

Rivista Scientifica

Igiene e Sanità Pubblica



Numero monografico
dedicato ad attualità nelle vaccinazioni

Questa ricerca e la sua pubblicazione sono state finanziate dall'Università Cattolica nell'ambito dei suoi programmi di promozione e diffusione della ricerca scientifica

(Anno di assegnazione del contributo 2016)

Le implicazioni economiche delle vaccinazioni: una revisione sistematica delle valutazioni economiche e di HTA condotte in Italia

Francesco Di Nardo*, Sara Boccalini[°], Giovanna Elisa Calabrò*, Andrea Marcellusi[^],
Matteo Ruggeri**, Paolo Bonanni[°], Raffaella Vitali[^], Eleonora Capannini**,
Francesco Saverio Mennini[^], Americo Cicchetti**, Donatella Panatto^{°°},
Roberto Gasparini^{°°}, Walter Ricciardi*, Chiara de Waure*

* Istituto di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

[°] Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze;

[^] Facoltà di Economia, Economic Evaluation and HTA (EEHTA) – CEIS, Università degli Studi di Roma Tor Vergata;

** Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

^{°°} Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova

Parole chiave: Vaccino; Valutazione economica; HTA.

Riassunto **Introduzione:** I processi decisionali in sanità sono oggi più che mai chiamati a seguire logiche evidence-based che possano consentire di esaminare, in maniera trasparente e rigorosa, i diversi aspetti legati all'uso delle tecnologie e alle scelte sanitarie. Uno degli elementi della valutazione è rappresentato dall'efficienza, aspetto che è oggetto di studio delle valutazioni economiche e, quindi, anche dell'Health Technology Assessment (HTA). Al fine di garantire un adeguato trasferimento delle evidenze scientifiche al mondo decisionale è tuttavia indispensabile, in primis, raccoglierle e sintetizzarle. Questo paper si propone tale obiettivo, nell'ambito di un progetto più ampio, realizzato con l'ISPOR Italy-Rome Chapter, che ha valutato il processo di trasferimento delle evidenze dal mondo scientifico a quello decisionale in ambito vaccinale.

Metodi: È stata condotta una revisione sistematica di tutte le valutazioni italiane, economiche e di HTA, pubblicate sui vaccini fino a maggio 2015. Per la ricerca di letteratura sono stati utilizzati i motori PubMed, Scopus e NIHR HTA database. Inoltre è stata condotta una ricerca manuale sulle riviste di settore non indicizzate (Global & Regional Health Technology Assessment; PharmacoEconomics Italian Research Articles; Giornale italiano di HTA; Politiche Sanitarie; HTA Focus - Pills of Clinical Governance; Pillole di Farmacoeconomia; Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione; IJPH; Quaderni dell'IJPH). Sono stati inclusi tutti gli studi a prescindere dalla popolazione target e dal tipo di vaccino purché presentassero una valutazione economica completa.

Risultati: La ricerca ha esitato in 10 report di HTA e 33 analisi economiche, di cui 20 (60,6%) hanno riportato i risultati di un'analisi di costo-efficacia. Dieci studi (23,3%) hanno analizzato la vaccinazione contro *S. pneumoniae* dimostrando che la stessa è costo-efficace o, addirittura, cost-saving quando indirizzata a soggetti a rischio e neonati. Nove studi (20,9%) hanno valutato la vaccinazione antinfluenzale dimostrandone la dominanza rispetto alla non vaccinazione nella popolazione anziana. Otto studi (18,6%) si sono occupati di HPV restituendo risultati unanimi rispetto alla costo-efficacia della vaccinazione. I cinque studi (11,6%) sulla

vaccinazione anti-rotavirus hanno dimostrato la dominanza rispetto alla non vaccinazione, in particolare nella prospettiva della società. Infine, sono risultati cost-saving anche i vaccini contro pertosse, epatite B, varicella e il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia; potenzialmente costo-efficace si è dimostrato anche il vaccino contro il meningococco B.

Conclusioni: La produzione scientifica italiana in tema di valutazioni economiche e HTA sui vaccini è ricca di contributi che, nonostante l'eterogeneità dell'approccio, ci permettono di concludere che le vaccinazioni rappresentano degli ottimi investimenti in sanità.

The economic value of vaccinations: a systematic review of Italian economic evaluations and HTA reports

Key words: Vaccine; Economic evaluation; HTA.

Summary **Introduction:** Decision-making in healthcare should rely on evidence-based approaches able to make possible a transparent and robust assessment of all the aspects related to health technologies. One of the assessment elements is represented by the efficiency that is the specific objective of economic evaluations and also of Health Technology Assessment (HTA). The collection and synthesis of evidence is the first indispensable step in order to foster a proper convey of scientific knowledge to the decision-makers. This work, carried out within a broader project on the transfer of evidence from the scientific to the decision making world, is aimed to release an overview of economic evaluations and HTA on vaccines conducted in Italy. The project was carried out within the activities of the ISPOR Italy-Rome Chapter.

Methods: A systematic review of Italian economic evaluations and HTA performed on vaccines and published up to May 2015 was carried out. PubMed, Scopus and the NIHR HTA databases were queried and a hand-search was performed on key journals in the field (Global & Regional Health Technology Assessment; PharmacoEconomics Italian Research Articles; Giornale italiano di HTA; Politiche Sanitarie; HTA Focus - Pills of Clinical Governance; Pillole di Farmacoeconomia; Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione; IJPH; Quaderni dell'IJPH). Studies were considered eligible if showing the results of a full economic evaluations and if performed in Italy.

Results: The literature search yielded 10 HTA reports and 33 economic evaluations. Among the latter, 20 (60,6%) were cost-effectiveness analyses. Ten studies (23,3%) assessed the vaccination against *S. pneumoniae* figuring out that it is cost-effectiveness and even cost-saving in cases of newborns and subjects at risk. Nine studies (20,9%) addressed influenza vaccination and demonstrated its dominance on non-vaccination in the elderly. Eight studies (18,6%) evaluated the HPV vaccines concluding that they are cost-effective. Five studies (11,6%) devoted to anti-rotavirus vaccination showing its dominance on non-vaccination, in particular from the society perspective. Vaccination against pertussis, hepatitis B, chicken pox, measles, rubella, mumps were eventually shown cost-saving. The vaccine against *Neisseria meningitidis* was considered potentially cost-effective.

Conclusion: The Italian scientific evidence on efficiency of vaccination is broad and allows concluding that vaccinations are value for money interventions.

Introduzione

In un'epoca di attenzione nei confronti della sostenibilità dei sistemi sanitari, ogni tecnologia sanitaria, intesa come tutto quello che consente di diagnosticare, trattare, gestire e prevenire condizioni morbose (1), dovrebbe essere sottoposta a valutazione

prima di essere adottata, implementata o dismessa. Uno degli strumenti per far questo è rappresentato dall'*Health Technology Assessment* (HTA) (2), strumento multidisciplinare in grado di valutare in maniera sistematica, trasparente ed esaustiva le implicazioni economiche, sociali, etiche, giuridiche, cliniche e di sanità pubblica legate all'utilizzo della tecnologia fornendo un valido supporto alle decisioni (1).

Lo stesso Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 sottolinea come sia indispensabile basare la definizione delle strategie vaccinali su solide evidenze scientifiche (3), con particolar riferimento all'efficacia e alla costo-efficacia degli interventi. Oltre ai trial controllati e randomizzati è quindi indispensabile avvalersi dei metodi della valutazione economica e dell'HTA per promuovere l'innovazione in un quadro di *governance* dei sistemi sanitari e garanzia di equità di accesso ai servizi.

