

Dipartimento di / Department of

..... Medicina e Chirurgia .....

Dottorato di Ricerca in / PhD program ..... Sanità Pubblica ..... Ciclo / Cycle XXXIV .....

Curriculum in (se presente / if it is) Percorso Executive – Valutazione delle Tecnologie della Salute  
7BR - 9 .....

## **Il Ritorno dell'Investimento (ROI) dei Vaccini da una prospettiva Governativa**

Applicazione di un modello economico finanziario sulla vaccinazione antipneumococcica dell'adulto  
come strumento di supporto alle decisioni nel processo decisionale politico

Cognome / Surname ..... Donnini ..... Nome / Name ..... Nello .....

Matricola / Registration number ..... 839183 .....

Tutore / Tutor: ..... Prof. Lorenzo G. Mantovani .....

Cotutore / Co-tutor: .....  
(se presente / if there is one)

Supervisor: .....  
(se presente / if there is one)

Coordinatore / Coordinator: ..... Prof. Lorenzo G. Mantovani .....

**ANNO ACCADEMICO / ACADEMIC YEAR** ..... **2020/2021** .....

## Sommario

<i>Introduzione - I benefici di una strategia vaccinale anti-pneumococcica sulla popolazione: Budget Impact e ROI come strumenti per il decision making process dei stakeholders politico/istituzionali</i> .....	3
<i>Capitolo 1 - Epidemiologia delle infezioni e delle malattie da Streptococcus pneumoniae</i> .....	7
<i>Capitolo 2 - Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019: raccomandazioni per la vaccinazione anti-pneumococcica dell'adulto</i> .....	14
<i>Capitolo 3 - Prevenzione e trattamento delle malattie da Streptococcus pneumoniae nell'adulto e nelle categorie a rischio: aspetti clinici, di efficacia e sicurezza</i> .....	23
<i>Capitolo 4 - Costi associati a diagnosi e trattamento delle patologie sostenute da S. pneumoniae in soggetti anziani</i> .....	29
<i>Capitolo 5 - Impatto economico dell'impiego della vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione adulta italiana</i> .....	32
<i>Capitolo 6 - Conclusioni</i> .....	48

## Introduzione - *I benefici di una strategia vaccinale anti-pneumococcica sulla popolazione: Budget Impact e ROI come strumenti per il decision making process dei stakeholders politico/istituzionali*

La polmonite è una causa importante di morbilità e mortalità a livello globale. E' la principale causa di morte nei neonati e nei bambini piccoli con la maggior parte di questi decessi nei paesi a basso reddito.

I fattori di rischio che incidono sull'incidenza e sull'esito comprendono estremi di età, cattiva alimentazione, immunosoppressione, esposizioni ambientali e determinanti socioeconomici. La polmonite può essere causata da una vasta gamma di agenti patogeni, compresi batteri, virus e funghi, e l'eziologia varia in base all'ambiente epidemiologico, alle comorbilità e al fatto che la polmonite sia acquisita in comunità o in setting assistenziali.

Lo *Streptococcus pneumoniae* è la principale causa di polmonite batterica acquisita in comunità, mentre i batteri Gram negativi, spesso resistenti a più antibiotici, sono causa di polmonite acquisita in ospedale e polmonite in soggetti immunodepressi.

Le misure per la prevenzione delle polmoniti vanno dal miglioramento della nutrizione e dell'igiene a vaccini specifici che hanno come target i più comuni microrganismi causa di malattia in bambini e adulti, come i vaccini contro lo pneumococco o l'influenza<sup>1</sup>.

Con l'aumentare della popolazione degli anziani e della prevalenza delle condizioni mediche che predispongono alla polmonite, è probabile che le ospedalizzazioni per polmonite e i loro tassi di mortalità intraospedaliera rimangano invariati o addirittura tendano ad aumentare, a meno di attuare strategie mirate a ridurre il burden.

Il protrarsi della crisi economica impone, soprattutto in sanità, di porre particolare attenzione al controllo dei costi, alla previsione dei flussi finanziari e alla gestione dei rischi, cruciali per il miglioramento delle performance e la generazione di valore in ogni settore di mercato.

---

<sup>1</sup> Pneumonia Dear, Peter Rf Fife, Amanda Neonatal Respiratory Disorders, Second Edition 2003

La Business Intelligence BI, il Sistema di Supporto alle Decisioni DSS e la Big Data Analytics, è una soluzione parte del sistema informativo che converte dati provenienti da fonti interne ed esterne in informazioni da fornire nella modalità più appropriata ai manager di ogni livello ed in ogni funzione aziendale nella fase di definizione e gestione delle strategie aziendali, permettendo loro di prendere decisioni rapide ed efficaci, grazie alla disponibilità di indicatori, cruscotti, informazioni di sintesi. Stesso principio si applica ai decisori del settore pubblico – sanitario e non.

La crescente quantità di dati, grazie alle nuove tecnologie e una semplice interfaccia, permettono di analizzare i dati e trasformarli in informazioni utili a prendere decisioni.

Non sono però necessarie solo tecniche di Business Intelligence nella gestione ed evoluzione dei Big Data utili per analizzare, estrarre e presentare in modo appropriato i dati rilevanti a supporto delle decisioni. E' altrettanto necessario individuare indicatori che possono essere semplicemente tradotti e utilizzati da decision maker con conoscenze meno tecniche.

Nell'ambito della farmacoconomia, sono diversi gli strumenti attualmente a disposizione per valutare quanto un nuovo farmaco o vaccino siano un investimento per il SSN. Si pensi ad esempio alla Costo-Efficacia, Costo-Utilità, Cost-Minimization Analysis; tutti strumenti che permettono di valutare la bontà di un investimento in salute attraverso un indicatore chiamato ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) misurato in QALY o altri indicatori di salute che risultano spesso troppo complessi per un interlocutore non tecnico. D'altra parte, invece, strumenti più semplici come il Budget Impact, danno indicazioni puramente finanziarie utili ai fini della programmazione.

Obiettivo di questa tesi, è stato quello di sviluppare un modello economico finanziario con indicatori che possano semplificare il processo decisionale e applicarlo al caso della vaccinazione anti-pneumococcica al fine di avere uno strumento utile per analizzare e valutare iniziative di sanità pubblica a livello nazionale e regionale e il loro impatto sui costi diretti e indiretti.

In questo senso l'obiettivo di quest'anno è stato quello di sviluppare un modello economico che permettesse di valutare i benefici di una strategia vaccinale sulla popolazione e sui costi diretti e indiretti a carico del SSN quale strumento di supporto alle decisioni per policy e decision makers.

Per la stima dell'impatto economico della vaccinazione anti-pneumococcica è stato considerato un approccio modellistico che ha tenuto in considerazione le linee guida suggerite dall'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR)*<sup>2</sup> basato su un modello di Markov<sup>3</sup> per definire diversi stati di malattia.

In riferimento agli stati di malattia si è considerata una metodologia a costi puntuali; secondo questo approccio, dopo aver valutato l'evoluzione della patologia tramite modello di Markov, sono stati stimati il numero e la tipologia di interventi previsti nella pratica clinica per il trattamento e la cura degli stati di salute e si è associato il costo del materiale di consumo, farmaci, ospedalizzazioni e visite ambulatoriali assorbiti dai pazienti per ciascuna tipologia di intervento.

Per questi costi sono stati utilizzati ove possibile i dati sviluppati durante i primi due anni di dottorato in studi di Outcome Research. Lì dove assenti invece sono stati utilizzati dati disponibili in letteratura.

Per i costi indiretti è stato considerato, il numero di giorni di assenza dal lavoro, in base alla letteratura disponibile, e valorizzati per costo medio orario secondo tabelle Istat.

Per fornire un quadro più ampio sui costi sociali, infine è stato inserito l'impatto fiscale della vaccinazione. Per la stima dell'impatto fiscale ci sono diversi approcci disponibili, in questo caso i dati sono stati reperiti da letteratura dove è stato usato il metodo del capitale umano.

Nell'ottica di fornire uno strumento di semplice lettura per policy e decision makers infine è stato calcolato il ROI "Return of Investment".

Lo spunto proviene da differenti studi che negli ultimi anni hanno valutato la vaccinazione più come investimento che come costo sociale. Un esempio ne è lo studio DOVE ROI (Decade of Vaccines Economics) finanziato dal Bill & Melinda Gates Foundation e riportato nel Methodology Report dell'Agosto 2019 in cui viene presentata una Analisi del ROI su diversi tipi di vaccinazioni.

---

<sup>2</sup> Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices—budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-47.

<sup>3</sup> Mennini et al. Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015; 2 (1): 43-52

Il DOVE sviluppa una analisi degli investimenti con 3 modelli: due stimano il beneficio economico della vaccinazione e uno i costi di un programma di immunizzazione nazionale. (Figura 2).

A differenza del DOVE, si è deciso di applicare una versione semplificata in cui per la stima del beneficio economico è stato utilizzato solo il Cost of Illness e utilizzando la stima dei costi indiretti e fiscali al posto del VSL (Value of Statistical Life).

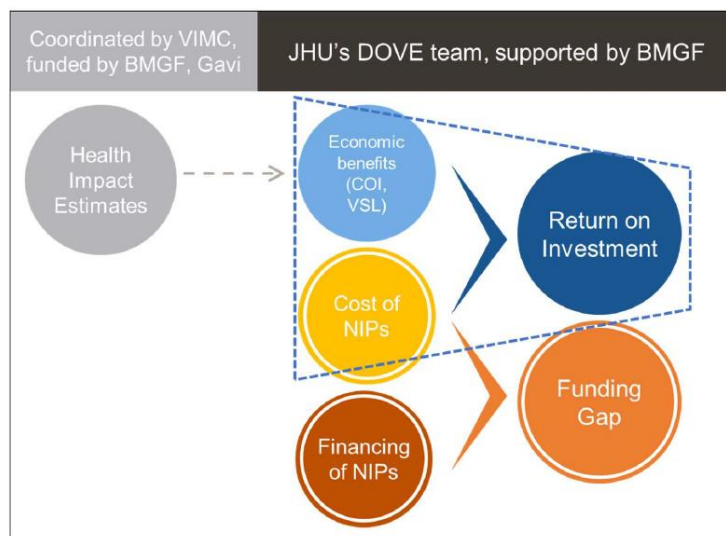


Figura 1 - Framework del modello DOVE

## Capitolo 1 - *Epidemiologia delle infezioni e delle malattie da Streptococcus pneumoniae*

### Quadro di riferimento generale

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un batterio responsabile di un grande numero di casi di malattia soprattutto nei bambini e negli anziani. Il microrganismo colonizza le prime vie respiratorie, specialmente nella prima infanzia<sup>1</sup>, e questa colonizzazione può causare diversi quadri clinici, tra i quali i principali sono:

- Infezioni invasive (MIP)
- Polmoniti e altre infezioni delle basse vie respiratorie
- Infezioni delle vie aeree superiori (otite media, sinusite, ecc)

In epoca prevaccinale, prima che l'utilizzo su larga scala dei vaccini coniugati nei bambini modificasse l'epidemiologia della malattia, si stimava che lo pneumococco fosse responsabile del 4-12% delle infezioni batteriemiche che si verificavano in pazienti ospedalizzati.

L'incidenza annuale di MIP variava dal 35,8 per 100.000 in Gran Bretagna nei bambini di età compresa fra 6 ed 11 mesi al 235,0 per 100.000 negli Stati Uniti<sup>2</sup>. Queste variazioni sono abbastanza sorprendenti considerando che si trattava di paesi con livello socio-economico ed accesso ai servizi sanitari comparabili. La differenza era infatti probabilmente legata a differenze nell'utilizzo della emocoltura a scopo diagnostico, che in Europa veniva utilizzata solo per i casi ospedalizzati più gravi mentre negli Stati Uniti veniva effettuata anche per i pazienti non ospedalizzati e con quadri clinici meno severi (come febbri cosiddette di origine sconosciuta)<sup>2</sup>. In seguito all'introduzione della vaccinazione antipneumococcica nei bambini, l'epidemiologia delle MIP si è modificata, anche se gli studi disponibili mostrano risultati spesso contrastanti. Infatti, una recente revisione della letteratura<sup>3</sup>, che include 10 studi, mette in evidenza una generale riduzione dell'incidenza delle MIP del 26%, anche se due studi, inclusi nella stessa revisione, mostrano un incremento non significativo delle MIP.

Un ulteriore studio condotto in Europa<sup>4</sup> descrive un incremento significativo delle MIP soprattutto negli anziani. Anche per le polmoniti e altre infezioni delle basse vie respiratorie in Europa e Nord America, sempre in epoca prevaccinale, le stime dell'incidenza variavano ampiamente tra 30 e 100 per 100.000 adulti per anno, a seconda della popolazione studiata e dei test diagnostici utilizzati<sup>5</sup>.

Nonostante la difficoltà di diagnosi eziologica di polmonite, molti studi evidenziavano che lo pneumococco era la causa più frequente di polmoniti acquisite in comunità (CAP) che richiedono il ricovero ospedaliero negli adulti<sup>2</sup>. Studi più recenti condotti sulle CAP riportano dati contrastanti: alcuni<sup>6,7</sup> evidenziano un aumento delle ospedalizzazioni per CAP di circa il 30% nell'ultimo decennio, mentre uno studio condotto negli USA (47) riporta una evidente riduzione dell'incidenza delle CAP negli adulti dopo l'introduzione del vaccino PCV7. Nonostante l'epidemiologia delle infezioni da pneumococco si stia modificando in seguito all'introduzione della vaccinazione nei nuovi nati, l'impatto della malattia nella popolazione rimane elevato.

In Italia, la Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive (MaBI) è stata attivata nel 2007<sup>8</sup> dall'ISS, estendendo il preesistente monitoraggio delle meningiti batteriche (Circolari del Ministero della Salute n.400.2/15/5709 del 29 dicembre 1993 e n.400.2/15/3290 del 27 luglio 1994), e aggiornata successivamente in base alla Circolare del 9 maggio 2017 del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili mediante vaccinazione".

