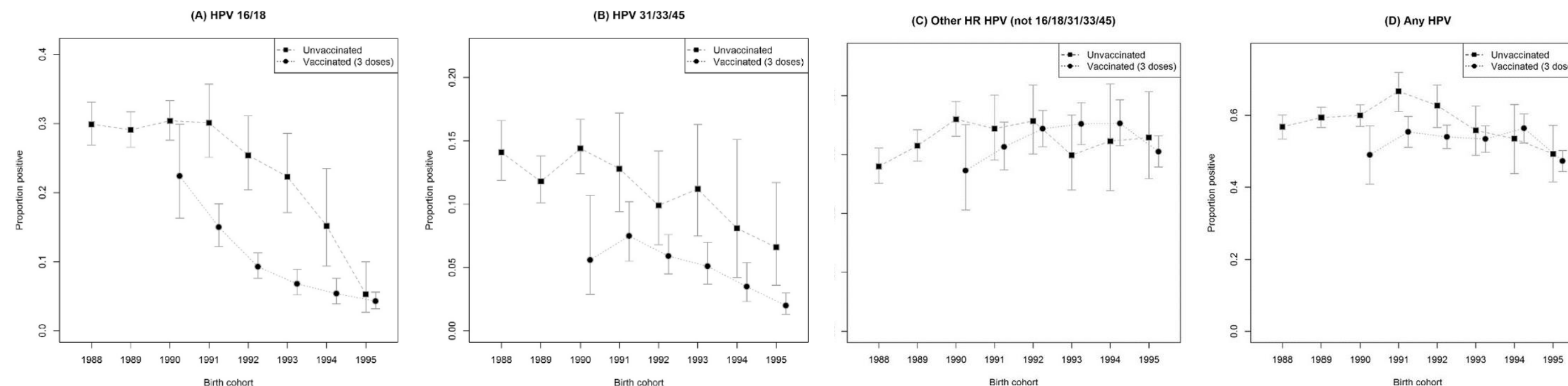


Figure shows the reduction in prevalence of (A) HPV 16/18 in both vaccinated and unvaccinated women, the reduction of (B) HPV31, 33 and 45 in vaccinated women and no change in other high-risk HPV (C) in birth cohorts 1988 to 1995.

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

In linea con l'atteso si osserva una riduzione delle diagnosi citologiche di alto grado (HSIL, ASC-H), e a parità di invio in colposcopia, una riduzione significativa della Detection di CIN2+ e CIN3+.

Questo comporta come atteso una **riduzione del Valore Predittivo Positivo**.

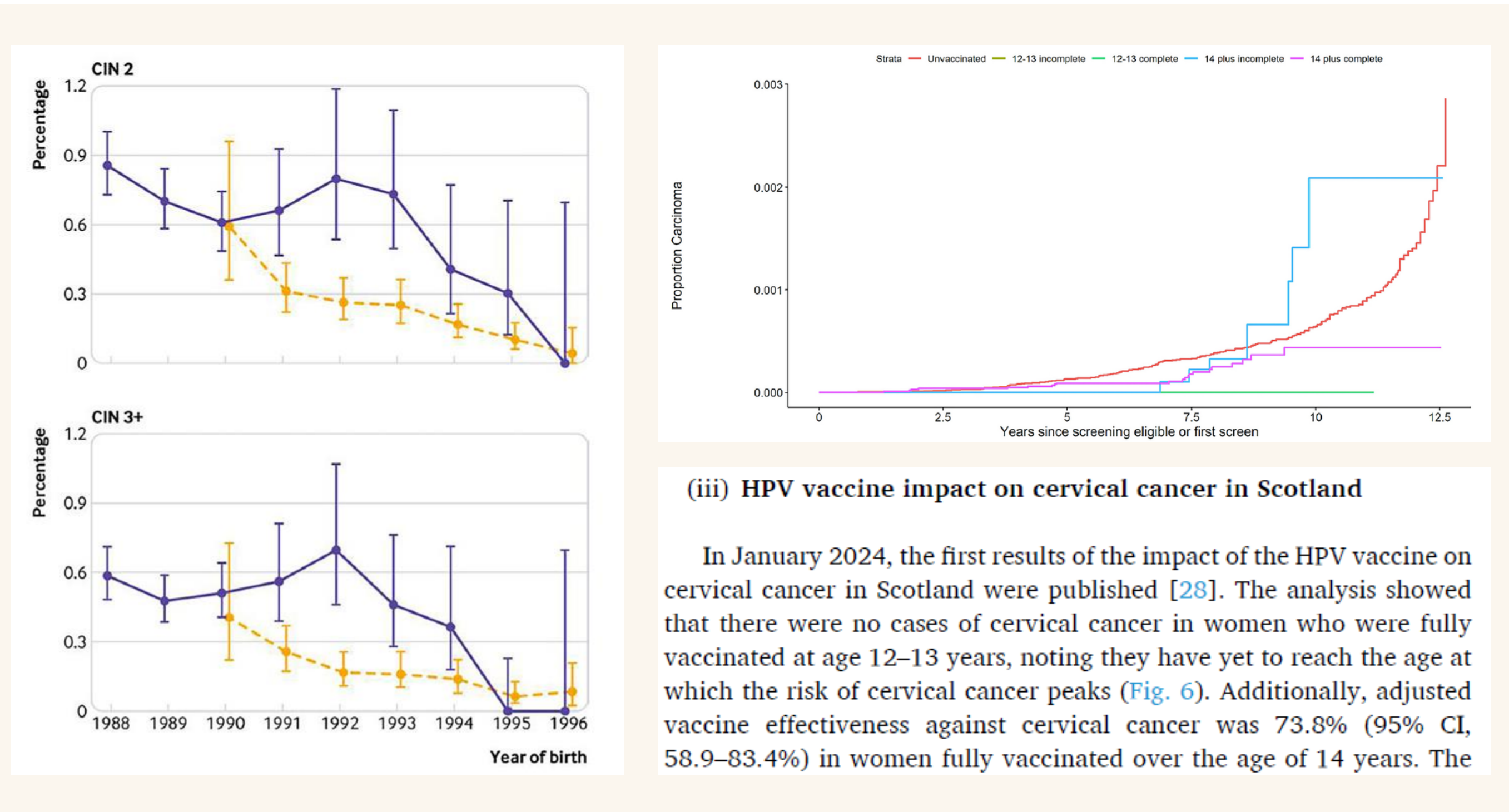
Both cytology and HPV screening test performance have been adversely affected by vaccination. Analyses undertaken in 2016 showed decreased ability of both high- and low-grade cytology to predict clinically relevant disease in vaccinated woman, potentially leading to unnecessary referral to colposcopy [31]. Similarly, investigation of HPV