Le risultanze dei processi valutativi sono di grande rilievo nel panorama italiano che, in conseguenza della crisi finanziaria, ha assistito a una contrazione della spesa sanitaria (4). A maggior ragione questo è da ritenersi vero nel campo della prevenzione che vede l'Italia posizionarsi sempre al di sotto della media delle nazioni dell'*Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) in termini di spesa, con un ammontare che non raggiunge il valore desiderabile del 5% della spesa sanitaria complessiva (5-6). A spiegare tale fenomeno va considerato anche il fatto che gli interventi preventivi, determinando benefici soprattutto nel lungo termine, non risultano attraenti per il decisore politico, maggiormente interessato a gestire le problematiche cogenti della popolazione affetta da condizioni morbose piuttosto che sana. A questo si aggiunga il fatto che il valore di una strategia vaccinale non viene spesso percepito in ragione della ridotta frequenza delle malattie prevenibili da vaccino. Va tuttavia sottolineato che, anche a fronte di una frequenza contenuta, il carico di malattia potrebbe comunque risultare elevato in termini sia di mortalità che di morbosità (7). La logica di guadagno nel lungo periodo si scontra poi con le dinamiche di breve periodo che caratterizzano il mondo politico.

L'applicazione delle valutazioni economiche e dell'HTA ai vaccini si è notevolmente diffusa in Italia ma, nonostante la disponibilità di evidenze, rimane un loro sotto-utilizzo da parte dei decisori. Tale sotto-utilizzo trova diverse ragioni, tra cui la scarsa comunicazione tra mondo della ricerca e delle decisioni e la ridotta capacità da parte del mondo decisionale di recepire contenuti scientifici di difficile lettura e interpretazione senza le dovute intermediazioni (8). Proprio in ragione di ciò, un gruppo accademico affiliato all'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) e chiamato *ISPOR Italy-Rome Chapter* ha avviato, nel 2015, un progetto focalizzato sul trasferimento delle evidenze delle valutazioni

economiche e HTA dei vaccini al mondo decisionale. Il progetto ha previsto la creazione di tre tavoli di lavoro regionali composti da diversi stakeholders con l'obiettivo di discutere delle barriere e dei problemi nel trasferimento delle evidenze al mondo decisionale. A tal fine il gruppo di lavoro dell'ISPOR *Italy-Rome Chapter* ha dapprima raccolto e sintetizzato le evidenze disponibili in Italia sulle vaccinazioni (8).

Obiettivo di questo paper è descrivere come sono state raccolte le evidenze italiane circa le valutazioni economiche e di HTA dei vaccini e sintetizzarne i risultati.

Metodi

Ricerca di letteratura

È stata realizzata una revisione sistematica delle valutazioni HTA ed economiche condotte sul tema dei vaccini in Italia, attraverso la consultazione di *PubMed*, *Scopus* e del *NIHR HTA database*. L'algoritmo di ricerca usato su *PubMed* è stato: (technology assessment, biomedical[MESH] OR "technology assessment" OR "health technology assessment" OR HTA OR policy making[MESH] OR decision making[MESH] OR costs and cost analysis[MESH] OR "Cost Benefit Analysis" OR "Cost Benefit Analyses" OR "Cost Effectiveness Analysis" OR "Cost Effectiveness Analyses" OR "Cost Utility Analysis" OR "Cost Utility Analyses" OR "Economic Evaluation" OR "Economic Evaluations") AND (vaccines[MESH] OR vaccination[MESH] OR Immunization programs[MESH] OR vaccine OR vaccinations). In *Scopus* sono stati usati MESH terms e linguaggio libero, adattando la stringa impiegata in *PubMed*, mentre il *NIHR HTA database* è stato interrogato attraverso la seguente stringa: "Vaccine OR Vaccines OR Vaccination OR Vaccinations OR immunization". La revisione è stata condotta fino al 26 maggio 2015. Oltre alla ricerca sui motori di ricerca generici e specifici è stata effettuata una ricerca manuale dei lavori eleggibili sulle seguenti riviste italiane di riferimento per il settore: *Global & Regional Health Technology Assessment*; *PharmacoEconomics Italian Research Articles*; *Giornale italiano di HTA*; *Politiche Sanitarie*; *HTA Focus - Pills of Clinical Governance*; *Pillole di Farmacoeconomia*; *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*; *Italian Journal of Public Health (IJPH)*; *Quaderni dell'IJPH*.

Selezione dei lavori

La selezione dei lavori è stata condotta in accordo tenendo in considerazione tutti i seguenti criteri: a) popolazione in studio italiana, indipendentemente dall'età; b) uno o più vaccini o strategie vaccinali come oggetto di studio; c) presentazione di una valutazione economica di costo-efficacia, costo-utilità, costo-beneficio, budget impact

o di una valutazione HTA; d) lingua italiana o inglese. Il processo di screening degli articoli sulla base dei titoli e degli *abstract* è stato realizzato indipendentemente da due ricercatori così come la valutazione dei *full text* dei lavori considerati potenzialmente eleggibili. Eventuali disaccordi sono stati risolti con il coinvolgimento di un terzo ricercatore.

Estrazione e sintesi dei dati

L'estrazione dei dati è stata realizzata da un singolo ricercatore con il coinvolgimento di un secondo per la verifica della correttezza della stessa. Le informazioni raccolte sono state: autore, anno, rivista, tipo di analisi (costo-efficacia, costo-beneficio, costo-utilità, HTA), vaccino/i e/o strategia vaccinale in studio, alternative, popolazione target, setting (i.e. nazionale, regionale), prospettiva (i.e. Servizio Sanitario Nazionale o Regionale (SSN o SSR), società), anno dell'analisi, metodi (i.e. studio primario o *model-based*), *drivers* di costo considerati, *outcomes*, orizzonte temporale, tasso di sconto, analisi di sensibilità, risultati principali.

Per la descrizione delle caratteristiche degli studi ci si è avvalsi di frequenze assolute e relative mentre per la sintesi dei dati si è fatto riferimento a un approccio narrativo in regione delle differenze metodologiche riscontrate tra i lavori.

Risultati

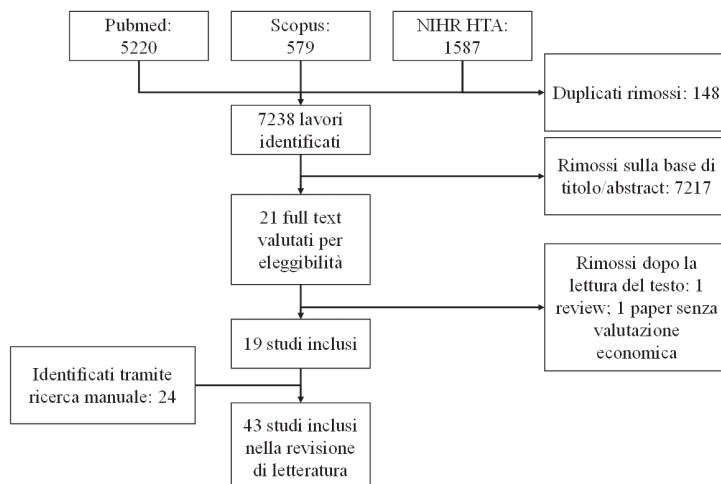
Ricerca di letteratura e selezione dei lavori

La ricerca di letteratura ha prodotto 5.220 records in *PubMed*, 579 in *Scopus* e 1.587 sul *NIHR HTA database*. Dopo la rimozione di 148 duplicati si è proceduto allo screening dei titoli e degli *abstract* che ha rilasciato un totale di 21 articoli potenzialmente eleggibili (9, 11-13, 17, 19-22, 27-28, 38, 40-44, 46, 51-53). Successivamente, un articolo di questi è stato escluso in quanto non contenente né una valutazione economica né un HTA (52) e un ulteriore perché una review (53). La ricerca manuale sulle riviste di settore ha prodotto invece 24 articoli eleggibili: 12 sono stati identificati sulla rivista *PharmacoEconomics Italian Research Articles* (10, 14, 16, 18, 23-26, 45, 47-49] uno su "Farmacoeconomia e percorsi terapeutici" (39), uno su *Global & Regional Health Technology Assessment* (50) e 10 sull'*IJPH* o sui Quaderni dell'*IJPH* (15, 29-37). La Figura 1 sintetizza i risultati della ricerca di letteratura e della selezione dei lavori che ha esitato in 43 studi in totale (9-51).