Sono sotto sorveglianza i casi con conferma microbiologica di malattia invasiva da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae* che rispondono alle definizioni di caso adottate dalla Commissione europea e tutte le meningiti da altro agente batterico. Sono inclusi nella sorveglianza tutti i casi diagnosticati in Italia, in persone presenti sul territorio nazionale indipendentemente dalla loro nazionalità, residenza o domicilio.

### Il lavoro svolto dall'ISS

All'interno del Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), vi è il Coordinamento Nazionale delle attività di sorveglianza delle malattie batteriche invasive. In tale sede sono collocati i Laboratori di Riferimento Nazionali che raccolgono i dati clinici e microbiologici insieme ai campioni, dando supporto alla diagnosi ed eseguendo la caratterizzazione più avanzata



dei ceppi/campioni di meningococco, pneumococco ed emofilo tramite tipizzazione molecolare, insieme all'analisi dell'antibiotico sensibilità. La tipizzazione molecolare dei ceppi consente di evidenziare cloni emergenti e particolarmente virulenti e di ricostruire la catena di trasmissione in caso di focolai epidemici ("outbreak"). Inoltre, l'attività svolta dai laboratori di riferimento permette di rilevare la circolazione di ceppi resistenti ai chemioterapici.

La sorveglianza delle infezioni causate da questi patogeni e della loro distribuzione per sierotipi/sierogruppi è essenziale per guidare interventi di sanità pubblica; valutare l'andamento epidemiologico (temporale e geografico) dei casi; monitorare la frequenza dei casi per agente patogeno, regione e fascia di età; descrivere la distribuzione dei sierogruppi/sierotipi circolanti; rilevare eventuali casi secondari; stimare la quota di casi prevenibili da vaccino; identificare eventuali fallimenti vaccinali (in termini di casi di malattia in pazienti vaccinati per lo specifico agente patogeno) e valutare l'impatto delle strategie vaccinali.

### Come funziona la sorveglianza nazionale

I dati epidemiologici, clinici e microbiologici relativi a ciascun caso vengono inseriti nella piattaforma informatica per le Malattie Batteriche Invasive (MaBI) dalla ASL competente, dalla Regione/PA o dal Laboratorio di riferimento Nazionale. Gli enti autorizzati (ASL, Regioni/PA e ISS) possono consultare il sito web della piattaforma in qualsiasi momento per verificare le notifiche di loro competenza e consultare i risultati delle caratterizzazioni microbiologiche sugli isolati inviati al laboratorio di riferimento nazionale presso l'ISS.

Ogni anno viene pubblicato un report contenente i dati consolidati relativi all'anno precedente, in cui sono presentati i dati principali per ogni agente patogeno: numero di casi totali e per Regione, incidenza totale e per classi di età, distribuzione dei sierogruppi/sierotipi circolanti, casi prevenibili da vaccinazione.

Gli ultimi dati disponibili relativi ai risultati della sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia sono approfonditi nel rapporto "Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Italia. Rapporto consolidato 2019" che commenta i dati relativi al periodo 2017-2019.

Il sistema di sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive contribuisce alla rete europea inviando annualmente i dati nazionali al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), il quale pubblica periodicamente dei report per singolo agente patogeno (meningococco, streptococco ed emofilo) in cui vengono presentati sia i dati per ciascun Paese coinvolto nella rete di sorveglianza che i dati europei complessivi.

### Streptococcus pneumoniae (pneumococco)

Come riportato dall'ECDC (Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie), le malattie batteriche invasive sono condizioni relativamente rare nell'Unione Europea (UE), tuttavia i tassi di incidenza differiscono notevolmente tra i diversi paesi, agenti patogeni e gruppi di età. Il tasso di incidenza medio dell'UE (per 100.000 abitanti) è stato 0,6 (ultimo dato disponibile 2017)<sup>1</sup> per la malattia da meningococco (più alto tra i neonati <1 anno e i bambini 1-4 anni, seguiti dalla classe 15-24 anni), 6,4 (ultimo dato disponibile 2018)<sup>2</sup> per la malattia da pneumococco (più alto tra gli adulti ≥65 anni e i neonati) e 0,8 (ultimo dato disponibile 2018)<sup>3</sup> per la malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* (più alto tra i neonati e gli adulti ≥65 anni).

In Europa, il sierogruppo B rappresenta oltre il 50% dei casi di malattia invasiva da meningococco e negli ultimi anni si sta osservando un aumento di rappresentatività del sierogruppo W (17%), seguito da C (16%) e da Y (12%); oltre il 70% dei casi di malattia invasiva da pneumococco è causata da sierotipi non inclusi nelle formulazioni vaccinali; i ceppi non capsulati rappresentano circa l'80% dei casi di malattia invasiva da emofilo, mentre tra i ceppi capsulati f è il sierotipo più comune, mentre solo il 7% dei casi è causato dal sierotipo b, l'unico prevenibile da vaccino.

L'incidenza in Italia di pneumococco è stata costantemente inferiore rispetto alla media europea e nel complesso nel 2019, l'incidenza (per 100.000 abitanti) è stata di 2,8 per lo pneumococco.

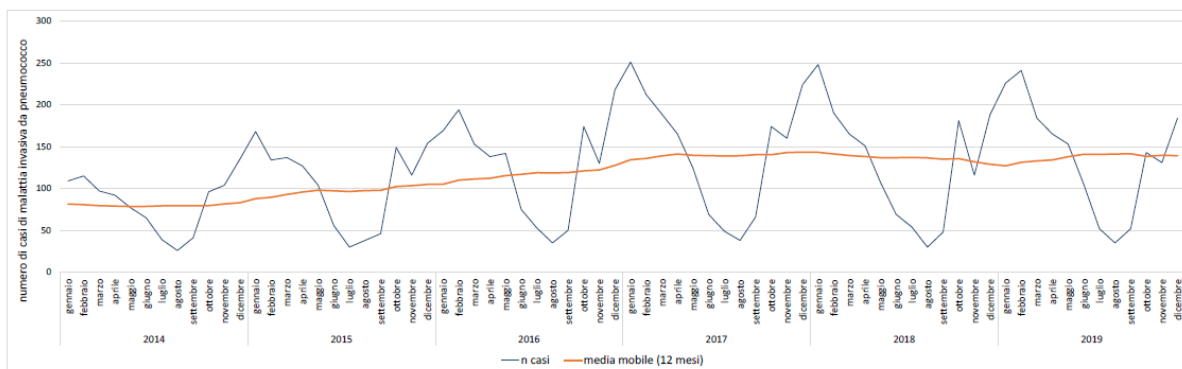
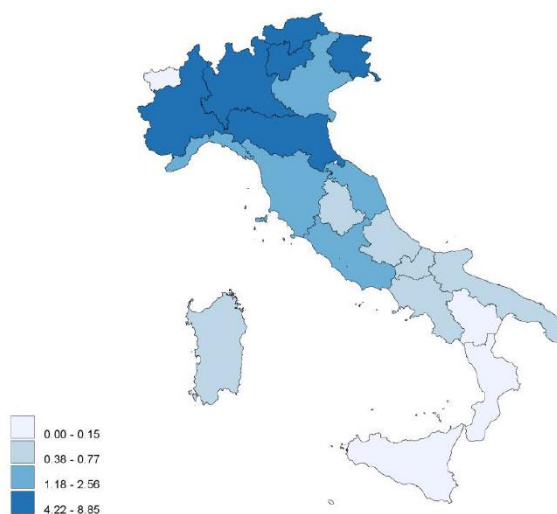


Figura 1 - Numero di casi notificati di malattia invasiva da pneumococco, per mese ed anno, Italia 2014-2019

I dati ottenuti dalla Sorveglianza delle malattie batteriche invasive da pneumococco si basano sulle notifiche e sui ceppi/campioni clinici pervenuti al sistema coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Il numero di casi notificati per 100.000 abitanti verrà indicato per semplicità nelle sezioni seguenti di questo rapporto come tasso di incidenza. È tuttavia opportuno precisare in questa sezione che esso esprime il tasso di notifica al sistema stesso e che questo è a sua volta influenzato dalla proporzione di casi di malattia batterica invasiva in cui sia stata eseguita una diagnosi ed una caratterizzazione dell'agente eziologico. Quindi, laddove vi sia un mancato accertamento eziologico o una mancata notifica di un caso di malattia ad eziologia nota anche il tasso di incidenza sarà sottostimato.

Le Figura 2 mostra il tasso di notifica, cioè il numero di casi riportati per 100.000 abitanti di malattia invasiva da pneumococco per le regioni Italiane nel 2019. Si evidenzia una certa variabilità interregionale, con gradiente Nord-Sud che potrebbe essere legato a differenze nella suscettibilità e vulnerabilità della popolazione, alle dinamiche di trasmissione o a fenomeni di sottodiagnosi/sottonotifica.



**Figura 2 - Tasso di notifica della malattia batterica invasiva da pneumococco (numero di casi notificati per 100.000 abitanti) per Regione, 2019**

L'alta eterogeneità dei dati regionali, è stato uno driver che ha portato a valutare dei dati provenienti da studi di outcome research su database regionali per stimare l'incidenza epidemiologica da dati real-world.

Nel 2019, sono stati segnalati 1671 casi di malattia invasiva da pneumococco; nel 2018 e 2017 ne erano stati segnalati 1547 e 1721 rispettivamente.

Nel 2019 l'incidenza (su 100.000 abitanti) della malattia invasiva da pneumococco è risultata maggiore nei neonati e nei bambini al di sotto di un 1 anno d'età (6.39), come negli adulti >64 anni (7.26) (Tabella 1), in leggero aumento rispetto al 2018 (5.04 e 6.67 rispettivamente); anche l'incidenza nella classe di età 25-64 è leggermente aumentata (da 1.60 nel 2018 a 1.71 nel 2019).

	0		1 - 4		5 - 9		10 - 14		15 - 24		25 - 64		> 64		TOTALE	
	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000	N	Incidenza x 100.000
<b>2017</b>	27	5.77	45	2.21	13	0.46	14	0.49	25	0.42	600	1.82	997	7.37	1721	2.84
<b>2018</b>	23	5.04	44	2.23	17	0.61	9	0.31	17	0.29	527	1.60	910	6.67	1547	2.56
<b>2019</b>	28	6.39	34	1.76	13	0.48	9	0.31	25	0.42	561	1.71	1001	7.26	1671	2.77

**Tabella 1 - Casi e incidenza di malattia invasiva da pneumococco per età e anno (2017-2019)**

Nel periodo 2017-2019, il quadro clinico più frequente è stato rappresentato da sepsi/batteriemia (tra il 34% e il 39% dei casi) e dalla polmonite associata a sepsi/batteriemia (tra il 33% e il 36%), seguite dalla meningite associata o meno a sepsi/batteriemia (tra il 23% e il 28% dei casi) (Tabella 2). Quadri

clinici di polmonite, pleurite e peritonite con isolamento da siti sterili diversi dal sangue sono stati rari.

Quadro clinico	0		1 - 4		5 - 9		10 - 14		15 - 24		25 - 64		> 64		TOTALE		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2017																	
Meningite*	16	59	12	27	4	31	9	64	9	36	208	35	229	23	487	28	
Polmonite con Sepsi/Batteriemia	1	4	14	31	1	8	2	14	11	44	202	34	371	37	602	35	
Sepsi/Batteriemia	8	30	12	27	7	54	3	21	5	20	176	29	380	38	591	34	
Altro quadro clinico con Sepsi/Batteriemia	2	7	7	16	0	0	0	0	0	0	13	2	16	2	38	2	
Altro**	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0	1	0	1	0	3	0	
TOTALE 2017	27		45		13		14		25		600		997		1721		
2018																	
Meningite *	10	43	8	18	7	41	5	56	4	24	184	35	186	20	404	26	
Polmonite con Sepsi/Batteriemia	1	4	17	39	0	0	0	0	7	41	166	31	325	36	516	33	
Sepsi/Batteriemia	10	43	18	41	9	53	3	33	6	35	168	32	374	41	588	38	
Altro quadro clinico con Sepsi/Batteriemia	2	9	1	2	1	6	1	11	0	0	7	1	18	2	30	2	
Altro**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	7	1	9	1	
TOTALE 2018	23		44		17		9		17		527		910		1547		
2019																	
Meningite *	13	46	7	21	5	38	6	67	14	56	171	30	163	16	379	23	
Polmonite con Sepsi/Batteriemia	6	21	6	18	3	23	2	22	8	32	177	32	397	40	599	36	
Sepsi/Batteriemia	9	32	17	50	5	38	1	11	2	8	197	35	414	41	645	39	
Altro quadro clinico con Sepsi/Batteriemia	0	0	4	12	0	0	0	0	1	4	12	2	22	2	39	2	
Altro**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	5	0	9	1	
TOTALE 2019	28		34		13		9		25		561		1001		1671		

Tabella 2 - Casi di malattia invasiva da pneumococco per quadro clinico, età e anno (2017-2019)

## Bibliografia

1. Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del GM, et al. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. PLoS One 2013;8(10):e76309.
2. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 5th Edition ed. W B Saunders Co; 5 Har/Psc; 2008.
3. Myint TT, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. Adv Ther 2013 Feb;30(2):127-51.
4. Burgos J, Falco V, Borrego A, Sorde R, Larrosa MN, Martinez X, et al. Impact of the emergence of non-vaccine pneumococcal serotypes on the clinical presentation and outcome of adults with invasive pneumococcal pneumonia. Clin Microbiol Infect 2013 Apr;19(4):385-91.
5. Heymann D.L. Control of communicable diseases manual. 19th edition ed. Washington DC: Amer Public Health Assn; 2008.
6. Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with communityacquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. Eur Respir J 2013 May;41(5):1141-6.
7. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. Emerg Infect Dis 2008 May;14(5):727-33.
8. ISS- Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Italia. RAPPORTO CONSOLIDATO 2019 DIPARTIMENTO MALATTIE INFETTIVE - ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA Pubblicato Novembre 2020

## Capitolo 2 - Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019: raccomandazioni per la vaccinazione anti-pneumococcica dell'adulto

### Il Piano d'azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020

Il Piano d'azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020 (*European Vaccine Action Plan 2015–2020*, EVAP) rappresenta la contestualizzazione del Piano Globale (*Global Vaccine Action Plan 2011–2020*, GVAP) nella Regione Europea dell'OMS. Esso è stato approvato dalla 65° Assemblea Mondiale della Sanità con la Risoluzione WHA65.17, come struttura operativa per l'implementazione della visione, espressa dalla "*Decade dei Vaccini*" (iniziativa dell'OMS), di un mondo in cui ogni individuo, indipendentemente da dove sia nato, dove viva e chi sia, possa godere di una vita libera dalle malattie prevenibili da vaccinazione, grazie alla disponibilità dei vaccini, che deve essere garantita dalle Autorità Sanitarie, e da una politica coerente con gli obiettivi di *Health 2020* e di altre strategie e politiche regionali fondamentali. L'EVAP è stato sviluppato attraverso un processo consultivo che ha coinvolto gli Stati Membri e il Gruppo Tecnico Consultivo Europeo sulle Vaccinazioni (*European Technical Advisory Group of Experts on Immunization*, ETAGE) e mira a fornire agli Stati Membri una guida per la realizzazione dell'obiettivo di una Regione libera dalle malattie prevenibili da vaccinazione.