Cameron et al Vaccine 42 (2024) 126177

Results: Significant reductions in positive predictive value (16%) and abnormal predictive value (63%) for CIN2+ and the mean colposcopy score (18%) were observed. A significant increase (38%) in the number of women who had to be referred to colposcopy to detect one case of CIN2+ was shown. The negative predictive value of negative- or low-grade cytology for CIN2+ increased significantly (12%). Sensitivity and specificity, as used by the UK cervical screening programmes, were maintained.

Palmer et al British Journal of Cancer (2016) 114, 582–589

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.



(iii) HPV vaccine impact on cervical cancer in Scotland

In January 2024, the first results of the impact of the HPV vaccine on cervical cancer in Scotland were published [28]. The analysis showed that there were no cases of cervical cancer in women who were fully vaccinated at age 12–13 years, noting they have yet to reach the age at which the risk of cervical cancer peaks (Fig. 6). Additionally, adjusted vaccine effectiveness against cervical cancer was 73.8% (95% CI, 58.9–83.4%) in women fully vaccinated over the age of 14 years. The

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

	RR CONSENSUS ≥2 dosi VS 0*	RR 2021 Vaccinate vs NON vaccinate**	RR 2022 Vaccinate vs NON vaccinate	RR 2022 Vaccinate vs 2017	RR 2022 NON Vaccinate vs 2017
DR CIN2+	0.68 (0.49-0.95)	0.44 (0.30-0.64)	0.48 (0.32-0.72)	0.34 (0.24-0.48)	0.79 (0.59-1.05)
DR CIN3+	0.72 (0.45-1.14)	0.23 (0.10-0.55)	0.24 (0.10-0.57)	0.15 (0.07-0.32)	0.61 (0.38-0.98)

*aggiustato coorte di nascita, centro

**aggiustato regione

Confrontando il 2022 con il 2017 vediamo in particolare che le non vaccinate del 2022 hanno un rischio dimezzato rispetto alle donne del 2017.

Il che può voler dire due cose

- 1.un primo effetto gregge
- 2.le donne non vaccinate hanno a 5 anni un rischio di base più basso rispetto a tutta la popolazione (non vaccinata)

Unpublished data

Integrazione tra vaccinazione e programma di screening.

Conclusioni

Come atteso, le donne vaccinate con 2+ dosi presentano

- una maggior propensione allo screening;
- una diminuzione del rischio di infezione da HPV16/18 a maggior rischio di progressione, e HPV 31/33/45, per cui è noto l'effetto di cross-protection;
- un minore rischio di lesioni pre-invasive e invasive del collo dell'utero;
- il valore predittivo positivo (VPP) del Pap test per neoplasia cervicale intraepiteliale di grado 2 o più gravi (CIN2+) è diminuito sostanzialmente, determinando un aumento degli invii in colposcopia non necessari;
- l'impatto della vaccinazione è maggiore tra le donne vaccinate entro 12-13 anni

Si conferma l'appropriatezza della scelta di posticipare l'invito a 30 anni delle donne vaccinate con 2 dosi entro 15 anni

Importanza di adottare politiche attive di recupero per le donne non vaccinate e non aderenti allo screening.

Grazie a

Guglielmo Ronco, Marco Zappa, Paolo Giorgi Rossi
Pamela Giubilato, Adele Caprioglio
Emanuela Bovo
Coordinatori e referenti regionali, operatori dei programmi di screening

A voi per l'attenzione!
paola.armaroli@cpo.it



#ForumRisk19



www.forumriskmanagement.it



26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI



#ForumRisk19



www.forumriskmanagement.it