Caratteristiche degli studi

I 43 lavori selezionati sono stati pubblicati tra il 1999 e il 2015. La maggior parte

Figura 1 - Flow chart degli studi inclusi



riguarda i vaccini contro *S. pneumoniae* (10 studi, 23,3%), contro l'influenza (9, 20,9%), contro l'HPV (8, 18,6%) e contro rotavirus (5, 11,6%). Dieci lavori (23,3%) sono risultati *full report* di HTA. Tra i rimanenti 33 lavori, 20 (60,6%) hanno riportato i risultati di un'analisi di costo-efficacia, 6 (14%) di *budget impact* e 11 (25,6%) di costo-beneficio. Relativamente alla prospettiva di analisi, 35 studi (81,4%) hanno preso in considerazione quella del SSN, 7 (16,3%) quella del SSR, 22 (51,2%) quella della società e uno la prospettiva dell'azienda. La maggior parte dei lavori ha riportato un'analisi di sensibilità (34, 79,1%) che ha incluso, nel 32,4% dei casi, un approccio probabilistico (Tabella 1).

Sintesi dei risultati

La sintesi narrativa dei risultati è riportata in relazione al tipo di vaccinazione considerata.

Vaccinazione contro *S. pneumoniae*

Diversi studi sono stati condotti in Italia sul vaccino coniugato 13-valente (PCV13), sia sull'adulto/anziano, sia sui bambini.

Gli studi condotti sulla popolazione adulta/anziana, realizzati dalla prospettiva del SSN, hanno dimostrato che la vaccinazione con PCV13, rispetto alla non vaccinazione, è costo-efficace (11, 33) o, addirittura, dominante, ossia più vantaggiosa da un punto

Tabella 1 - Principali caratteristiche degli studi inclusi

Primo autore e anno	Tipo di analisi	Tecnologia valutata	Alternative	Popolazione target	Prospettiva	Anno dell'analisi	Approccio	Analisi di sensibilità	Orizzonte temporale e tasso di sconto
Beutels P 1999 (9)	Analisi di costo-efficacia; analisi di costo-beneficio; analisi di budget impact	Vaccino acellulare contro la pertosse	Nessuna vaccinazione; Differenti livelli di copertura vaccinale	Neonati	SSN e società	1996	Model-based	Si (non probabilistica)	6 anni; 5% sia per i costi che per i benefici
Biffi MR 2003 (10)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino orale contro la poliomielite	Vaccino intramuscolare contro la poliomielite seguito da vaccino orale	Neonati	SSN e società	2000	Studio primario	No	Lifetime; ND
Boccalini S 2013 (11)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino pneumococcico coniugato 13-valente	Nessuna vaccinazione	Anziani (>65 anni)	SSN	2009-2012	Model-based	Si (non probabilistica)	5 anni; 3% sia per i costi che per i benefici
Boccalini S 2013 (12)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino contro l'epatite B	Nessuna vaccinazione	Intera popolazione	SSN e società	2011	Model-based	Si (non probabilistica)	1991-2059; 3% solo per i costi
Boccalini S 2011 (13)	Analisi di costo-efficacia	Catch-up con vaccino pneumococcico coniugato 13-valente dei bambini precedentemente vaccinati con il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente	Nessun catch-up; differenti strategie di catch-up	Bambini (<5 anni)	SSN e società	2010	Model-based	Si (non probabilistica)	5.5 anni; 3% solo per i costi
Bonanni P 2003 (14)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino acellulare contro la pertosse con copertura del 95%	Vaccino acellulare contro la pertosse con copertura corrente	Neonati	SSR (Toscana) e società	2000	Studio primario	No	Lifetime; 5% sia per i costi che per i benefici
Bonanni P 2011 (15)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino bivalente contro il papillomavirus	Screening	Donne di 25 anni	SSN	ND	Model-based	No	Lifetime; ND
Brausero S 2003 (16)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino acellulare e a cellule intere contro la pertosse	Nessuna vaccinazione	Neonati	SSR (Friuli-Venezia Giulia) e società	1996	Studio primario	No	6 anni; ND
Capri S 2011 (17)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino bivalente contro il papillomavirus	Vaccino quadrivalente e contro il papillomavirus	Intera popolazione e femminile	SSN e società	2010	Model-based	Si (probabilistica)	1 anno; ND
Cicchetti A 2008 (18)	Analisi di budget impact	Vaccino antinfluenzale	Vaccino antinfluenzale 6 (somministrato nella popolazione a rischio e al 25% della popolazione adulta)	Adulti di 50-64 anni	SSN e società	2008	Model-based	Si (probabilistica)	Lifetime; ND
Colombo GL 2001 (19)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino antinfluenzale	Nessuna vaccinazione	Lavoratori	Compagnia (Snaprogett)	1999/2000	Studio primario	Si (non probabilistica)	9 mesi; ND
Coudesville L 2004 (20)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino contro varicella zoster	Nessuna vaccinazione	Bambini di 1-2 anni	SSN e società	2002	Model-based	Si (probabilistica)	50 anni; 3% solo per i costi
Da Villa G 1999 (21)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino contro l'epatite B	Nessuna vaccinazione	Neonati, adolescenti di 12 anni e soggetti ad alto rischio	SSN e società	1985-1996	Studio primario	No	ND; ND
Demicheli V 2003 (22)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino contro l'epatite A	Nessuna vaccinazione	Strategia 1: intera popolazione e Strategia 2: contatti stretti di paziente con epatite A	Società	ND	Model-based	Si (non probabilistica)	Strategia 1: 12 anni; 3% sia per i costi che per i benefici Strategia 2: 1 anno; ND
Favato G 2012 (51)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino quadrivalente contro papillomavirus	Screening	Adolescenti di sesso femminile di 12, 15, 18 e 25 anni	SSN	2011	Model-based	Si (probabilistica)	Lifetime; 3% per i costi ed 1.5% per i benefici
Gasparini R 2003 (23)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino antinfluenzale	Nessuna vaccinazione	Anziani (>65 anni)	SSR (Liguria)	2000-2001	Studio primario	Si (non probabilistica)	1 anno; ND
Gasparini R 2007 (24)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino antinfluenzale	Vaccino antinfluenzale 6 (popolazione a rischio)	Adulti di 50-64 anni	SSN e società	2007	Model-based	Si (probabilistica)	Lifetime; 3% solo per i costi
Gasparini R 2013 (25)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino antinfluenzale	Nessuna vaccinazione	Anziani (>65 anni)	SSN e società	2010-2011	Studio primario	Si (non probabilistica)	1 anno; ND
Giammanco G 2003 (26)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino coniugato contro Hemophilus influenzae b	Nessuna vaccinazione	Bambini (<5 anni)	SSN e società	1994-1999	Studio primario	No	Lifetime; 5% sia per i costi che per i benefici
Giammanco MD 2009 (27)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino contro rotavirus	Nessuna vaccinazione	Neonati	SSN e società	ND	Model-based	Si (non probabilistica)	5 anni; 3% sia per i costi che per i benefici
Giorgi-Rossi P 2009 (28)	Analisi di costo-efficacia; analisi di budget impact	Vaccino pneumococcico coniugato 7-valente	Nessuna vaccinazione	Neonati	SSR (Lazio)	2005	Model-based	Si (probabilistica)	10 anni; 3.5% sia per i costi che per i benefici