L'EVAP si basa su 6 drivers (sostenere lo stato *polio-free*, eliminare morbillo e rosolia, controllare l'infezione da HBV, soddisfare gli obiettivi di copertura vaccinale europei a tutti i livelli amministrativi e gestionali, prendere decisioni basate sulle evidenze in merito all'introduzione di nuovi vaccini, realizzare la sostenibilità economica dei programmi nazionali di immunizzazione) e disegna un percorso per il loro raggiungimento che include, quali componenti tecniche e operative, obiettivi precisi e aree prioritarie d'intervento, con relative azioni, supportate da un processo di valutazione e monitoraggio costante.

Gli obiettivi dell'EVAP sono:

- *Obiettivo 1: Tutti i paesi riconoscono la vaccinazione come una priorità*
- *Obiettivo 2: Gli individui comprendono il valore dei servizi di immunizzazione e dei vaccini e richiedono attivamente le vaccinazioni*

- *Obiettivo 3: I benefici della vaccinazione sono equamente estesi a tutta la popolazione attraverso strategie mirate e innovative*
- *Obiettivo 4: Sistemi di immunizzazione forti sono parte integrante di sistemi sanitari efficienti*
- *Obiettivo 5: I programmi di immunizzazione hanno accesso sostenibile a un finanziamento stabile e a vaccini di elevata qualità industriale*

Nel mondo odierno, interconnesso e globalizzato, in cui l'approccio prevalente ai problemi di tipo sanitario tende a essere quello della Salute Globale (*Global Health*), data la consapevolezza della vulnerabilità alle minacce di malattie che possono diffondersi più velocemente che in passato (per l'incremento dei viaggi, del commercio, degli spostamenti di volumi elevati di persone e merci che si muovono da uno Stato all'altro e da un continente all'altro), è impensabile che il presente Piano sia svincolato dall'EVAP in cui deve, invece, ritrovare le proprie radici, per poter dare una risposta, coerente ed efficace, alle priorità individuate a livello nazionale, contestualizzando le azioni e le strategie proposte a livello europeo.

D'altronde, nel Piano Europeo è richiesto che i singoli Stati Membri si impegnino per il raggiungimento di obiettivi nazionali allineati a quelli regionali e globali, suggerendo anche alcuni passi, atti a garantirne il successo:

1. Rivedere, predisporre o aggiornare il piano nazionale delle vaccinazioni in linea con la guida strategica fornita dall'EVAP e le priorità nazionali, con il coinvolgimento di tutti gli attori che contribuiranno successivamente all'attuazione del piano stesso.
2. Sviluppare o aggiornare le azioni, tenendo conto delle lezioni apprese, e concentrarsi sui problemi ancora irrisolti e gli ostacoli ancora presenti.
3. Stimare il costo del piano nazionale di vaccinazione e individuare bisogni, anche finanziari, e fonti di risorse affidabili e stabili.
4. Garantire che risorse adeguate siano allocate per la realizzazione degli obiettivi del piano.
5. Attivare meccanismi di monitoraggio e valutazione coerenti e rilevanti, per controllare l'attuazione e l'efficacia del piano stesso.

Dal Piano di Prevenzione Attiva 2004-2006<sup>1</sup>, si è avviata una vera rivoluzione culturale nella concezione e nell'approccio alla prevenzione, in quanto Stato e Regioni si sono impegnati per un'azione concreta finalizzata alla "prevenzione attiva", definita come "un insieme articolato di interventi, offerti attivamente alla popolazione generale o a gruppi a rischio nei confronti di malattie di rilevanza sociale, con un coinvolgimento integrato dei vari soggetti del Servizio Sanitario Nazionale impegnati nelle attività di prevenzione primaria e secondaria". L'approccio da adottare non doveva più essere quello coattivo, tipico degli interventi tradizionali di prevenzione, bensì proattivo, di promozione e adesione consapevole da parte del cittadino. La conseguenza principale di ciò è stato lo spostamento, almeno in linea di principio, delle responsabilità sulle strutture del Servizio Sanitario Nazionale, coerentemente con il grado di operatività, a partire dai Dipartimenti di Prevenzione, con un coinvolgimento anche di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, strutture ospedaliere e specialistiche e servizi socio-sanitari.

Un ruolo fondamentale in questo processo di rinnovamento è stato assunto dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle malattie (CCM)<sup>2</sup> che ha, tra i suoi compiti istituzionali, il coordinamento, con le Regioni, dei Piani di sorveglianza e di prevenzione attiva e la promozione dell'aggiornamento e della formazione continua degli operatori, elementi essenziali per l'attuazione dei programmi. Contemporaneamente, esso si fa promotore e attore di una cultura della prevenzione basata sulle evidenze, sostenendo interventi la cui efficacia è supportata da solide basi scientifiche. Molti dei progetti CCM in corso riguardano la sorveglianza, il controllo e la prevenzione delle malattie infettive prevenibili mediante vaccinazione.

Allo scopo di rendere concreta questa nuova concezione della prevenzione attraverso azioni reali, che abbiano un impatto nazionale, è stato concepito il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP)<sup>3-8</sup>, sviluppato sull'attuale assetto a tre livelli del sistema sanitario, per promuovere interventi e strategie innovative per la salute ed in cui i termini responsabilizzazione, collaborazione, interdisciplinarietà e intersettorialità siano le parole chiave per il successo. Infatti, se il Piano coinvolge tre livelli, centrale (per la definizione di principi e strategie), regionale (per le attività di programmazione) e locale (per la realizzazione degli interventi), esso individua azioni che vanno attuate su tutto il territorio, in maniera coordinata e con il contributo di diversi attori, dagli operatori tradizionalmente impegnati nelle attività di prevenzione, al mondo della clinica (strategia, questa, indispensabile a garantire un processo complessivo e continuo nel campo della cronicità, realizzabile



attraverso la definizione di percorsi assistenziali), per arrivare ad altri attori, normalmente estranei al mondo della Sanità, il cui coinvolgimento è, però, essenziale per raggiungere obiettivi di salute concreti, in ambiti in cui l'impegno, pur grande, dei soli operatori della prevenzione si è dimostrato non sufficiente. È innegabile che queste iniziative siano state rese possibili anche dal nuovo clima di collaborazione tra Stato e Regioni creato dal Patto per la Salute, con il quale si sono superate conflittualità e diffidenze “storiche” e si è cercato di fornire una risposta univoca alla preoccupante e diseguale crisi delle finanze per la salute, attraverso una linea<sup>6</sup> di *governance* partecipata e un impegno coerente e coordinato per la qualità del sistema, l'appropriatezza delle prestazioni, il controllo dei costi.

Il PNP, pur mantenendo la “buona pratica” della pianificazione, si caratterizza per l'adozione di percorsi metodologicamente condivisi, affinché la qualità della programmazione sia alta, i prodotti e i risultati siano confrontabili, sia promossa la crescita della cultura e della competenza a tutti i livelli di responsabilità coinvolti nella predisposizione e nell'attuazione dei Piani. Inoltre, il nuovo Piano, nel fissare pochi ma precisi obiettivi, condivisi e comuni al livello centrale e a quello periferico, adotta una visione moderna, centrata sui seguenti elementi:

- *affermare il ruolo cruciale della promozione della salute e della prevenzione come fattori di sviluppo della società e di sostenibilità del welfare in particolare alla luce delle dinamiche demografiche che la caratterizzano adottare un approccio di sanità pubblica che garantisca equità e contrasto alle disuguaglianze*
- *esprimere la visione culturale nei valori, obiettivi e metodi della sanità pubblica (maturata anche attraverso le esperienze dei due precedenti PNP) di una “prevenzione, promozione e tutela della salute” che pone le popolazioni e gli individui al centro degli interventi con la finalità di conseguire il più elevato livello di salute raggiungibile*
- *basare gli interventi di prevenzione, promozione e tutela della salute sulle migliori evidenze di efficacia, implementati in modo equo e che siano programmati per ridurre le disuguaglianze e accettare e gestire la sfida della costo-efficacia degli interventi, dell'innovazione, della governance*
- *perseguire per i professionisti, la popolazione e gli individui, lo sviluppo di competenze per un uso appropriato e responsabile delle risorse disponibili*

La scelta degli obiettivi deriva dall'analisi delle priorità nel panorama nazionale – ovvero: ridurre il carico di malattia; investire sul benessere dei giovani; rafforzare e confermare il patrimonio comune di pratiche preventive; rafforzare e mettere a sistema l'attenzione per i gruppi fragili; considerare l'individuo e le popolazioni in rapporto al proprio ambiente – (*contestualizzazione*), dall'incorporazione degli obiettivi sottoscritti a livello internazionale e di quelli già previsti dai Piani nazionali di settore (*coerenza*) e dall'individuazione degli ambiti di applicazione (*efficacia ed efficienza*).

Tutti questi elementi sono rinvenibili nel macro-obiettivo 9 “Ridurre la frequenza di infezioni/malattie infettive prioritarie” in cui, attraverso l'analisi delle priorità e dei fattori di rischio/determinanti, sulla base dei principi guida declinati, si individuano una serie di strategie:

- La sorveglianza epidemiologica: finalizzata non solo a quantificare il carico delle malattie infettive, ma anche al riconoscimento dei determinanti e dei rischi e alla valutazione dell'impatto degli interventi di prevenzione
- Gli interventi di prevenzione: individuati in base alla loro efficacia di campo e offerti in modo tempestivo e omogeneo alla popolazione
- L'organizzazione per le emergenze infettive: sviluppando sia azioni di prevenzione (mirate alla riduzione dei rischi) sia interventi di preparazione alle emergenze
- La comunicazione per la popolazione e la formazione degli operatori sanitari, volte, in primo luogo, a costruire e mantenere la fiducia della popolazione nelle istituzioni sanitarie
- Il coordinamento e l'integrazione funzionale tra i diversi livelli istituzionali e le varie competenze territoriali nell'attuazione degli interventi di prevenzione, nella raccolta e nel periodico ritorno delle informazioni, nel sistematico monitoraggio della qualità e dell'impatto delle azioni poste in essere.

In questo macro-obiettivo viene, peraltro, affermata l'attenzione alla protezione delle persone a rischio per patologie, per età o per condizioni di riduzione delle difese immunitarie, nonché alle problematiche sociali, all'aumento della povertà e ai fenomeni migratori, elementi che espongono alcune fasce di popolazione, in stato di deprivazione sociale e con scarso accesso ai servizi sociosanitari, a un maggior rischio di contrarre malattie infettive o di subirne le complicanze.

Il PNP attuale rappresenta la cornice al cui interno si dispiegano anche le strategie vaccinali da attuare in maniera uniforme nel Paese, per raggiungere gli obiettivi, condivisi ed irrinunciabili, declinati nel presente PNPV.

### *Il PNPV e la vaccinazione in soggetti di età $\geq 65$ anni<sup>9</sup>*

Molte vaccinazioni sono di cruciale importanza per la prevenzione di gravi malattie nella popolazione anziana, anche se la nozione di “anziano” è oggi molto diversificata, ed è necessario togliere la connotazione di “persona con problemi di salute” connessa invariabilmente con tale definizione.

In effetti, la popolazione anziana comprende fasce di età molto ampie, e stati di salute che vanno dall’ottimo al molto compromesso. In ogni caso, le vaccinazioni indicate per i soggetti al di sopra dei 65 anni trovano giustificazione e forte raccomandazione in tutti i possibili stati di salute del soggetto.

La vaccinazione anti-influenzale è senza dubbio raccomandata per l’ultra-sessantacinquenne. Essa è in grado di ridurre complicità, ospedalizzazioni e morti dovute a tale infezione, e deve essere effettuata ad ogni stagione autunnale (periodo ottobre-dicembre). Il calo registrato negli ultimi anni nelle coperture per tale vaccinazione, imputabile soprattutto a crisi comunicative su presunte problematiche di sicurezza poi rivelatesi infondate, deve spingere a rinnovato impegno nel promuovere tale intervento preventivo, spiegando i reali rischi della vaccinazione e il pericolo rappresentato dalla mancata adesione all’offerta di immunizzazione stagionale.

Nell’anziano è inoltre necessario offrire attivamente la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato, seguita da una dose di vaccino polisaccaridico. Va posta attenzione a non invertire l’ordine di somministrazione dei due vaccini, perché ciò comporterebbe una più bassa risposta immunitaria. La coorte cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età. Le Regioni che, per situazioni epidemiologiche e di contesto volessero offrire la vaccinazione a due coorti d’età, dovrebbero prediligere i 65enni e i 70enni.

La vaccinazione pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antiinfluenzale (che rappresenta in tale caso una occasione opportuna), ma può pure essere

somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'antiinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata secondo le attuali indicazioni in dose singola una sola volta nella vita.