segue tabella 1

Primo autore e anno	Tipo di analisi	Tecnologia valutata	Alternative	Popolazione target	Prospettiva	Anno dell'analisi	Approccio	Analisi di sensibilità	Orizzonte temporale e tasso di sconto
Beutels P 1999 (9)	Analisi di costo-efficacia; analisi di costo-beneficio; analisi di budget impact	Vaccino acellulare contro la pertosse	Nessuna vaccinazione; Differenti livelli di copertura vaccinale	Neonati	SSN e società	1996	Model-based	Si (non probabilistica)	6 anni; 5% sia per i costi che per i benefici
Biffi MR 2003 (10)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino orale contro la poliomielite	Vaccino intramuscolare contro la poliomielite seguito da vaccino orale	Neonati	SSN e società	2000	Studio primario	No	Lifetime; ND
Boccalini S 2013 (11)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino pneumococcico coniugato 13-valente	Nessuna vaccinazione	Anziani (>65 anni)	SSN	2009-2012	Model-based	Si (non probabilistica)	5 anni; 3% sia per i costi che per i benefici
Boccalini S 2013 (12)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino contro l'epatite B	Nessuna vaccinazione	Intera popolazione	SSN e società	2011	Model-based	Si (non probabilistica)	1991-2059; 3% solo per i costi
Boccalini S 2011 (13)	Analisi di costo-efficacia	Catch-up con vaccino pneumococcico coniugato 13-valente dei bambini precedentemente vaccinati con il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente	Nessun catch-up; differenti strategie di catch-up	Bambini (<5 anni)	SSN e società	2010	Model-based	Si (non probabilistica)	5,5 anni; 3% solo per i costi
Bonanni P 2003 (14)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino acellulare contro la pertosse con copertura del 95%	Vaccino acellulare contro la pertosse con copertura corrente	Neonati	SSR (Toscana) e società	2000	Studio primario	No	Lifetime; 5% sia per i costi che per i benefici
Bonanni P 2011 (15)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino bivalente contro il papillomavirus	Screening	Donne di 25 anni	SSN	ND	Model-based	No	Lifetime; ND
Brusaferrò S 2011 (16)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino acellulare e a cellule intere contro la pertosse	Nessuna vaccinazione	Neonati	SSR (Friuli-Venezia Giulia) e società	1996	Studio primario	No	6 anni; ND
Capri S 2011 (17)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino bivalente contro il papillomavirus	Vaccino quadrivalente e contro il papillomavirus	Intera popolazione e femminile	SSN e società	2010	Model-based	Si (probabilistica)	1 anno; ND
Cicchetti A 2008 (18)	Analisi di budget impact	Vaccino antinfluenzale	Vaccino antinfluenzale (somministrato nella popolazione a rischio e al 25% della popolazione adulta)	Adulti di 50-64 anni	SSN e società	2008	Model-based	Si (probabilistica)	Lifetime; ND
Colombo GL 2001 (19)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino antinfluenzale	Nessuna vaccinazione	Lavoratori	Compagnia (Snamprogetti)	1999/2000	Studio primario	Si (non probabilistica)	9 mesi; ND
Coudéville L 2004 (20)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino contro varicella zoster	Nessuna vaccinazione	Bambini di 1-2 anni	SSN e società	2002	Model-based	Si (probabilistica)	50 anni; 3% solo per i costi
Da Villa G 1999 (21)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino contro l'epatite B	Nessuna vaccinazione	Neonati, adolescenti di 12 anni e soggetti ad alto rischio	SSN e società	1985-1996	Studio primario	No	ND; ND
Demicheli V 2003 (22)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino contro l'epatite A	Nessuna vaccinazione	Strategia 1: intera popolazione e Strategia 2: contatti stretti di paziente con epatite A	Società	ND	Model-based	Si (non probabilistica)	Strategia 1: 12 anni; 3% sia per i costi che per i benefici Strategia 2: 1 anno; ND
Favato G 2012 (51)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino quadrivalente contro papilloma virus	Screening	Adolescenti di sesso femminile di 12, 15, 18 e 25 anni	SSN	2011	Model-based	Si (probabilistica)	Lifetime; 3% per i costi ed il 5% per i benefici
Gasparini R 2003 (23)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino antinfluenzale	Nessuna vaccinazione	Anziani (>65 anni)	SSR (Liguria)	2000-2001	Studio primario	Si (non probabilistica)	1 anno; ND
Gasparini R 2007 (24)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino antinfluenzale	Vaccino antinfluenzale (popolazione a rischio)	Adulti di 50-64 anni	SSN e società	2007	Model-based	Si (probabilistica)	Lifetime; 3% solo per i costi
Gasparini R 2013 (25)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino antinfluenzale	Nessuna vaccinazione	Anziani (>65 anni)	SSN e società	2010-2011	Studio primario	Si (non probabilistica)	1 anno; ND
Giammanco G 2003 (26)	Analisi di costo-beneficio	Vaccino coniugato contro Hemophilus influenzae b	Nessuna vaccinazione	Bambini (<5 anni)	SSN e società	1994-1999	Studio primario	No	Lifetime; 5% sia per i costi che per i benefici
Giammanco MD 2009 (27)	Analisi di costo-efficacia	Vaccino contro rotavirus	Nessuna vaccinazione	Neonati	SSN e società	ND	Model-based	Si (non probabilistica)	5 anni; 3% sia per i costi che per i benefici
Giorgi-Rossi P 2009 (28)	Analisi di costo-efficacia; analisi di budget impact	Vaccino pneumococcico coniugato 7-valente	Nessuna vaccinazione	Neonati	SSR (Lazio)	2005	Model-based	Si (probabilistica)	10 anni; 3,5% sia per i costi che per i benefici

di vista clinico e meno costosa (41). In particolare, Boccalini et al. hanno dimostrato, in un orizzonte temporale di cinque anni, un rapporto incrementale di costo-efficacia (*incremental cost-effectiveness ratio* – ICER) pari a 17.000-22.000€ per *quality-adjusted life-year* (QALY) a seconda del numero di coorti di soggetti anziani vaccinati (11). Liguori et al. (41) hanno analizzato due strategie vaccinali: una diretta nei confronti dei soggetti a rischio di età compresa tra 50 e 79 anni e una rivolta ai soggetti a rischio tra 50 e 64 anni congiuntamente a tutti i sessantacinquenni dimostrando, sempre in un orizzonte temporale di cinque anni, un risparmio di oltre 29 e 10 milioni di € rispettivamente. Infine, il *report* HTA dell'Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC) ha messo a confronto diverse strategie vaccinali rispetto alla non vaccinazione, identificando nella vaccinazione universale di tutti gli ultrasessantacinquenni la strategia con il miglior ICER (33). Il *report* ha inoltre puntualizzato alcuni dati sul *burden* di malattia nei soggetti adulti/anziani ed affrontato gli aspetti organizzativi ed etici della vaccinazione.

La stessa UCSC si è dedicata alla valutazione, sempre dalla prospettiva del SSN, del PCV13 anche nei nuovi nati rilasciando un bassissimo ICER per QALY rispetto alla non vaccinazione e dimostrando la dominanza di PCV13 rispetto al suo predecessore eptavalente (PCV7). Un ulteriore studio di Boccalini et al. (13), che ha valutato la costo-efficacia di una dose di *catch-up* nei nuovi nati già vaccinati con PCV7, ha messo in luce che qualsiasi strategia messa in atto tra i 24 e i 60 mesi può essere considerata valida variando il costo per anno di vita guadagnato tra 12.250 e 22.093€.

Alcuni lavori hanno anche valutato il PCV7 che è stato impiegato in Italia fino al 2010. Un lavoro, comparando PCV7 a nessuna strategia vaccinale in un orizzonte temporale *lifetime*, ha stimato un ICER di 38.286 e 26.449€ per anno di vita guadagnato rispettivamente dalla prospettiva del SSN e della società (42). Un altro studio, che ha effettuato il medesimo confronto considerando con un orizzonte temporale di dieci anni, ha invece stimato un ICER di 38.729 e 111.990€ per anno di vita guadagnato rispettivamente applicando, come tasso di sconto, 0% o 3,5% (28).

Anche il vaccino decavalente (PCV10) è stato oggetto di una valutazione HTA condotta dall'UCSC nel 2009 (31). Il *report* ha restituito un ICER di 30.961 e di 26.660 euro per QALY rispettivamente dalla prospettiva del SSN e della società confrontando PCV10 con nessuna vaccinazione. PCV10 è risultato invece dominante rispetto PCV7.

Merito et al. hanno comparato il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23) verso nessuna vaccinazione nella popolazione ultrasessantacinquenne per un orizzonte temporale di cinque anni, stimando un ICER di 23.361€ per anno di vita guadagnato (44). Infine, Mennini et al. (50) hanno valutato, nella prospettiva del SSN, l'impatto in

termini di *budget impact* di differenti strategie vaccinali nella popolazione anziana e in quella a rischio di età compresa tra 50 e 64 anni (strategia 1: vaccinazione con solo PPV23; strategia 2: vaccinazione con una combinazione di PPV23 e PCV13; strategia 3: vaccinazione con solo PCV13) stimando un aumento di budget annuo di circa 10 e 20 milioni di euro in caso di adozione della strategia 2 e 3 rispetto alla vaccinazione con solo PPV23. Si osservi tuttavia che l'analisi è stata condotta assumendo pari efficacia dei due vaccini.

Vaccinazione contro l'influenza

Relativamente all'influenza, i primi studi che riportiamo sono quelli che hanno adottato un approccio costo-beneficio per analizzare campagne vaccinali dirette nei confronti della popolazione anziana e" 65 anni (23, 25, 45). Nel 2003, Gasparini et al., impiegando dati *real-life* della stagione influenzale 2000/2001, hanno stimato, per la regione Liguria, un risparmio netto di 110,20€ per persona vaccinata, con un rapporto benefici/costi di 8,22 (23). Nel 2013 lo stesso gruppo di autori ha stimato che l'offerta della vaccinazione antinfluenzale a tutti gli ultrasessantacinquenni potrebbe portare a un risparmio netto di 37-38 milioni di euro (25). Alla stessa maniera, lo studio di Montomoli ha valorizzato, con un approccio costo-beneficio, la vaccinazione antinfluenzale durante le stagioni 1999/2000 e 2000/2001 stimando un rapporto benefici/costi di 4,63 e 3,58 rispettivamente, con un guadagno medio per persona vaccinata di 73.045 e 50.979 Lire italiane (45).

Sempre negli anziani è stata valutata, dalla prospettiva del SSN, la vaccinazione con vaccino adiuvato con MF59 rispetto ad altri vaccini o alla non vaccinazione (38, 39). La valutazione ha dimostrato la dominanza del vaccino adiuvato con MF59: infatti, si è prospettato un abbattimento del 35,8% e del 26,9% delle sindromi simil-influenzali rispettivamente rispetto alla non vaccinazione e alla vaccinazione con prodotti standard con un risparmio di circa 74 e 124 milioni € rispettivamente.

In letteratura si ritrovano anche valutazioni che hanno preso in esame strategie vaccinali rivolte a target diversi da quello degli anziani. Il lavoro di Gasparini et al. del 2007 ha messo a confronto una nuova strategia vaccinale rivolta all'intera popolazione dai 50 anni in su rispetto alla vaccinazione degli ultrasessantacinquenni. Il caso base ha restituito un valore di ICER pari a 15.652€ per QALY dal punto di vista del SSN e la dominanza della nuova strategia rispetto a quella standard dal punto di vista della società (24). Un altro studio ha effettuato una valutazione dei costi sociali e di *budget impact* che ha preso in considerazione la vaccinazione dell'intera popolazione di età compresa tra 50 e 64 anni rispetto allo scenario corrente di un'ipotetica copertura del

25%, dimostrando la possibilità di un risparmio di circa 600 milioni di € dal punto di vista della società (18). LUCSC ha invece condotto una valutazione del vaccino antinfluenzale quadrivalente adottando la prospettiva del SSN e un orizzonte temporale *lifetime*. Il caso base ha rilasciato un ICER di 18.883€ per QALY del vaccino quadrivalente rispetto a quelli trivalenti e una probabilità di risultare costo-efficace pari al 100%, al 99% e al 95% considerando rispettivamente un *cut-off* di 50.000, 30.000 e 20.000€ per QALY (29). Il *report* ha inoltre fornito dati di *burden* dell'influenza con un particolare riguardo alle sequele legate all'infezione da virus B e a informazioni riguardo la frequenza di *mismatch*.

Infine, un'analisi costo-beneficio ha valutato specificatamente l'impatto di una campagna vaccinale diretta a tutti dipendenti di un'azienda stimando un abbattimento dell'82% dei giorni di lavoro persi e un rapporto tra benefici e costi pari a 12.12 (19).

Vaccinazione contro HPV

Nell'ambito delle valutazioni della vaccinazione anti-HPV si ritrovano evidenze che hanno analizzato prodotti diversi.

Due lavori, un *report* HTA e un'analisi costo-efficacia pubblicate nel 2009 (34, 43), hanno comparato il vaccino quadrivalente rispetto al solo *screening* del cancro della cervice uterina nelle adolescenti di 12 anni, tenendo in considerazione la prospettiva del SSN. In particolare il lavoro di Mennini et al. ha stimato un ICER di 9.569€ per QALY (variabile tra 2.781€ e 48.122€ per QALY all'analisi di sensibilità) con una riduzione attesa del 63% dei tumori della cervice uterina, del 47% delle lesioni neoplastiche intra-epiteliali di grado 3 (CIN3), del 46% delle CIN2, del 19% delle CIN1 e del 70% dei condilomi genitali (43). Il *report* HTA dell'UCSC ha permesso di stimare un abbattimento dell'86% dei tumori della cervice uterina, del 79% delle CIN1, dell'85% di quelle CIN 2/3 e dell'89% dei condilomi genitali con una riduzione di spesa corrispondente a 77 milioni di € l'anno una volta raggiunto lo *steady state* del programma vaccinale (34). Un'altra valutazione di costo-efficacia, condotta con metodo bayesiano (51), ha valutato, come caso base, la vaccinazione con vaccino quadrivalente di due coorti di adolescenti (12enni e 15enni) rilasciando un ICER di 12.013€ per QALY rispetto al solo *screening*. Quattro studi hanno invece analizzato la costo-efficacia del vaccino bivalente sia nelle adolescenti di 12 anni (30, 35, 40) sia nelle donne di 25 anni (15). Gli studi sulle adolescenti, rappresentati da report di HTA, hanno rilasciato ICER ricompresi tra 13.980€ e 26.361€ per QALY della vaccinazione rispetto al solo *screening*. Lo studio di Bonnani et al. (15) sulle 25enni ha stimato che la vaccinazione aggiuntiva della coorte delle 25enni rispetto a quella delle

sole 12enni sarebbe in grado di generare un risparmio di 13 milioni di € a livello nazionale. L'analisi costo-efficacia condotta a livello della regione Toscana ha restituito un ICER di 38.187€ per QALY.

Due studi hanno infine effettuato valutazioni comparative dei due vaccini bivalente e quadrivalente (17, 30). Nel *report* HTA dell'UCSC due dosi di vaccino bivalente hanno mostrato un ICER di 8.819€ per QALY rispetto a due dosi di vaccino quadrivalente nelle adolescenti (30). Lo studio di Capri et al. (17), condotto su un orizzonte temporale di un anno e al raggiungimento dello *steady state* del programma vaccinale, ha stimato un risparmio di oltre 2 milioni di € vaccinando con il bivalente piuttosto che con il quadrivalente.