La terza vaccinazione rilevante per il soggetto anziano è quella contro l'Herpes zoster. Tale immunizzazione è in grado di ridurre di circa il 65% i casi di nevralgia post-erpetica, che è una delle complicanze più frequenti e debilitanti della malattia, e circa il 50% di tutti i casi clinici di zoster. La coorte cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età. Come per le precedenti fasce di età, possono sussistere particolari condizioni di rischio che indichino una raccomandazione per le vaccinazioni contro meningococco, epatite A o epatite B. Andrà inoltre verificata l'immunità nei confronti di MPR e varicella, con offerta delle rispettive vaccinazioni in caso di suscettibilità.

L'elenco delle vaccinazioni raccomandate è presentato sotto nel calendario vaccinale.

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	↔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV					
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)
Pneumococco		PCV		PCV			PCV						PCV+PPSV			(4)
MPRV								MPRV			MPRV					(6)
MPR								oppure MPR + V			oppure MPR + V					(5)
Varicella																(6)
Meningococco C								Men C <sup>†</sup>				Men ACWY coniugato				(7)
Meningococco B**		Men B	Men B		Men B			Men B								
HPV												HPV: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)			(8)	
Influenza													1 dose all'anno			(9)
Herpes Zoster													1 dose#			(10)
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A																(11)

	<u>Cosomministrare nella stessa seduta</u>
	<u>Somministrare in seduta separata</u>
	<u>Vaccini per categorie a rischio</u>

IPV = vaccino antipolio inattivato  
Ep B = vaccino contro il virus dell'epatite B  
Hib = Vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae tipo b  
DTPa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare  
dTpa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti  
dTpa-IPV = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti  
MPRV = Vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella  
MPR = Vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia  
V = Vaccino contro la varicella  
PCV = Vaccino pneumococcico coniugato  
PPSV = Vaccino pneumococcico polisaccaridico  
MenC = Vaccino contro il meningococco C coniugato  
MenB = Vaccino contro il meningococco B  
HPV = Vaccino contro i papillomavirus  
Influenza = Vaccino contro l'influenza stagionale  
Rotavirus = Vaccino contro i rotavirus  
Ep A = vaccino contro il virus dell'epatite A

Viene riportato inoltre qui di seguito di obiettivi di copertura vaccinali definiti dal PNPV 2020-2025 contenuti nel documento: "Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2020-2025 e del relativo Calendario Vaccinale".

Fascia d'età	Vaccinazioni	Obiettivo di Copertura Vaccinale			
		2017	2018	2019	2020
I anno di vita	Meningococco B	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
	Rotavirus	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%
II anno di vita	Varicella (1° dose)	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
5-6 anni di età	Varicella (2° dose)	-	-	-	-
Adolescenti	HPV nei maschi 11enni	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%
	IPV	-	≥ 60%	≥ 75%	≥ 90%
	Meningococco tetravalente ACWY135	≥ 60%	≥ 75%	≥ 95%	≥ 95%
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%	75%
	Zoster	-	20%	35%	50%

### Bibliografia

1. Accordo Stato-Regioni del 29 luglio 2004 "Piano di Prevenzione Attiva 2004-2006". <http://www.trovanorme.salute.gov.it/renderNormsanPdf.spring?parte=1&serie=&anno=0&codLeg=23996>
2. Legge del 26 maggio 2004, n. 138 "Interventi urgenti per fronteggiare situazioni di pericolo per la salute pubblica". G. U. n. 125 del 29 maggio 2004.
3. Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005 "Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007". [http://www.ccmnetwork.it/documenti\\_Ccm/normativa/Intesa\\_23-3-2005.pdf](http://www.ccmnetwork.it/documenti_Ccm/normativa/Intesa_23-3-2005.pdf)
4. Intesa Stato-Regioni del 20 marzo 2008 "Proroga al 2008 del Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007 e modalità per l'elaborazione della proposta di Piano Nazionale della Prevenzione 2009-2011". [http://www.ccmnetwork.it/documenti\\_Ccm/PNP/workshop\\_9-7-08/Intesa\\_20-3-08\\_proroga\\_Pnp.pdf](http://www.ccmnetwork.it/documenti_Ccm/PNP/workshop_9-7-08/Intesa_20-3-08_proroga_Pnp.pdf)
5. Accordo Stato-Regioni del 25 marzo 2009 "Realizzazione degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale per l'anno 2009". [http://www.ccm-network.it/documenti\\_Ccm/normativa/Accordo\\_Psn\\_25.3.09.pdf](http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/normativa/Accordo_Psn_25.3.09.pdf)
6. Intesa Stato-Regioni del 29 aprile 2010 "Piano Nazionale per la Prevenzione per gli anni 2010-2012". [http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC\\_026549\\_63%20csr.pdf](http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_026549_63%20csr.pdf)
7. Accordo Stato Regioni 7 febbraio 2013 "Proroga del Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2010-2012". <http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc.asp?idprov=11685&iddoc=39740&tipodoc=2&CONF=>
8. Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014 "Piano nazionale per la prevenzione per gli anni 2014-2018". <http://www.statoregioni.it/DettaglioDoc.asp?IDDoc=45549&IdProv=13529&tipodoc=2&CONF=>
9. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019

## Capitolo 3 - *Prevenzione e trattamento delle malattie da Streptococcus pneumoniae nell'adulto e nelle categorie a rischio: aspetti clinici, di efficacia e sicurezza*

### *Caratteristiche e disponibilità dei vaccini in commercio in Italia*

Esistono due tipi di vaccino anti-pneumococcico, polisaccaridico e glicoconiugato, con caratteristiche e indicazioni differenti (1-3). Entrambi sono basati sull'induzione di risposta immune nei confronti dei polisaccaridi che costituiscono la capsula batterica, il principale fattore di virulenza del batterio, e che sono differenti tra i diversi sierotipi di pneumococco. Esistono circa 90 sierotipi diversi di pneumococco. Ogni vaccino sviluppato è caratterizzato dal numero di antigeni polisaccaridici che lo compongono e quindi dal numero di sierotipi che ci si aspetta di poter prevenire (Tabella 1).

**Il vaccino polisaccaridico 23-valente** è stato licenziato e commercializzato in Italia a partire dal 2000, autorizzato per i bambini sopra i 2 anni di età. Questo vaccino ha un'ampia copertura di sierotipi, includendo polisaccaridi di 23 sierotipi di pneumococco. Il vaccino polisaccaridico induce una risposta immunitaria indipendente dalle cellule T, con conseguente assenza di produzione di cellule B della memoria. Pertanto esso non è in grado di indurre una memoria immunitaria, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo e non si osserva una risposta anamnesticca dopo rivaccinazione. Inoltre il vaccino polisaccaridico presenta il fenomeno dell'iporesponsività, cioè lo sviluppo di una risposta immunitaria con titolo anticorpale ridotto dopo dosi successive di vaccino polisaccaridico (per tale motivo si raccomanda di non superare un totale di 2-3 vaccinazioni nell'arco della vita).

**Nei vaccini glicoconiugati** i polisaccaridi capsulari sono legati chimicamente (coniugati) ad una proteina carrier altamente immunogena. I vaccini coniugati inducono una risposta T-dipendente e la produzione di cellule B della memoria, con conseguente sviluppo di memoria immunologica. Appartengono a questo gruppo i vaccini coniugati 7-valente, 10-valente e 13-valente, che proteggono per un numero limitato di sierotipi, che sono quelli più frequentemente coinvolti nei casi malattia invasiva.

Il primo vaccino coniugato reso disponibile sul mercato è stato il PCV7, contro 7 sierotipi di pneumococco (4, 6B, 9V, 14, 18C,19F, 23F) e commercializzato in Italia a partire dal 2002, ma

attualmente non più in commercio. Il vaccino PCV10, che contiene i polisaccaridi dei sierotipi 1, 5 e 7F oltre a quelli contenuti nel PCV7, è stato autorizzato all'immissione in commercio nel 2009. Tuttavia, il vaccino PCV10, ancora disponibile sul mercato, è stato poco utilizzato perché quasi contemporaneamente (aprile 2010) è stato licenziato il vaccino 13-valente. Il PCV13 include anche i tipi capsulari 3, 6A e 19A. Inizialmente, i vaccini coniugati erano autorizzati per i bambini fino a 5 anni di età; nel 2012 l'indicazione è stata estesa a fasce di età più grandi (per maggiori dettagli consultare il paragrafo 2.2). In Tabella 1 sono riportati i sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nei vaccini attualmente disponibili sul mercato.

Tabella 1: Sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nei vaccini anti-pneumococcici

Vaccino	Sierotipi contenuti nei vaccini anti-pneumococcici																								
	4	9V	6B	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F	
PCV-7																									
PCV-10																									
PCV-13																									
PPV-23																									

### Le indicazioni terapeutiche dei vaccini anti-pneumococcici

Le indicazioni terapeutiche sono quelle riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) che è inserito nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e vengono stabilite dall'Autorità regolatoria (in Italia AIFA). Gli RCP possono essere modificati nel tempo con delle variazioni autorizzate basate su ulteriore documentazione rispetto alla prima valutazione. Oltre alle indicazioni d'uso, nell'RCP sono riportati i principali risultati o gli studi su cui si basano le indicazioni.

Per i vaccini anti-pneumococcici le valutazioni di efficacia clinica per la registrazione sono condizionate dalla necessità di valutare l'efficacia verso ogni singolo componente polisaccaridico del vaccino (efficacia sierotipo-specifica) e dalla tipologia dei soggetti inclusi nelle sperimentazioni (in genere soggetti sani). Quando i vaccini PCV10 e PCV13 sono stati licenziati per la prima volta, i risultati degli studi sull'efficacy ed effectiveness di tali vaccini contro le malattie invasive da pneumococco (MIP), otite media (OMA) o polmonite nei bambini non erano ancora disponibili.



Poiché studi di non inferiorità per confrontare questi vaccini con il PCV7 sulla base di end-point clinici avrebbero richiesto una numerosità campionaria molto elevata e, di conseguenza, costi proibitivi, sono stati effettuati trial clinici di non inferiorità utilizzando end-point sierologici. Questi trial hanno dimostrato profili di immunogenicità dei vaccini PCV10 e PCV13 simili al PCV7 per la maggior parte dei sierotipi comuni, e un profilo di immunogenicità favorevole anche per i sierotipi addizionali del PCV10 e PCV13.

L'OMS ha definito dei criteri sierologici di non inferiorità da utilizzare per l'analisi primaria. I criteri includono: 1. la percentuale di soggetti con IgG sierotipo-specifiche  $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$  usando un test di riferimento OMS e 2. la media geometrica dei rapporti tra le concentrazioni delle IgG sierotipo specifiche. Inoltre, nell'analisi secondaria, l'OMS raccomanda, nel confronto dei titoli opsonofagocitici dei sierotipi comuni al nuovo vaccino e a quello già disponibile, di considerare la media geometrica dei rapporti dei titoli anticorpali sierotipo-specifici piuttosto che il valore soglia del titolo funzionale precedentemente considerato ( $\geq 1:8$ ) (4).

Successivamente a tale documento di consenso molte indicazioni d'uso sono basate su studi di immunogenicità (ossia studi in cui è stata valutata la risposta anticorpale e non la protezione clinica). Il vaccino PPV23 ha ricevuto la prima autorizzazione (AIC) il 3 maggio 2000, successivamente rinnovata il 3 Maggio 2010. Secondo quanto riportato nell'ultima revisione dell'RCP, avvenuta nell'aprile 2013, il vaccino è indicato per: - l'immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino, nei soggetti di età pari o superiore a 2 anni, ad elevato rischio di patologia e mortalità da infezione pneumococcica. Nell'RCP è riportato anche che la sicurezza e l'efficacia del vaccino non è stata stabilita nei bambini di età inferiore ai 2 anni, nei quali la risposta anticorpale può essere insufficiente. La vaccinazione primaria consiste di una singola dose. La rivaccinazione in un intervallo inferiore ai 3 anni non è raccomandata perché aumenta il rischio di reazioni avverse, mentre è generalmente ben tollerata quando viene effettuata ad intervalli di tre anni, o più lunghi, tra una dose e l'altra. È stato osservato un modesto incremento della percentuale di reazioni locali, che si sono risolte spontaneamente, rispetto a quanto osservato dopo la vaccinazione primaria. La rivaccinazione è raccomandata negli individui ad elevato rischio di grave infezione pneumococcica ai quali è stato somministrato il vaccino da più di 5 anni o nei quali è noto che i livelli anticorpali pneumococcici diminuiscono rapidamente.

Il vaccino PCV10 è un vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato adsorbito su alluminio fosfato. Il vaccino è stato autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata il 30 marzo 2009 e l'indicazione d'uso, secondo quanto riportato nel testo dell'RCP, rivisto il 15 gennaio 2013 è: -Immunizzazione attiva contro la patologia invasiva e l'otite media acuta causata da *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini da 6 settimane ai 5 anni d'età.

Il vaccino PCV13 è un vaccino in cui i polisaccaridi sono coniugati alla proteina vettrice CRM197 ed adsorbiti su fosfato di alluminio. Il vaccino è stato autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata il 9 dicembre 2009 e l'indicazione d'uso, secondo quanto riportato nel testo dell'RCP, rivisto il 19 settembre 2013 è: - Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni. - Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, causata da *Streptococcus pneumoniae* in adulti di età  $\geq$  di 18 anni e anziani - Immunizzazione degli individui affetti da condizioni concomitanti che li predispongono a malattia pneumococcica (quali quelli affetti da anemia a cellule falciformi o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Il vaccino è stato autorizzato per tutti i nuovi nati, da 6 settimane e fino a 5 anni di età fino a settembre 2011, quando l'indicazione d'uso è stata estesa anche alla popolazione adulta di età uguale o superiore ai 50 anni; a febbraio 2013 è stata estesa anche ai soggetti di età compresa tra 6 e 17 anni e a maggio 2013 è stata ulteriormente estesa ai soggetti di età compresa tra 18 e 50 anni. Il PCV13 non è al momento autorizzato per la prevenzione delle polmoniti non batteriemiche nei soggetti al di sopra dei 17 anni.

### *La copertura vaccinale in Italia*

A partire dalla immissione in commercio del primo vaccino anti-pneumococcico per l'infanzia (PCV7), avvenuta nel 2002, in Italia la vaccinazione anti-pneumococcica è stata offerta con modalità diverse dalle diverse regioni. È solo a partire dal 2009-2010 che il vaccino viene offerto gratuitamente e, molto spesso con chiamata attiva, dalla maggior parte delle regioni, a tutti i nuovi nati e nel 2012 è stato inserito nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 con l'obiettivo del raggiungimento e mantenimento nei nuovi nati di coperture vaccinali  $\geq$  95%. Il

Ministero della Salute non effettua, tuttavia, la raccolta routinaria dei dati di copertura vaccinale per pneumococco.

Anche le coperture vaccinali con il vaccino PPV23 negli adulti e nei gruppi a rischio non vengono routinariamente raccolte. I dati, ottenuti da studi locali o regionali, evidenziano che le coperture sono piuttosto basse. Da una indagine condotta dall'osservatorio Epidemiologico della regione Puglia nel 2010 (5) con l'obiettivo di rilevare le strategie e le coperture vaccinali per il PPV23, emerge che solo in 7 regioni sono disponibili dati di copertura per i soggetti ultra-sessantaquattrenni e nessuna regione stima le coperture nei soggetti a rischio per patologia. Le coperture riportate per il periodo 2004-2008 oscillano da un minimo di 0.7% (Marche, 2004) a un massimo del 50% (Friuli-Venezia Giulia, valore medio del periodo 2004-2008). Uno studio condotto nella regione Puglia per stimare la copertura vaccinale per il PPV23 nel periodo dal 2000 al 2004, riporta che negli individui di età  $\geq 65$  anni la copertura complessiva era pari al 26,3% e che nel periodo 2005-2007, i tassi di copertura vaccinale annuale non eccedevano l'8%. La copertura in soggetti con patologie croniche era approssimativamente del 23% (7). In Friuli-Venezia Giulia il vaccino PPV23 viene offerto attivamente a soggetti di età  $\geq 65$  anni, nonché ai soggetti ad alto rischio, in occasione della vaccinazione annuale contro l'influenza. Le coperture vaccinali raggiunte complessivamente nei soggetti ultrasessantacinquenni residenti in Friuli-Venezia Giulia nella campagna vaccinale 2010-2011 è stato del 49,4% con una grande variabilità tra le Aziende Sanitarie (range 21,7%-65,8%) (6).

### *Efficacia della vaccinazione*

I dati di efficacia sono stati tratti dallo studio "Sara Boccacini, Angela Bechini, Miriam Levi, Emila Tiscione, Roberto Gasparini & Paolo Bonanni. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. In: Human Vaccines & Immunotherapeutics 9:3, 699-706, DOI: 10.4161/hv.23268". Secondo lo studio (riportato in tabella 2) è stata ipotizzata un'efficacia del PCV13 del 94% per Pneumococcal Meningitis specifico per tipo e 87,5% per le polmoniti pneumococciche (batteriche e non). Se si considera invece anche la vaccinazione PPV23 è stata applicata una efficacia del'83,1% della copertura sierotipica e un valore costante di efficacia contro l'IPD (70%). Poiché l'efficacia di PPV23 sulla CAP non è mai stata definitivamente dimostrata, non è stato ipotizzato alcun impatto di questo vaccino sulla polmonite non batterica.

Vaccination data	
PCV13 vaccination coverage (%)	60
PCV13 serotype coverage against pneumonia (%)	73.5
PCV13 serotype coverage against IPD (%)	69.2
PCV13 efficacy against pneumonia (%)	87.5
PCV13 efficacy against PM (%)	94
PPV23 vaccination coverage (%)	50
PPV23 serotype coverage against IPD (%)	83.1
PPV23 efficacy against IPD (%)	70

*Tabella 2 - Dati di efficacia*

## **Bibliografia**

1. Frenck RW, Jr., Yeh S. The development of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and its possible use in adults. *Expert Opin Biol Ther* 2012 Jan;12(1):63-77.
2. Borrow R, Heath PT, Siegrist CA. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence? *Curr Opin Infect Dis* 2012 Jun;25(3):292-303.
3. Mitchell R, Truck J, Pollard AJ. Use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adolescents aged 6 - 17 years. *Expert Opin Biol Ther* 2013 Oct;13(10):1451-65.
4. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper - 2012. *WHO Weekly Epidemiological Record* 2012 Apr 6;14(87):129-44.
5. Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, Fortunato F, Reggio P, Germinario C, et al. Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients. *Am J Infect Control* 2010 May;38(4):e8-e15.
6. Gallo T. Coperture vaccinali in Friuli Venezia Giulia. 2010. Regione Friuli Venezia Giulia
7. Sara Bocalini, Angela Bechini, Miriam Levi, Emila Tiscione, Roberto Gasparini & Paolo Bonanni. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9:3, 699-706, DOI: 10.4161/hv.23268

## Capitolo 4 - *Costi associati a diagnosi e trattamento delle patologie sostenute da S. pneumoniae in soggetti anziani*

Nell'ottica di fornire uno strumento complessivo dell'impatto economico, sono stati considerati 3 tipi di costi: i costi diretti sanitari, i costi indiretti (in termini di perdita di produttività) e i costi derivanti dalla perdita di gettito fiscale (Fiscal Impact).

In generale, per il prezzo dei due vaccini è stato considerato il prezzo di cessione al SSN comprensivo degli sconti previsti per legge<sup>1</sup>.

In particolare, per il prezzo dei due vaccini è stato considerato il prezzo di cessione al SSN comprensivo degli sconti previsti per legge<sup>2</sup>.

Per il costo della somministrazione è stato considerato quello già pubblicato in uno studio di costo-efficacia condotto nel contesto nazionale<sup>3</sup>. In riferimento agli stati di malattia si è considerata una metodologia a costi puntuali; secondo questo approccio sono stati stimati il numero e la tipologia di interventi previsti nella pratica clinica per il trattamento e la cura degli stati di salute e si è associato il costo del materiale di consumo, farmaci, ospedalizzazioni e visite ambulatoriali assorbiti dai pazienti per ciascuna tipologia di intervento.

Nella Tabella 1 sono riassunti tutti i parametri di costo associati agli stati del modello markoviano, le metodologie di calcolo e le relative referenze.

Per i costi indiretti è stato considerato il numero di giorni di assenza dal lavoro, come da letteratura, e valorizzati per il costo medio orario secondo tabelle Istat.

Stima dei costi diretti e indiretti sanitari associati				
Voce	Dettaglio	Tipo costo	Costo	Ref
Vaccino (PCV13)	50% prezzo di fustella deivato		43,17 €	4
Vaccino (PPV23)	50% prezzo di fustella deivato (prezzo da gara)		19,33 €	4
Somministrazione	2 Somministrazioni (6,80 x 2) -Tariffa Nazionale per somministrazione vaccini da MMG		13,60 €	4
<b>Polmonite (NBPP)</b>	Percentuale di ospedalizzazione 31,8%	<b>Costo Totale</b>	<b>76,10 €</b>	
<b>Ospedalizzata (31,8%): (NBPP Inpatient)</b>	50% DRG 89 con CC €3.627,5- 50% DRG 90 senza CC €2.421,9	<b>Costo medio ponderato</b>	<b>1.200,49 €</b>	5
	Numero giorni lavoro persi (10.3 gg) x Tariffa media giornaliera Italia 30-49 anni (12.56 €) x 8 ore	Costo medio	3.024,70 €	6
<b>• Costi Indiretti (perdita di produttività): Non ospedalizzata (68,2%): (NBPP Outpatient)</b>		Calcolo	1.034,94 €	7
<b>• MMG visita unica o prima in ambulatorio:</b>	€12,91 x 3 visite	Somma	349,90 €	6
<b>• Diagnostica: Rx torace (2 proiezioni)</b>	€30,99 x 2		38,73 €	6
<b>• Laboratorio:</b>			61,98 €	6
VES			5,16 €	6
Emocromo completo			18,08 €	6
Formula leucocitaria			10,33 €	6
Colture cellulari espettorato			139,44 €	6
Elettroforesi proteine sieriche			25,82 €	6
<b>• Terapia antibiotica:</b>				
50% (Amoxicillina/Acido Clavulanico e Macro	x 2 al di x 10 gg = 2 cfz → €7,9 x 2 = €15,8; Azitromicina €6,32 x 4		25,28 €	6
	(25% Ciprofloxacina 500 mg x 2 al di x 10 gg: €6,79 x 4 = €27,16;			
50% Fluorochinolonic	25% Levofloxacina 500 mg x 2 al di x 10 gg: €6,27 x 4		25,08 €	6
<b>• Costi Indiretti (perdita di produttività): IPD (Invasive Pneumococcal Disease)</b>	Numero giorni lavoro persi (5.2 gg) x Tariffa media giornaliera Italia 30-49 anni (12.56 €) x 8 ore	<b>Costo medio ponderato</b>	522,50 €	7
2% Meningite	DRG 20		3.081,72 €	6
98% Polmonite	DRG 89 e 90		5.875,50 €	6
			3.024,70 €	6
<b>• Costi Indiretti (perdita di produttività): Sequale Post Polmonite</b>	Numero giorni lavoro persi (5,4 gg) x Tariffa media giornaliera Italia 30-49 anni (12.56 €) x 8 ore	<b>Costo medio ponderato</b>	542,59 €	7
<b>Da IPD (36%):</b>	Percentuale di ospedalizzazione 36%	<b>Costo medio ponderato</b>	1.334,67 €	6
<b>Da polmonite non ospedalizzata (64%):</b>	DRG 89 e 90		3.024,70 €	6
<b>• MMG visita unica o prima in ambulatorio:</b>	€12,91 x 3 visite		38,73 €	6
<b>• Visita pneumologica:</b>	€20,66 x 2 visite/anno		41,32 €	6
<b>• Diagnostica:</b>				6
Rx torace:	2 Proiezioni		30,99 €	6
Spirometria con determinazione consumo ossigeno			20,66 €	6
<b>• Laboratorio:</b>				
VES			5,16 €	6
Emocromo completo			18,08 €	6
Formula leucocitaria			10,33 €	6
Colture cellulari espettorato			139,44 €	6
Elettroforesi proteine sieriche			25,82 €	6
<b>• Terapia antibiotica:</b>				
50% (Amoxicillina/Acido Clavulanico e Macro	x 2 al di x 10 gg = 2 cfz → €7,9 x 2 = €15,8; Azitromicina €6,32 x 4		25,28 €	6
	(25% Ciprofloxacina 500 mg x 2 al di x 10 gg: €6,79 x 4 = €27,16;			
50% Fluorochinolonic	25% Levofloxacina 500 mg x 2 al di x 10 gg: €6,27 x 4		25,08 €	6
<b>• Terapia broncodilatatore:</b>	Salbutamolo 800 µg al di x 14 gg = 1 flacone		3,14 €	6
<b>• Costi Indiretti (perdita di produttività): Sequela Post-Meningite (PSM)</b>	Assunzione - Polmonite	<b>Costo medio ponderato</b>	542,59 €	6
<b>Ospedalizzate (65%):</b>	Percentuale di ospedalizzazione 65%	<b>Costo medio ponderato</b>	3.887,19 €	6
<b>Non ospedalizzate (35%):</b>	DRG 20		5.876,00 €	6
<b>MMG visita unica o prima in ambulatorio:</b>	€12,91 x 3 visite		193,68 €	6
<b>Sequela neurologica (79%)</b>			38,73 €	6
<b>• Visita specialistica neurologica:</b>	€20,66 x 2 visite/anno		41,32 €	6
<b>• Esame strumentale:</b>	Elettroencefalogramma		51,65 €	6
<b>• Trattamento farmacologico:</b>	Non considerato		- €	6
<b>Sequela uditiva (21%)</b>				
<b>• Visita specialistica:</b>	€29,66 x 2 visite/anno		41,32 €	6
<b>• Esame strumentale:</b>	Esame audiometrico tonale		20,66 €	6
<b>• Trattamento farmacologico, impianto uditivo, impianto cocleare:</b>	Non considerati		- €	6
<b>• Costi Indiretti (perdita di produttività):</b>	Numero giorni lavoro persi (20 gg) x Tariffa media giornaliera Italia 30-49 anni (12.56 €) x 8 ore	Costo per primo anno e anni consecutivi	2.009,60 €	7

Tabella 1 – Sintesi Diretti e Indiretti

Nel valutare il valore economico in maniera più ampia, i decisori dovrebbero adottare una prospettiva sociale completa. Un recente studio stima gli impatti fiscali dei programmi di

vaccinazione per influenza (FLU), pneumococco (PC) e herpes zoster (HZ), in Italia. Per stimare l'impatto fiscale delle malattie è stato utilizzato l'approccio del capitale umano. In particolare dallo studio emerge che per il pneumococco, ipotizzando circa 90.000 persone infette, l'impatto totale in termini fiscali ammonta a 23.639.040€, quindi una perdita in termini di gettito mancato e fiscale pari a 262,66€ a persona<sup>8</sup>.

Per fornire un quadro più ampio sui costi sociali, infine è stato inserito l'impatto fiscale della vaccinazione. Il costo fiscale è stato reperito dalla recente letteratura.

### *Bibliografia*

1. Anonymus. Pneumococcal vaccines, WHO position paper – 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87:129-44.
2. D.L. 8 luglio 1974, n. 264 – decreto convertito nella legge 17 agosto 1974, n. 386.
3. Merito M, Giorgi Rossi P, Mantovani J, et al. Cost-effectiveness of vaccinating for invasive pneumococcal disease in the elderly in the Lazio region of Italy. *Vaccine.* 2007;25:458-65.
4. Sanduzzi (2019). Impact of 13Valent Vaccine for Prevention of Pneumococcal Diseases in Children and Adults at Risk: Possible Scenarios in Campania Region. Table 1
5. Sara Boccalini, Angela Bechini, Miriam Levi, Emila Tiscione, Roberto Gasparini & Paolo Bonanni. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9:3, 699-706, DOI: 10.4161/hv.23268
6. Mennini et al. Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in Italia. *GRHTA.* 2015; 2 (1) 43-52
7. Delgleize (2016). Cost-effectiveness analysis of routine pneumococcal vaccination in the UK: a comparison of the PHiD-CV vaccine and the PCV-13 vaccine using a Markov model. Supplementary file 2, Table 3 [b] Huang, Susan S., et al. "Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States." *Vaccine* 29.18 (2011): 3398-3412.
8. M. Ruggeri 2020. Estimating the fiscal impact of three vaccination strategies in Italy - February 2020 - *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 36(2):1-6 - DOI:10.1017/S0266462320000069

## Capitolo 5 - *Impatto economico dell'impiego della vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione adulta italiana*

### *Metodi*

Per la stima dell'impatto economico della vaccinazione anti-pneumococcica è stato considerato un approccio modellistico di Budget Impact che ha tenuto in considerazione le linee guida suggerite dall'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR)*<sup>1</sup>.