Vaccinazione contro rotavirus

Quattro studi hanno valutato la vaccinazione anti-rotavirus rispetto a nessuna vaccinazione: tre analisi costo-efficacia (27, 46-47) e un *report* HTA (36). Tutti gli studi hanno adottato un orizzonte temporale di cinque anni. Panatto et al. (46) hanno stimato un ICER di 9.186€ per QALY, considerando la prospettiva del SSN e dimostrato la dominanza della vaccinazione rispetto alla non vaccinazione dalla prospettiva della società. Sulla stessa linea, il lavoro di Standaert et al. (47) hanno dimostrato che la vaccinazione contro rotavirus è, dalla prospettiva della società, *cost-saving* prevenendo l'80% delle forme diarroiche da rotavirus, il 97% dei casi severi, l'87% dei consulti medici e il 98% delle ospedalizzazioni. Infine, Giammanco et al. hanno stimato che la vaccinazione universale di tutti i nuovi nati ha un ICER di 96,44€ per caso evitato dalla prospettiva del SSN mentre è dominante da quella della società con un risparmio stimato di 24 milioni di € (27).

Infine, nel *report* HTA dell'UCSC, in cui sono stati considerati i soli costi diretti ma nel medesimo orizzonte temporale di 5 anni, è stato stimato un risparmio di circa 7.8 milioni di € vaccinando con il vaccino attenuato rispetto al non vaccinare. Lo stesso vaccino è risultato inoltre dominante rispetto a quello pentavalente (36).

Vaccinazione contro la pertosse

Relativamente alla pertosse lo studio più datato di Beutels et al. hanno messo a paragone lo scenario di copertura del 50% con quello del 90% dimostrando un guadagno di 42 e 121 US\$ per ogni vaccinato rispettivamente dal punto di vista del SSN e della società (9). Analogamente, un lavoro condotto in Toscana ha stimato un guadagno di 31€ dalla prospettiva del SSR e di 41€ da quella della società incrementando la copertura al 95% da una media ricompresa tra il 34% e il 57% (14). L'altra analisi,

sempre condotta a livello regionale considerando anche i costi da perdita di produttività, ha indagato la strategia vaccinale preferibile da adottare e ha dimostrato che il miglior rapporto benefici/costi – rispetto alla non vaccinazione – si ottiene utilizzando il vaccino acellulare (16).

Vaccinazione contro HBV

Due lavori si sono interessati del vaccino anti-HBV. Il primo, pubblicato nel 1999, ha analizzato l'impatto economico della vaccinazione contro HBV al 1991 dimostrando che la riduzione dei casi di epatite acuta è stata in grado di andare a coprire i 2/3 dei costi della vaccinazione. Lo studio, tuttavia, ha prospettato un progressivo incremento dei risparmi negli anni e uno scenario di *cost-saving* a partire dal 2006, a 15 anni dall'introduzione della vaccinazione (21). Nel 2013, Boccalini et al., considerando un orizzonte temporale di 20 anni, hanno stimato che la vaccinazione contro HBV rispetto alla non vaccinazione ha un rapporto benefici/costi vicino a 1 da entrambe le prospettive del SSN e della società ma che tale rapporto è destinato ad aumentare a 2,78 e 2,47 prolungando l'orizzonte temporale al 2059 (12).

Altre vaccinazioni

Diversi altri vaccini sono stati oggetto di valutazioni nel corso degli anni. Tra questi i vaccini contro la poliomielite, la varicella, l'epatite A, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b, il meningococco B, morbillo, parotite e rosolia.

Relativamente alla poliomielite, il lavoro di Biffi ha comparato il vaccino orale attenuato (OPV) rispetto a due dosi di vaccino inattivato (IPV) seguite da due dosi di OPV (10). Tale studio, considerando tanto i costi diretti che indiretti, ha dimostrato che la schedula con IPV e OPV è in grado di prevenire, in un anno, 0,768 casi di paralisi legate al vaccino a un costo di oltre 2 milioni di €.

Lo studio sul vaccino contro la varicella ha considerato la vaccinazione del 90% dei soggetti in età compresa tra 1 e 2 anni esaminando sia i costi diretti che quelli indiretti. Lo studio ha dimostrato la possibilità di abbattere del 68% le ospedalizzazioni legate alla varicella e del 57% le morti da varicella con risparmi sia dal punto di vista del SSN che sociale (20).

Lo studio che si è concentrato sulla vaccinazione contro l'epatite A ha invece dimostrato che una campagna di vaccinazione universale sarebbe troppo onerosa mentre la vaccinazione dei contatti dei soggetti affetti potrebbe portare a un risparmio compreso tra 646 e 1.529€ per caso evitato (22).

Lo studio sul vaccino contro *Hemophilus influenzae* di tipo b ha mostrato un rapporto

benefici/costi variabile tra 0,26 e 0,74, considerando, tuttavia, le sole meningiti e non tutte le forme invasive (26).

Relativamente al vaccino contro meningococco B, uno *report* HTA dell'UCSC ha stimato che, al costo di 60€ a dose, il vaccino mantiene un ICER < 50.000€ per QALY in presenza di un tasso di sconto del 3% dei costi e dell'1,5% dei benefici dalla prospettiva società (37). Anche dalla prospettiva del SSN il vaccino risulta costo-efficace applicando tuttavia tassi di sconto inferiori o non applicandoli affatto (37).

Il lavoro sul vaccino contro morbillo, parotite e rosolia ha simulato diversi scenari relativi ai diversi livelli di copertura vaccinale dimostrando che, portando la copertura oltre il 40%, il rapporto benefici/costi diviene favorevole (49).

Discussione

Questo lavoro di revisione della letteratura ci ha permesso di raccogliere e sintetizzare le evidenze sulle valutazioni economiche e HTA realizzate, fino a metà del 2015, nel contesto italiano mettendo in luce una ricca produzione scientifica che, come del resto dimostrato anche nel panorama internazionale (54), si è arricchita di contributi soprattutto negli ultimi anni con i temi della vaccinazione anti-HPV e anti-pneumococco. Indipendentemente dalle diverse metodologie di approccio e dalle diverse assunzioni alla base dei modelli utilizzati, possiamo concludere che tutte le evidenze raccolte dimostrano il valore economico delle vaccinazioni dando anche delle preziose indicazioni circa l'ottimizzazione del *value for money* delle stesse. Dall'altro canto, un elemento di criticità nell'analisi dei risultati è rappresentato dalle differenze di approccio metodologico e valutativo che è possibile riscontrare tra i diversi lavori. Oltre ad aspetti specifici legati alle assunzioni relative ai dati epidemiologici e clinici va, infatti, notato come i diversi lavori abbiano adottato spesso prospettive diverse, con poco più della metà che contemporaneamente ha valutato le implicazioni per il SSN e per la società. La prospettiva della società è quella che ci permette di descrivere al meglio il reale impatto di un caso evitato di malattia prevenibile da vaccino, sia quando la stessa colpisce un soggetto in età lavorativa (e.g. l'influenza) sia, a maggior ragione, quando l'interessato è un individuo in età pediatrica che necessita di assistenza da parte dei propri genitori che, quindi, a loro volta, subiscono una perdita di produttività. Non va inoltre dimenticato che alcune patologie, come le meningiti, possono provocare sequele a lungo termine che hanno ripercussioni sulle capacità di apprendimento e di vita autonoma dei pazienti e che esitano in significativi costi indiretti. Per fare un confronto equo tra le diverse valutazioni sarebbe quindi necessario che tutte adottassero lo stesso punto di vista e, in particolare, che tutte facessero riferimento alla prospettiva