Per valutare l'evoluzione dello stato patologico è stato utilizzato un modello di Markov<sup>2</sup>.

Si definisce processo stocastico markoviano (o di Markov), un processo aleatorio in cui la probabilità di transizione che determina il passaggio a uno stato di sistema dipende solo dallo stato del sistema immediatamente precedente (proprietà di Markov) e non da come si è giunti a questo stato.

Prende il nome dal matematico russo Andrej Andreevič Markov che per primo ne sviluppò la teoria.

I modelli markoviani si basano sui processi markoviani e costituiscono una classe di modelli probabilistici molto semplici e utili. In questi ogni elemento di una sequenza viene generato con una probabilità che dipende solamente da un numero finito di elementi precedenti della sequenza. Tale numero è detto ordine e determina il grado di approssimazione operato dal modello nel descrivere l'universo delle sequenze. Modelli di tipo markoviano vengono utilizzati nella progettazione di reti di telecomunicazioni (la teoria delle code che ne consegue trova applicazione in molti ambiti, dalla fila agli sportelli ai pacchetti dati in coda in un router), in sanità, nel mondo IT e in diversi altri settori.

Il percorso stabilito nel modello di Markov, riportato nella Figura 1, aveva come obiettivo quello di simulare il percorso di malattia pneumococcica correlato ai soggetti vaccinati in una coorte di pazienti anziani (età =65 anni).



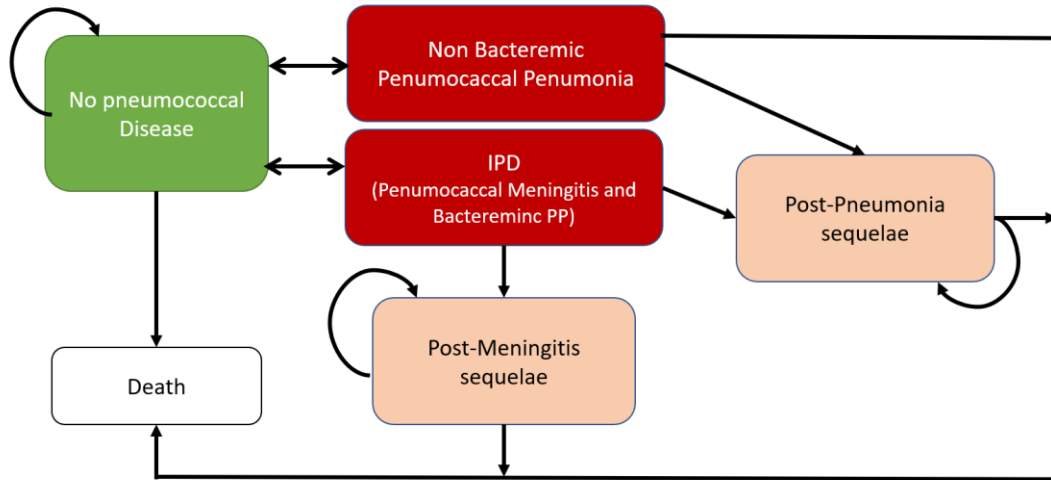


Figura 1 Struttura del modello di Markov (Simulazione della storia di malattia)

Dallo stato di ingresso della popolazione eleggibile alla vaccinazione (No malattia - box verde) è possibile muoversi negli stati polmonite non batteriemica e nello stato di malattia pneumococcica invasiva (IPD), che include polmonite batteriemica e meningite. Nell'anno successivo si è assunto che i pazienti nei due stati di malattia possano tornare sani o, diversamente rispetto a quanto avveniva nel modello tedesco, presentare una sequela post-polmonite. Per quanto riguarda i pazienti che si trovano nello stato di meningite può seguire una sequela post-meningite. Infine, da tutti gli stati, è possibile morire per altre cause naturali o per rischio incrementato dalla malattia pneumococcica.

Il modello ha previsto la simulazione della popolazione in modo da prevedere la progressione della coorte vaccinata il primo anno e la proiezione a 10 anni di follow-up (la popolazione decresce solo per causa di morte naturale o associata a malattia). Il lag temporale delle simulazioni markoviane è stato di 1 anno.

In tabella 1 sono riportate le probabilità di transizione da uno stato al successivo.

Probabilità di transizione	Probabilità	Riferimento bibliografico
Non vaccinati → Pneumonia	0,40000%	2
Non vaccinati → IPD	0,11000%	2
Non vaccinati - Death	0,00010%	Assunzione
Pneumonia → Death	5,00%	2
Pneumonia → Post-pneumonia sequelae	10,00%	2
IPD → Death	30,00%	2
IPD → Post-meningitis sequelae	30,00%	2
IPD → Post-pneumonia sequelae	10,00%	2
Pneumonia Sequelae → Death	1,00%	2
Pneumonia Sequelae → Pneumonia sequelae	99,00%	2
Meningitis Sequelae → Death	1,00%	2
Meningitis Sequelae → Meningitis sequelae	99,00%	2

Tabella 1 - Probabilità di transizione

### Popolazione di riferimento ed efficacia della vaccinazione

Il modello ha considerato la popolazione italiana da dati ISTAT residente al 1° gennaio 2020 assumendo un tasso di vaccinazione attuale nel corso dell'anno in quanto la vaccinazione degli adulti non è monitorata.

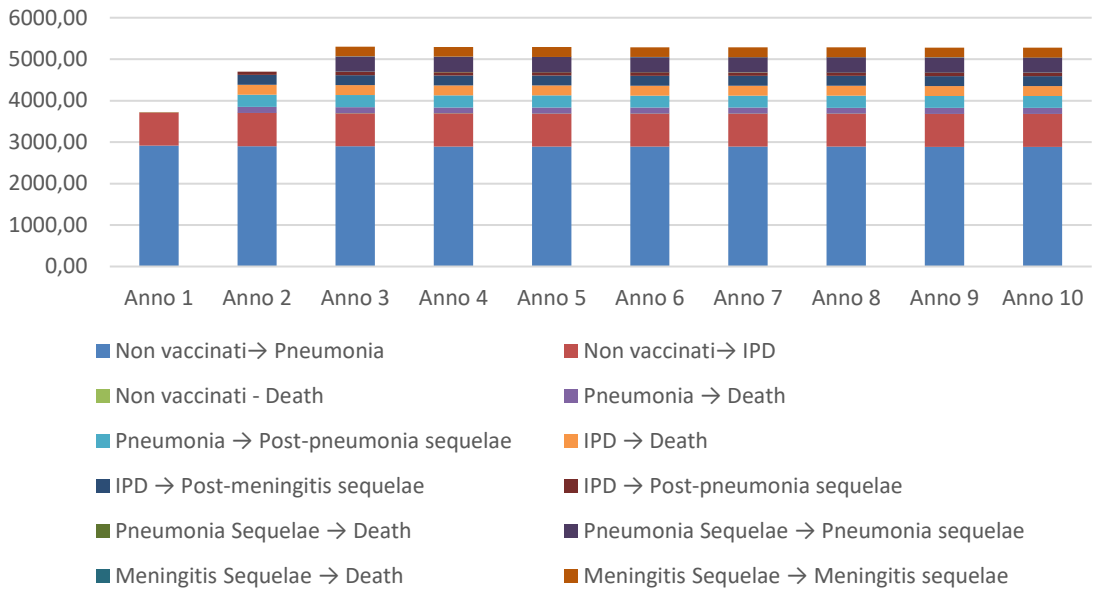
Per la stima dell'efficacia è stata assunta l'efficacia della vaccinazione con la sequenza di vaccini PPV23+PCV13 così come da raccomandazione del PNPV 2017-2019, riportata nel capitolo 3 e riassunta in Tabella 2.

### Numero di casi sviluppati

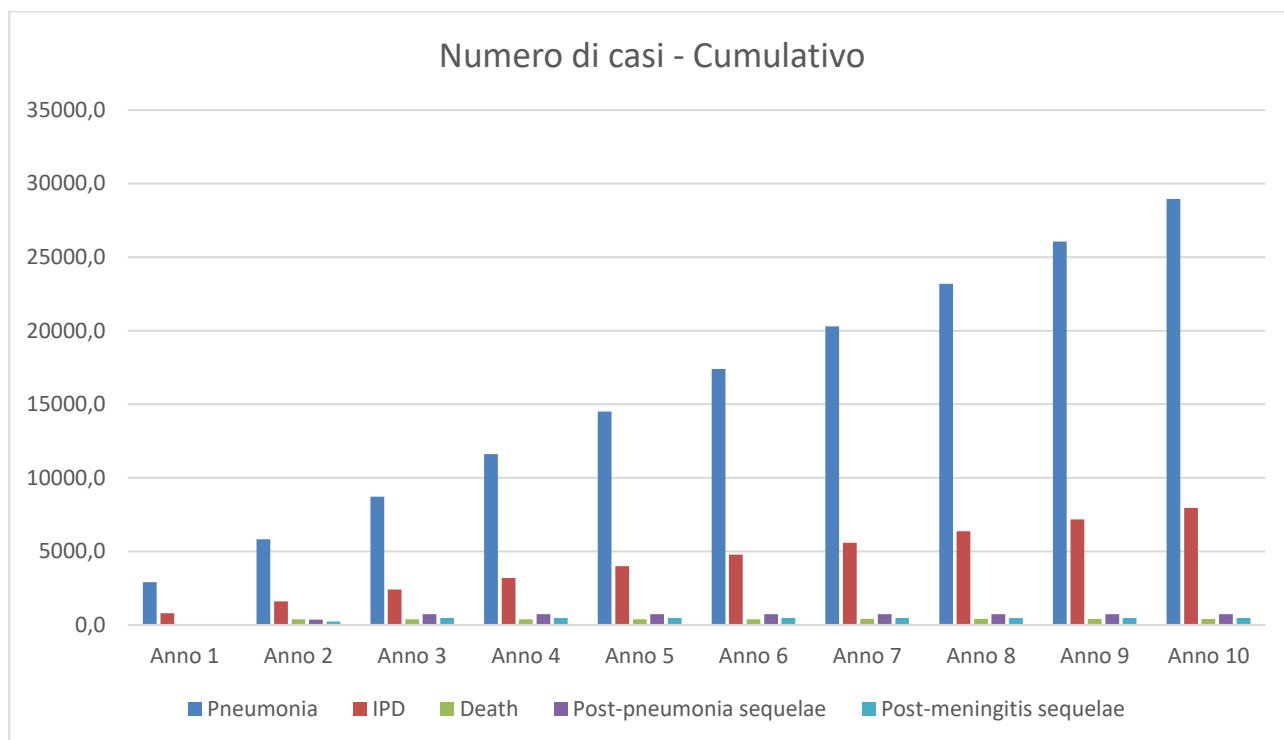
Sono qui riportati il numero di casi emersi dal modello di Markov applicati alla coorte di pazienti per singolo anno e cumulativo negli anni.

Numero di casi sviluppati per anno per transizione										
Popolazione di partenza	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8	Anno 9	Anno 10
729,584										
Popolazione Sana il primo anno	725862,39	724881,12	723890,96	723508,93	723122,05	722734,90	722347,46	721960,24	721573,22	721186,42
Non vaccinati → Pneumonia	2918,34	2903,45	2899,52	2895,56	2894,04	2892,49	2890,94	2889,39	2887,84	2886,29
Non vaccinati → IPD	802,54	798,45	797,37	796,28	795,86	795,43	795,01	794,58	794,16	793,73
Non vaccinati - Death	0,73	0,73	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72
Pneumonia → Death		145,92	145,17	144,98	144,78	144,70	144,62	144,55	144,47	144,39
Pneumonia → Post-pneumonia sequelae		291,83	290,34	289,95	289,56	289,40	289,25	289,09	288,94	288,78
IPD → Death		240,76	239,53	239,21	238,88	238,76	238,63	238,50	238,37	238,25
IPD → Post-meningitis sequelae		240,76	239,53	239,21	238,88	238,76	238,63	238,50	238,37	238,25
IPD → Post-pneumonia sequelae		80,25	79,84	79,74	79,63	79,59	79,54	79,50	79,46	79,42
Pneumonia Sequelae → Death			3,72	3,70	3,70	3,69	3,69	3,69	3,69	3,68
Pneumonia Sequelae → Pneumonia sequelae			368,37	366,49	365,99	365,49	365,30	365,10	364,91	364,71
Meningitis Sequelae → Death			2,41	2,40	2,39	2,39	2,39	2,39	2,39	2,38
Meningitis Sequelae → Meningitis sequelae			238,36	237,14	236,82	236,50	236,37	236,24	236,12	235,99

Numero di casi sviluppati per anno



Numero di casi sviluppati cumulativo per transizione	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8	Anno 9	Anno 10
Non vaccinati → Pneumonia	2918,336	5821,79	8721,31	11616,87	14510,91	17403,40	20294,34	23183,73	26071,57	28957,86
Non vaccinati → IPD	802,5424	1600,99	2398,36	3194,64	3990,50	4785,93	5580,94	6375,52	7169,68	7963,41
Non vaccinati - Death	0,729584	1,46	2,18	2,90	3,63	4,35	5,07	5,80	6,52	7,24
Pneumonia → Death		145,92	145,17	144,98	144,78	144,70	144,62	144,55	144,47	144,39
Pneumonia → Post-pneumonia sequelae		291,83	290,34	289,95	289,56	289,40	289,25	289,09	288,94	288,78
IPD → Death		240,76	239,53	239,21	238,88	238,76	238,63	238,50	238,37	238,25
IPD → Post-meningitis sequelae		240,76	239,53	239,21	238,88	238,76	238,63	238,50	238,37	238,25
IPD → Post-pneumonia sequelae		80,25	79,84	79,74	79,63	79,59	79,54	79,50	79,46	79,42
Pneumonia Sequelae → Death			3,72	3,70	3,70	3,69	3,69	3,69	3,69	3,68
Pneumonia Sequelae → Pneumonia sequelae			368,37	366,49	365,99	365,49	365,30	365,10	364,91	364,71
Meningitis Sequelae → Death			2,41	2,40	2,39	2,39	2,39	2,39	2,39	2,38
Meningitis Sequelae → Meningitis sequelae			238,36	237,14	236,82	236,50	236,37	236,24	236,12	235,99



Dal numero di casi sviluppati nella progressione della patologia derivati dal modello di Markov e dalle probabilità di transizione, sono stati calcolati i casi sviluppati nel caso di “No vaccinazione”, “Copertura Attuale” e “Copertura Target”. I dati di efficacia della vaccinazione e delle coperture sono riportati nella Tabella 2, la simulazione dei casi in Tabella 3.

Dati Efficacia e Copertura	Dato	Referenza
PCV13 efficacia contro la polmonite	87,5%	3
PCV13 efficacia contro la meningite da pneumococco	94%	3
PPV23 efficacia contro IPD	70%	3
<b>Efficacia Vaccinazione PCV13 + PPV23 contro polmonite</b>	87,5%	3
<b>Efficacia Vaccinazione PCV13 + PPV23 contro IPD</b>	70%	3
<b>No vaccinazione</b>	0%	
<b>Copertura vaccinale attuale</b>	20%	Assunzione
<b>Copertura vaccinale target</b>	75%	PNPV

Tabella 2 - Dati efficacia e Copertura

La simulazione del modello markoviano, sviluppata sulla popolazione vaccinata secondo i livelli di copertura del 20% assunti come *actual*, consente di evidenziare come l’efficacia della vaccinazione, in un arco temporale di 10 anni, possa ridurre di oltre 5000 casi il numero di NBPP (Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia), di più di 1000 i casi di IPD e di circa 100 i casi di Meningitis Sequelae e Pneumococcal Sequelae rispettivamente (Tab. 3).

Numero di casi sviluppati cumulativo - No vaccinazione										
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8	Anno 9	Anno 10
Pneumonia	2918	5822	8721	11617	14511	17403	20294	23184	26072	28958
IPD	803	1601	2398	3195	3991	4786	5581	6376	7170	7963
Post-pneumonia sequelae	0	372	739	736	735	734	734	734	733	733
Post-meningitis sequelae	0	241	478	476	476	475	475	475	474	474
Death	1	388	393	393	393	394	394	395	395	396
Numero di casi sviluppati cumulativo - Copertura vaccinale attuale (20%)										
Pneumonia	2408	4803	7195	9584	11972	14358	16743	19127	21509	23890
IPD	690	1377	2063	2747	3432	4116	4800	5483	6166	6849
Post-pneumonia sequelae	0	307	609	607	607	606	606	605	605	605
Post-meningitis sequelae	0	195	388	387	386	386	386	385	385	385
Death	1	334	338	338	338	339	339	340	340	341
Differenza casi sviluppati cumulativo - No vs Vaccinazione Copertura Attuale (20%)										
Pneumonia	511	1019	1526	2033	2539	3046	3552	4057	4563	5068
IPD	112	224	336	447	559	670	781	893	1004	1115
Post-pneumonia sequelae	0	65	129	129	129	129	128	128	128	128
Post-meningitis sequelae	0	45	90	90	89	89	89	89	89	89
Death	0	54	55	55	55	55	55	55	55	55
Numero di casi sviluppati cumulativo - Copertura vaccinale target (75%)										
Pneumonia	1003	2001	2998	3993	4988	5982	6976	7969	8962	9954
IPD	381	760	1139	1517	1895	2273	2651	3028	3406	3783
Post-pneumonia sequelae	0	128	254	253	253	252	252	252	252	252
Post-meningitis sequelae	0	71	141	141	140	140	140	140	140	140
Death	0	184	187	187	187	187	187	188	188	188
Differenza casi sviluppati cumulativo - No vs Vaccinazione Copertura Target (75%)										
Pneumonia	1915	3821	5723	7624	9523	11421	13318	15214	17109	19004
IPD	421	841	1259	1677	2095	2513	2930	3347	3764	4181
Post-pneumonia sequelae	0	244	485	483	482	482	482	481	481	481
Post-meningitis sequelae	0	170	337	336	335	335	335	335	335	334
Death	0	204	206	206	207	207	207	207	208	208

Tabella 2 Numero di casi sviluppati nei tre scenari di vaccinazione

Assumendo invece una copertura, pari alla copertura target del 75%, si nota una riduzione di circa 20000 casi il numero di NBPP (Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia), di più di 4000 i casi di IPD e di circa 480 e 330 i casi di Meningitis Sequelae e Pneumococcal Sequelae rispettivamente (Tab. 3).

### Budget Impact

I risultati dell'analisi economica sono stati riportati come differenza netta di costo tra gli scenari considerati (Copertura Attuale e Target) rispetto il caso base (no vaccinazione) in un arco temporale di 10 anni.

Nello scenario base, quindi in assenza di vaccinazione, il costo totale per la gestione delle complicanze da Pneumonia, IPD, Post-pneumonia sequelae e Post-meningitis sequelae supera i 62 milioni di euro in termini di costi diretti, ai quali si aggiungerebbero altri 20 milioni per perdita di produttività e 10 milioni per l'impatto fiscale che genererebbe. Il costo per il SSN e la società arriverebbe a quasi 93 milioni di euro in un arco temporale di 10 anni.

<i>Voci di costo</i>	<i>No vaccination (diretti)</i>	<i>No vaccination (indiretti Produttività)</i>	<i>No vaccination (indiretti Fiscal Impact)</i>	<i>Totale No vaccination</i>
<i>Vaccinazione 2 dosi</i>	- €			- €
<i>Pneumonia</i>	34.763.518,41 €	15.130.366,59 €	7.605.955,96 €	57.499.840,96 €
<i>IPD</i>	24.540.973,56 €	4.320.883,54 €	2.091.637,89 €	30.953.494,98 €
<i>Post-pneumonia sequelae</i>	978.197,81 €	397.672,71 €	192.503,99 €	1.568.374,51 €
<i>Post-meningitis sequelae</i>	1.843.451,47 €	953.028,27 €	124.561,40 €	2.921.041,14 €
<i>Death</i>	395,95	-	-	395,95
<b>Totale</b>	<b>62.126.141,25 €</b>	<b>20.801.951,10 €</b>	<b>10.014.659,24 €</b>	<b>92.942.751,59 €</b>

Tabella 3 – Costi No Vaccinazione

Ipotizzando invece uno scenario con il 20% di copertura, in questo caso si avrebbe un costo per i vaccini pari a circa 11 milioni di euro, ma un risparmio in termini di costi diretti e non diretti sanitari e sociali. In questo secondo scenario, infatti, il costo totale per la gestione delle complicanze da Pneumonia, IPD, Post-pneumonia sequelae e Post-meningitis sequelae sarebbe di circa 52 milioni di euro (circa 10 meno rispetto all'assenza di vaccinazione) ai quali si aggiungerebbero altri 4,5 milioni per perdita di produttività e 2 milioni per l'impatto fiscale che genererebbe. Il costo per il SSN e la società arriverebbe a quasi 88 milioni di euro in un arco temporale di 10 anni, con un risparmio di circa 5 milioni sul costo totale rispetto il caso base.

<i>Voci di costo</i>	<i>Vaccinazione Actual (diretti)</i>	<i>Vaccinazione Actual (indiretti Produttività)</i>	<i>Vaccinazione Actual (indiretti Fiscal Impact)</i>	<i>Totale Vaccinazione Actual</i>
<i>Vaccinazione 2 dosi</i>	11.104.268,48 €			11.104.268,48 €
<i>Pneumonia</i>	28.679.902,69 €	12.482.552,43 €	6.274.913,67 €	47.437.368,79 €
<i>IPD</i>	21.105.237,26 €	3.715.959,84 €	1.798.808,59 €	26.620.005,68 €
<i>Post-pneumonia sequelae</i>	807.013,20 €	328.079,98 €	158.815,79 €	1.293.908,97 €
<i>Post-meningitis sequelae</i>	1.496.882,59 €	773.858,96 €	101.143,86 €	2.371.885,41 €
<i>Death</i>	340,51	-		
<b>Totale</b>	<b>63.193.304,21 €</b>	<b>17.300.451,22 €</b>	<b>8.333.681,90 €</b>	<b>88.827.437,33 €</b>

Tabella 4 – Costi con Copertura Vaccinazione 20%

Il terzo scenario, con il 75% di copertura, avrebbe un costo per i vaccini pari a circa 41 milioni di euro, ma un risparmio in termini di costi diretti e non diretti sanitari e sociali ancora maggiore. In questo terzo scenario, infatti, il costo totale per la gestione delle complicanze da Pneumonia, IPD,

Post-pneumonia sequelae e Post-meningitis sequelae sarebbe di circa 24,5 milioni di euro (circa 38 meno rispetto all'assenza di vaccinazione) ai quali si aggiungerebbero altri 7 milioni per perdita di produttività e 3,8 milioni per l'impatto fiscale che genererebbe. Il costo per il SSN e la società arriverebbe a quasi 88 milioni di euro in un arco temporale di 10 anni, con un risparmio di circa 15 milioni sul costo totale rispetto il caso base.

<i>Voci di costo</i>	<i>Vaccinazione Target (diretti)</i>	<i>Vaccinazione Target (indiretti Produttività)</i>	<i>Vaccinazione Target (indiretti Fiscal Impact)</i>	<i>Totale Vaccinazione Target</i>
<i>Vaccinazione 2 dosi</i>	41.641.006,80 €			41.641.006,80 €
<i>Pneumonia</i>	11.949.959,45 €	5.201.063,51 €	2.614.547,36 €	19.765.570,33 €
<i>IPD</i>	11.656.962,44 €	2.052.419,68 €	993.528,00 €	14.702.910,12 €
<i>Post-pneumonia sequelae</i>	336.255,50 €	136.699,99 €	66.173,24 €	539.128,74 €
<i>Post-meningitis sequelae</i>	543.818,18 €	281.143,34 €	36.745,61 €	861.707,14 €
<i>Death</i>	188,07	-		188,07
<b>Totale</b>	<b>66.128.002,37 €</b>	<b>7.671.326,53 €</b>	<b>3.710.994,22 €</b>	<b>77.510.323,12 €</b>

*Tabella 5 - Costi con Copertura Vaccinazione 75%*

Il confronto tra i 3 scenari viene mostrato nelle tabelle 6 e 7.

	<b>No vaccinazione</b>	<b>Vaccinazione Attuale</b>	<b>Vaccinazione Target</b>
<i>Costi vaccino</i>	- €	11.104.268,48 €	41.641.006,80 €
<i>Costi diretti</i>	62.126.141,25 €	52.089.035,73 €	24.486.995,57 €
<i>Costi indiretti (Perdita Produttività)</i>	20.801.951,10 €	17.300.451,22 €	7.671.326,53 €
<i>Costi indiretti (Fiscal Impact)</i>	10.014.659,24 €	8.333.681,90 €	3.710.994,22 €
<i>Costi totali</i>	92.942.751,59 €	88.827.437,33 €	77.510.323,12 €

*Tabella 6 Confronto tra gli scenari di Budget Impact*

	<b>Attuale vs No vaccinazione</b>	<b>Target vs no vaccinazione</b>	<b>Target vs Attuale</b>
<i>Differenza costi vaccino</i>	-11.104.268,48 €	- 41.641.006,80 €	- 30.536.738,32 €
<i>Differenza costi diretti</i>	10.037.105,51 €	37.639.145,67 €	27.602.040,16 €
<i>Differenza costi indiretti (Produttività)</i>	3.501.499,89 €	13.130.624,58 €	9.629.124,69 €
<i>Differenza costi indiretti Fiscal Impact</i>	1.680.977,34 €	6.303.665,02 €	4.622.687,68 €
<i>Differenza costi totali</i>	4.115.314,26 €	15.432.428,47 €	11.317.114,21 €

*Tabella 7 Differenza Costi tra gli scenari di Budget Impact*

### **Calcolo del ROI**

Oltre il calcolo dell'impatto sul budget con diverse strategie vaccinali, nell'ottica di fornire uno strumento di semplice lettura per policy e decision makers infine è stato calcolato il ROI "Return of Investment".

Il ROI è un indicatore di efficienza nell'uso delle risorse a disposizione di una azienda per produrre utili mediante la sua attività caratteristica.

Lo spunto proviene da differenti studi che negli ultimi anni hanno valutato la vaccinazione più come investimento che come costo sociale. Un esempio ne è lo studio DOVE ROI (Decade of Vaccines Economics) finanziato dal Bill & Melinda Gates Foundation e riportato nel Methodology Report dell'Agosto 2019 in cui viene presentata una Analisi del ROI su diversi tipi di vaccinazioni.

Il DOVE sviluppa una analisi degli investimenti con 3 modelli: due stimano il beneficio economico della vaccinazione e uno i costi di un programma di immunizzazione nazionale. (Figura 2).

A differenza del DOVE, si è deciso di applicare una versione semplificata in cui per la stima del beneficio economico è stato utilizzato solo il Cost of Illness e utilizzando la stima dei costi indiretti e fiscali al posto del VSL (Value of Statistical Life).