della società che è stata identificata, da un *consensus* di esperti, come quella di scelta (55). Altro aspetto di rilievo è la diversa modalità con cui sono stati valorizzati gli esiti. Questo aspetto si collega anche con la possibilità di esprimere un giudizio condiviso sull'efficienza della tecnologia esaminata. Infatti, oggi la costo-efficacia di una tecnologia viene giudicata sulla base dell'ICER per QALY prendendo a riferimento dei livelli-soglia di accettabilità che, tuttavia, sono spesso, mutevoli da lavoro a lavoro. Anche questo aspetto necessiterebbe probabilmente di una standardizzazione, a maggior ragione se è nell'interesse di chi produce evidenza veicolare un messaggio univoco al decisore. Accanto alla standardizzazione ritroviamo inoltre il problema dell'eshaustività e della trasparenza del reporting e della qualità metodologica che, seppur non oggetto di questo *paper*, sono stati indicati come aspetti da implementare dalla comunità scientifica (55, 56). Altre revisioni analoghe a quella qui presentata ma condotte in altre realtà europee ed extraeuropee (i.e. Spagna, Cina, Hong Kong, Canada) hanno in effetti sottolineato l'esigenza di maggior trasparenza e qualità degli studi (52, 55-57). Indipendentemente da questo, in tutte le revisioni (54, 57-59) la conclusione è che la stragrande maggioranza dei lavori ha dimostrato che le vaccinazioni sono costo-efficaci o addirittura *cost-saving*, un dato che si pone in linea con le nostre conclusioni. L'impiego delle valutazioni economiche nel processo decisionale viene visto come una priorità (59), ma il fatto che manchino dei lavori di sintesi dei risultati delle stesse può limitare l'impatto delle valutazioni condotte sul processo decisionale (54). Proprio in virtù di questo, lavori come quello qui presentato andrebbero promossi e supportati. Rimane, tuttavia, un aspetto da considerare che fa riferimento al fatto che, nel processo decisionale, non esiste solamente un criterio economico da considerare ma una serie di fattori che hanno a che vedere con il *burden* di malattia, le caratteristiche del vaccino, la fattibilità e l'accettabilità del programma vaccinale, l'equità, gli aspetti politici (55, 60). Se, da una parte, la mera valutazione dell'ICER sulla base di un *cut-off* predefinito potrebbe garantire trasparenza e univocità, dall'altra gli esperti sono d'accordo nel promuovere l'adozione di approcci più esaustivi, come quello del *multi-criteria decision analysis* (55). Il valore aggiunto di questo paper sta proprio nell'aver voluto identificare, oltre alle valutazioni economiche, i report di HTA che hanno affrontato, oltre all'efficienza, anche altri aspetti, come quello clinico-epidemiologico, etico ed organizzativo rilasciando ulteriori dati e informazioni utili al processo decisionale. L'ultima considerazione che facciamo, e che si ricollega all'obiettivo del progetto in cui si incardina tale lavoro, è relativa al trasferimento delle informazioni al mondo decisionale. Indubbiamente, anche in questo caso, la chiarezza, l'eshaustività e la trasparenza della comunicazione rivolta ai diversi attori del sistema (dalle istituzioni ai

cittadini) rappresentano degli elementi imprescindibili (61). In un auspicabile virtuoso miglioramento del processo comunicativo è tuttavia indispensabile che anche lo stesso *decision-making* divenga più trasparente. Solo in questa maniera si potrà effettivamente realizzare uno scambio di informazioni e di dati utile ad alimentare le decisioni.

Questo lavoro ha dei punti di debolezza e dei punti di forza. Tra i primi ritroviamo, oltre alla possibilità di un *selection bias* nel processo di screening e selezione dei lavori e alla limitazione della ricerca dei paper eleggibili al 2015, la mancanza dell'analisi di qualità dei lavori inclusi e di una valutazione comparativa degli stessi. Dall'altra parte c'è tuttavia da dire che questo lavoro ha cercato di identificare tutte le esperienze italiane sul tema con un approccio allargato e strutturato di ricerca manuale su riviste di settore che, a nostro avviso, gli conferisce un importante valore. Infatti, l'obiettivo di questo lavoro è stato fare un quadro di quanto prodotto a livello italiano sul tema delle vaccinazioni senza la volontà di esaminarne gli aspetti metodologici, ma con l'obiettivo di sintetizzarne qualitativamente i risultati. A conclusione del lavoro ci sentiamo in grado di poter affermare che la produzione scientifica italiana in tema di valutazioni economiche e HTA dei vaccini dimostra come tali tecnologie siano nella gran parte dei casi costo-efficaci se non in grado di determinare risparmi a fronte di un guadagno in termini di benefici per la salute della popolazione rappresentando, quindi, uno strumento fondamentale nella definizione della disponibilità a pagare da parte del decisore.

Bibliografia

- ¹ Ricciardi W, La Torre G. *Health Technology Assessment. Principi, dimensioni e strumenti*. Torino: SEEd; 2010.
- ² La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, et al. *The future of best investing in vaccines: the Health Technology Assessment approach*. *Vaccine* 2008;26:1609-10.
- ³ Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
- ⁴ OECD. *Focus on Health Spending. OECD Health Statistics 2015*. <https://www.oecd.org/health/health-systems/Focus-Health-Spending-2015.pdf>.
- ⁵ OECD. *Health at a Glance 2015. How does Italy compare?* <https://www.oecd.org/italy/Health-at-a-Glance-2015-Key-Findings-ITALY.pdf>.
- ⁶ Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. *Rapporto Osservasalute 2015*. Milano: Prex, 2016.
- ⁷ WHO. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: WHO press, 2008.
- ⁸ Gasparini R, Mennini FS, Panatto D, et al. *How can the results of Health Technology Assessment (HTA) evaluations applied to vaccinations be communicated to decision-makers and stakeholders? The ISPOR Rome Chapter Project*. *J Prev Med Hyg* 2015;56(4):E150-4.
- ⁹ Beutels P, Bonanni P, Tormans G, Canale F, Crovari PC. *An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy*. *Vaccine* 1999;17(19):2400-9.

- ¹⁰ Biffi MR. *Valutazione economica dell'attivazione in Italia della schedula sequenziale per la vaccinazione antipoliomielitica*. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2003;5(1):47-53.
- ¹¹ Boccalini S, Bechini A, Levi M, Tiscione E, Gasparini R, Bonanni P. *Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy*. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(3):699-706.
- ¹² Boccalini S, Taddei C, Ceccherini V, et al. *Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy: an a posteriori evaluation and forecast of future benefits*. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(5):1119-28.
- ¹³ Boccalini S, Azzari C, Resti M, et al. *Economic and clinical evaluation of a catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children already immunized with three doses of the 7-valent vaccine in Italy*. *Vaccine* 2011;29(51):9521-8.
- ¹⁴ Bonanni P, Beutels P, Bechini A, Maci M. *Valutazione economica dell'incremento della copertura vaccinale contro la pertosse in Toscana: una nota preliminare*. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2003;5(1):1-11.
- ¹⁵ Bonanni P, Bechini A, Tiscione E, Boccalini S. *Il valore farmaco-economico della vaccinazione anti-HPV in fasce di popolazione aggiuntive alla coorte delle dodicenni*. *IJPH* 2011;8(3):S18-22.
- ¹⁶ Brusaferrò, S, Toscani, P, Barbieri M, Gallo T, Barbone F. *Analisi costo-beneficio delle campagne vaccinali per la pertosse in Friuli-Venezia Giulia*. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2003;5(1):13-22.
- ¹⁷ Capri S, Gasparini R, Panatto D, Demarteau N. *Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: the potential impact of different cross-protection profiles*. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):514-21.
- ¹⁸ Cicchetti A, Ruggeri M, Gitto L, Mennini FS. *Analisi economica per l'estensione della vaccinazione contro l'influenza agli individui di età 50-64: risparmi sociali e analisi di Budget Impact*. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2008;10(3):137-50.
- ¹⁹ Colombo GL, Nicosia V, Lesma A, Madera A, Caruggi M, Serra S. *Analisi costi-benefici di una strategia vaccinale antinfluenzale condotta presso una società del gruppo ENI (Snamprogetti)*. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2001;3(2):71-80.
- ²⁰ Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. *Varicella Vaccination in Italy An Economic Evaluation of Different Scenarios*. *Pharmacoeconomics* 2004;22(13):839-55
- ²¹ Da Villa G, Sepe A. *Immunization programme against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness*. *Vaccine* 1999;17(13-14):1734-8.
- ²² Demicheli V, Carniglia E, Fucci S. *The use of hepatitis a vaccination in Italy: an economic evaluation*. *Vaccine* 2003;21(19-20):2250-7.
- ²³ Gasparini R, Lucioni C, Lai P, et al. *Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani in Liguria*. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2003;5(1):23-30.
- ²⁴ Gasparini R, Lucioni C, Ansaldi F, et al. *Studio costo-efficacia della vaccinazione influenzale per gli italiani di età compresa tra 50 e 64 anni*. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2007;9(2):91-101.
- ²⁵ Gasparini R, Lucioni C, Mazzi S, Amicizia D, Panatto D. *Valutazione economica del vaccino antinfluenzale adiuvato con virosomi in Italia nella popolazione anziana*. *Pharmacoecon Ital Res Artic* 2013;15:101-9.
- ²⁶ Giammanco G, Pignato S. *Aspetti economici della vaccinazione per la prevenzione delle meningiti da Haemophilus influenzae tipo b nell'infanzia: scenari possibili in Italia*. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2003;5(1):39-46.
- ²⁷ Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. *An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy*. *Vaccine* 2009;27(29):3904-11.

- ²⁸ Giorgi-Rossi P, Merito M, Borgia P. *Cost-effectiveness of introducing the conjugated pneumococcal vaccine to routine free immunizations for infants in Lazio, Italy*. Health Policy 2009;89(2):225-38.
- ²⁹ HTA del vaccino antinfluenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix Tetra®). QIJPH 2015;4(5).
- ³⁰ Rivalutazione della vaccinazione anti-HPV a 5 anni dalla sua introduzione. QIJPH 2014;3(8).
- ³¹ Descrizione dell'HTA e inquadramento metodologico del progetto sul vaccino anti-pneumococcico coniugato con la proteina D dell'Haemophilus influenzae non tipizzabile Synflorix™ (PHiD-CV). IJPH 2009;6(4)Suppl.5.
- ³² Rapporto di Health Technology Assessment della vaccinazione anti-pneumococcica con Prevenar 13. IJPH 2010;7(2)Suppl.1.
- ³³ Il vaccino pneumococcico 13-valente per la prevenzione delle infezioni da S. pneumoniae in età adulta: una valutazione di HTA. QIJPH 2013;2(4).
- ³⁴ Report HTA del vaccino quadrivalente anti-HPV Gardasil. IJPH 2009;6(2)Suppl.2.
- ³⁵ HTA del vaccino anti HPV. IJPH 2007 4(2)Suppl.1.
- ³⁶ HTA della vaccinazione anti-Rotavirus. QIJPH 2014;3(7).
- ³⁷ HTA della vaccinazione contro meningococco B. QIJPH 2013;2(13).
- ³⁸ Iannazzo S. *Pharmacoeconomic evaluation of the MF59 – adjuvanted influenza vaccine in the elderly population in Italy*. J Prev Med Hyg 2011;52(1):1-8.
- ³⁹ Iannazzo S, Sacchi V. *Valutazione farmacoeconomica dei programmi di vaccinazione influenzale nella popolazione anziana italiana*. Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009;10(2):59-72.
- ⁴⁰ La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Capri S, Ricciardi W. *The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy*. Vaccine 2010;28(19):3379-84.
- ⁴¹ Liguori G, Parlato A, Zamparelli AS, et al. *Adult immunization with 13-valent pneumococcal vaccine in Campania region, South Italy: an economic evaluation*. Hum Vaccin Immunother 2014;10(2):492-7.
- ⁴² Marchetti M, Colombo GL. *Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy*. Vaccine 2005;23(37):4565-76.
- ⁴³ Mennini FS, Costa S, Favato G, Picardo M. *Anti-HPV vaccination: a review of recent economic data for Italy*. Vaccine 2009;27 Suppl 1:A54-61.
- ⁴⁴ Merito M, Giorgi Rossi P, Mantovani J, Curtale F, Borgia P, Guasticchi G. *Cost-effectiveness of vaccinating for invasive pneumococcal disease in the elderly in the Lazio region of Italy*. Vaccine 2007;25(3):458-65.
- ⁴⁵ Montomoli E, Pozzi T, Alfonsi V, et al. *Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani in due stagioni epidemiche a confronto nella provincia di Siena*. PharmacoEconomics - Italian Research Articles 2003;5,1:31-38.
- ⁴⁶ Panatto D, Amicizia D, Ansaldo F, et al. *Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy)*. Vaccine 2009;27(25-26):3450-3.
- ⁴⁷ Standaert B, Marocco A, Assael B, et al. *Analisi di costo-efficacia della vaccinazione universale in Italia con il vaccino rix4414 contro i rotavirus*. PharmacoEconomics - Italian Research Articles 2008;10(1):23-35.
- ⁴⁸ Tarricone R, Giaquinto G, LARGERON N, Trichard M. *Analisi economica dei costi e dei*

- benefici dell'implementazione di un programma di prevenzione antirotavirus con il vaccino pentavalente in Italia.* *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2009;11(1):1-13.
- ⁴⁹ Zotti CM, Castella A, Charrier L, et al. *Valutazione economica della vaccinazione antimorbillo-parotite-rosolia in relazione al livello di copertura.* *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2003;5,1:65-76.
- ⁵⁰ Mennini FS, Marcellusi A, Giannantoni P, Valente S, Rinaldi A, Franco E. *Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in Italia.* *GRHTA* 2015;2 (1):43-52.
- ⁵¹ Favato G, Baio G, Capone A, Marcellusi A, et al. *Novel Health Economic Evaluation of a Vaccination Strategy to Prevent HPV-related Diseases. The BEST Study.* *Med Care* 2012;50(12):1076-1085.
- ⁵² Garattini L, van de Vooren K, Curto A. *Pricing human papillomavirus vaccines: lessons from Italy.* *Pharmacoeconomics* 2012;30(3):213-7.
- ⁵³ Mennini FS, Costa S, Favato G, Picardo M. *Anti-HPV vaccination: a review of recent economic data for Italy.* *Vaccine* 2009;27 Suppl 1:A54-61.
- ⁵⁴ Rafferty ERS, Gagnon HL, Farag M, Waldner CL. *Economic evaluations of vaccines in Canada: a scoping review.* *Cost Eff Resour Alloc* 2017;15:7.
- ⁵⁵ Ultsch B, Damm O, Beutels P, et al. *Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community.* *PharmacoEconomics* 2016;34:227-244.
- ⁵⁶ Loze PM, Nasciben LB, Sartori AMC, Itria A, Novaes HMD, de Soárez PC. *Vaccines are different: A systematic review of budget impact analyses of vaccines.* *Vaccine* 2017;35(21):2781-2793.
- ⁵⁷ Pan XF, Griffiths UK, Pennington M, Yu H, Jit M. *Systematic review of economic evaluations of vaccination programs in mainland China: Are they sufficient to inform decision making?* *Vaccine* 2015;33(46):6164-72.
- ⁵⁸ Cortés I, Pérez-Camarero S, Del Llano J, Peña LM, Hidalgo-Vega A. *Systematic review of economic evaluation analyses of available vaccines in Spain from 1990 to 2012.* *Vaccine* 2013;31(35):3473-84.
- ⁵⁹ García-Altés A. *Systematic review of economic evaluation studies: are vaccination programs efficient in Spain?* *Vaccine* 2013;31(13):1656-65.
- ⁶⁰ Piso B, Wild C. *Decision support in vaccination policies.* *Vaccine* 2009;27(43):5923-8.
- ⁶¹ Langley JM, Krahn M, Husereau D, et al. *Incorporating economic evaluation into immunization decision making in Canada: a workshop.* *Expert Review of Vaccines* 2014; 13(11):1291-1296.

Referente:

Chiara de Waure, MD, MSc, PhD

Istituto di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore

L.go F. Vito 1, 00168 Roma

Tel. 0630154396

chiara.dewaure@unicatt.it