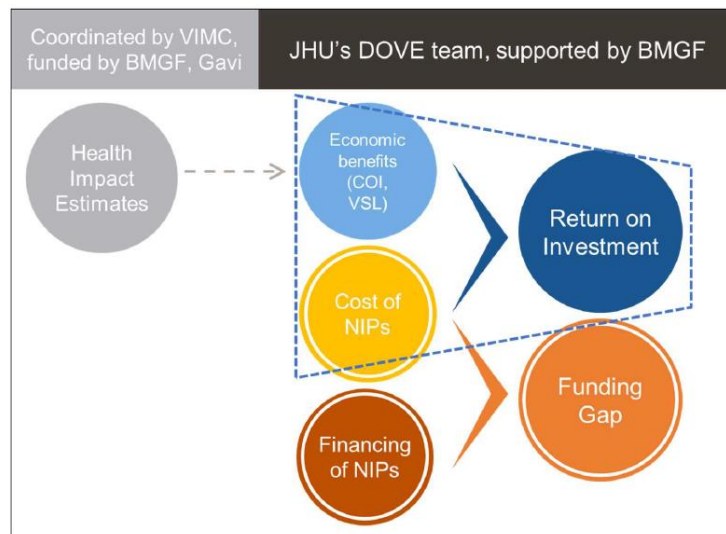


Figura 2 - Framework del modello DOVE

Ci sono diversi metodi per il calcolo del ROI in funzione della realtà specifica. In questo caso il ritorno dell'investimento è stato calcolato come:

$$ROI = \frac{Benefits - Costs}{Costs}$$

Dove i "Benefits" corrispondono alla riduzione dei costi diretti e indiretti, mentre i "Costs" sono i costi incrementali investiti nella vaccinazione. I risultati dell'analisi sono presentati in Tabella 8.

Il valore del ROI viene espresso in percentuale. Ad esempio, un ROI del 10% significa che per ogni 100 € investiti nell'attività operativa genera un rendimento annuo del 10%, ossia 10 € di reddito operativo.

	Vaccinazione vs No Vaccinazione (Solo Costi Diretti)	Vaccinazione vs No Vaccinazione (Costi Diretti + Fiscal Impact)	Vaccinazione vs No Vaccinazione (Costi Diretti + Perdita Produttività)	Vaccinazione vs No Vaccinazione (Costi Diretti + Perdita Produttività + Fiscal Impact)
<b>ROI</b>	<b>-10%</b>	<b>6%</b>	<b>22%</b>	<b>37%</b>
<b>Ritorno Economico per Euro investito</b>	<b>0,90 €</b>	<b>1,06 €</b>	<b>1,22 €</b>	<b>1,37 €</b>

Tabella 8 Calcolo del ROI

Dalla Tabella 8 emerge che il valore dell'investimento, se considerati solo i Costi Diretti Sanitari in termini di "Benefits", porterebbero ad un ROI negativo pari al -10% che potremmo tradurre con un ritorno di 0,90€ per Euro investito. Questo indicatore chiaramente non tiene conto del ritorno in termini di salute per la popolazione più esteso, come ad esempio il numero di morti ridotte che non sono state oggetto di una quantificazione monetaria.

Risulta interessante e immediato invece comprendere da questa analisi come l'estensione della valutazione di costi non solo sanitari diretti ma anche indiretti, diano una comprensione più ampia del valore economico dell'investimento in termini di economia pubblica.

In questo caso, infatti, considerando l'impatto della vaccinazione sui costi sanitari diretti e indiretti e sull'impatto del gettito fiscale si arriverebbe ad avere un indice del ROI fino al 37% con 1,37 Euro di ritorno economico a fronte di un euro speso.

### *Applicazione al caso della regione Abruzzo*

In questa applicazione sono stati utilizzati i dati real-world derivanti da uno studio di coorte retrospettivo, utilizzando il data warehouse della regione Abruzzo.

Caratteristiche dello studio:

- Sono stati identificati i soggetti che, nel periodo 2013-2017 Avevano avuto almeno un ricovero con una diagnosi (principale o secondaria) di polmonite: codici ICD-9-CM 480-487 (International Classification of Diseases, 9th revision - Clinical Modification da 480 a 487).
- Per questi soggetti sono stati stimati:
  - La frequenza totale di ricoveri per polmonite e di soggetti con almeno un ricovero con diagnosi di polmonite;
  - La lunghezza della degenza (LOS), Il costo medio della degenza e la probabilità di decesso a 365 gg.

Risultati principali:

- Durante il periodo di 5 anni sono stati identificati 27,136 soggetti ricoverati con un rapporto femmine/maschi di 0.81;

- I soggetti hanno avuto accesso alle strutture ospedaliere per il primo ricovero con una certa costanza ogni anno; infatti, dal 2013 al 2017 sono stati registrati in media 5,427 soggetti per anno senza differenze significative tra gli anni (tabella 9).

Anno	N	Sesso		Anni	
		Femmine	Maschi	Media(DS)	Mediana (IQR)
2013	5,752	2,572 (44.7)	3,180 (55.3)	63.4 (28.8)	75.0 (52.2-84.1)
2014	5,475	2,437 (44.5)	3,038 (55.5)	61.3 (30.0)	73.7 (44.4-84.1)
2015	5,354	2,372 (44.3)	2,982 (55.7)	64.5 (28.5)	76.0 (53.7-84.9)
2016	5,167	2,319 (44.9)	2,848 (55.1)	65.3 (28.2)	76.1 (56.5-85.3)
2017	5,388	2,453 (45.5)	2,935 (54.5)	66.9 (27.2)	77.2 (58.8-85.6)
<b>Totale</b>	<b>27,136</b>	<b>12,153 (44.8)</b>	<b>14,983 (55.2)</b>	<b>64.2 (28.6)</b>	<b>75.6 (53.3-84.8)</b>

Tabella 9 Caratteristiche della popolazione ricoverata per anno

Tale popolazione ha generato un totale di 33,653 ricoveri per polmonite, corrispondenti a 507.6 ricoveri per 100,000 anni persona. La frequenza di ricoveri è risultata più elevata nel primo anno nella settima, ottava e nona decade di età.

La lunghezza media della degenza (Los) (Tab.10) è stata pari a 15.2 giorni con una mediana di 9 giorni. Il costo medio della degenza osservato per diverse fasce di età evidenzia che nella fascia 7-10 anni si è avuto un costo medio di 1.998 euro mentre nei pazienti tra 50-59 il costo medio è stato di 5.377 euro.

Classe di età	Durata del ricovero		Costi	
	Media (DS)	Mediana (IQR)	Media (DS)	Mediana (IQR)
0 -1	13.3 (42.9)	5 (4-7)	2,125.8 (2,358.4)	1,902.2 (1,902.2-1,902.2)
2-6	13.6 (44.4)	5 (4-7)	1,998.9 (1,116.9)	1,902.2 (1,902.2-1,902.2)
7-10	37.8 (85.1)	6 (4-9)	1,998.3 (1,082.1)	1,902.2 (1,902.2-1,902.2)
11-15	33.0 (71.2)	7 (4-11)	2,800.5 (3,102.5)	1,902.2 (1,893.3-2,716.5)
16-19	52.0 (96.2)	7 (5-17)	3,223.8 (6,544.7)	1,902.2 (1,542.5-3,473.9)
20-29	43.7 (86.7)	8 (5-18)	4,075.0 (6,109.8)	2,474.4 (2,237.4-4,303.3)
30-39	19.1 (45.6)	8 (5-13)	4,302.6 (6,800.8)	3,209.4 (2,237.4-3,818.1)
40-49	20.1 (44.7)	9 (6-15)	5,139.2 (8,819.3)	3,473.9 (2,237.4-4,216.0)
50-59	15.3 (23.1)	10 (6-16)	5,376.9 (8,006.4)	3,473.9 (2,237.4-4,375.4)
60-69	15.4 (21.2)	10 (7-17)	5,015.0 (6,366.5)	3,473.9 (2,734.1-4,443.3)
70-79	14.3 (18.8)	10 (7-17)	4,352.3 (4,488.6)	3,473.9 (2,980.5-3,918.9)
80-89	12.6 (12.0)	10 (6-16)	3,921.1 (3,339.9)	3,473.9 (2,980.5-3,712.6)
≥90	10.8 (9.5)	9 (5-14)	3,500.6 (2,328.5)	3,473.9 (2,980.5-3,712.6)
<b>Totale</b>	<b>15.2 (30.7)</b>	<b>9 (6-15)</b>	<b>4,008.9 (4,830.6)</b>	<b>3,473.9 (2,237.4-3,712.6)</b>

Tabella 10 Durata della degenza e costi dei ricoveri ospedalieri

Analizzando i pazienti sopravvissuti ad un anno dal primo ricovero (Tab.11) si evince che 7,470 dei 27,136 (27.5%) soggetti sono deceduti entro 365 gg dal primo ricovero, con uno spiccato gradiente d'età, infatti, tra 0-1 anno sono quasi tutti sopravvissuti 99.3% mentre nei pazienti  $\geq 90$  anni il 55% è deceduto.

Classe di età	Si	No	Totale
0-1	1,193 (99.3)	9 (0.8)	1,202 (100.0)
2-6	1,895 (99.0)	19 (1.0)	1,914 (100.0)
7-10	353 (98.3)	6 (1.7)	359 (100.0)
11-15	251 (99.2)	2 (0.8)	253 (100.0)
16-19	133 (95.0)	7 (5.0)	140 (100.0)
20-29	431 (97.1)	13 (2.9)	444 (100.0)
30-39	695 (93.8)	46 (6.2)	741 (100.0)
40-49	1,134 (92.2)	96 (7.8)	1,230 (100.0)
50-59	1,482 (85.5)	252 (14.5)	1,734 (100.0)
60-69	2,383 (79.3)	623 (20.7)	3,006 (100.0)
70-79	3,943 (72.4)	1,502 (27.6)	5,445 (100.0)
80-89	4,582 (57.3)	3,422 (42.8)	8,004 (100.0)
$\geq 90$	1,191 (44.7)	1,473 (55.3)	2,664 (100.0)
<b>Totale</b>	<b>19,666 (72.5)</b>	<b>7,470 (27.5)</b>	<b>27,136 (100.0)</b>

Tabella 11 Numero di soggetti vivi dopo 365 giorni dal primo ricovero ospedaliero

#### Conclusioni:

- Tramite un'analisi epidemiologica condotta su questi dati è stato possibile osservare per la prima volta l'incidenza dei ricoveri per polmonite in un periodo di osservazione di 5 anni in una regione Italiana e quindi valutarne il burden.
- I limiti dello studio sono rappresentati dal fatto che non sono state fatte valutazioni per distinzioni di polmoniti acquisite in comunità (CAP), acquisite in ospedale (HAP) e associate ad assistenza sanitaria (HCAP) inoltre per quanto riguarda i costi e la durata del ricovero non è stata fatta una distinzione tra pazienti con complicanze e senza.

#### Budget Impact Abruzzo

I risultati dell'analisi economica, anche in questo caso, sono stati riportati come differenza netta di costo tra gli scenari considerati (Copertura Attuale e Target) rispetto il caso base (no vaccinazione) in un arco temporale di 10 anni.

Nello scenario base, quindi in assenza di vaccinazione, il costo totale per la gestione delle complicanze da Pneumonia, IPD, Post-pneumonia sequelae e Post-meningitis sequelae è circa 1,8 milioni di euro in termini di costi diretti, ai quali si aggiungerebbero altri 450 mila Euro per perdita di produttività e 217 mila euro per l'impatto fiscale che genererebbe. Il costo per il SSN e la società arriverebbe a quasi 2,5 milioni di euro in un arco temporale di 10 anni (Tabella 12).

<i>Voci di costo</i>	<i>No vaccination (diretti)</i>	<i>No vaccination (indiretti Produttività)</i>	<i>No vaccination (indiretti Fiscal Impact)</i>	<i>Totale No vaccination</i>
<i>Vaccinazione 2 dosi</i>	- €			- €
<i>Pneumonia</i>	1.223.938,32 €	328.199,66 €	164.984,25 €	1.717.122,23 €
<i>IPD</i>	532.329,41 €	93.726,25 €	45.370,67 €	671.426,33 €
<i>Post-pneumonia sequelae</i>	21.220,22 €	8.626,79 €	4.176,02 €	34.023,04 €
<i>Post-meningitis sequelae</i>	39.990,33 €	20.674,22 €	2.702,13 €	63.366,68 €
<i>Death</i>	8	-	-	8
<b>Totale</b>	<b>1.817.478,29 €</b>	<b>451.226,91 €</b>	<b>217.233,07 €</b>	<b>2.485.938,28 €</b>

*Tabella 12 – Costi No Vaccinazione*

Ipotizzando invece uno scenario con il 20% di copertura, in questo caso si avrebbe un costo per i vaccini pari a circa 240 mila euro, ma un risparmio in termini di costi diretti e non diretti sanitari e sociali. In questo secondo scenario, infatti, il costo totale per la gestione delle complicanze da Pneumonia, IPD, Post-pneumonia sequelae e Post-meningitis sequelae sarebbe di circa 1,5 milioni di euro ai quali si aggiungerebbero altri 375 mila euro per perdita di produttività e 180 mila euro per l'impatto fiscale che genererebbe. Il costo per il SSN e la società arriverebbe a quasi 2,3 milioni di euro in un arco temporale di 10 anni, con un risparmio di circa 150 mila euro sul costo totale rispetto il caso base (Tabella 13).

<i>Voci di costo</i>	<i>Vaccinazione Actual (diretti)</i>	<i>Vaccinazione Actual (indiretti Produttività)</i>	<i>Vaccinazione Actual (indiretti Fiscal Impact)</i>	<i>Totale Vaccinazione Actual</i>
<i>Vaccinazione 2 dosi</i>	240.843,97 €			240.843,97 €
<i>Pneumonia</i>	1.009.749,12 €	270.764,72 €	136.112,00 €	1.416.625,84 €
<i>IPD</i>	457.803,30 €	80.604,57 €	39.018,77 €	577.426,64 €
<i>Post-pneumonia sequelae</i>	17.506,69 €	7.117,10 €	3.445,22 €	28.069,00 €
<i>Post-meningitis sequelae</i>	32.472,15 €	16.787,46 €	2.194,13 €	51.453,75 €
<i>Death</i>	7	-		7
<b>Totale</b>	<b>1.758.375,22 €</b>	<b>375.273,86 €</b>	<b>180.770,13 €</b>	<b>2.314.419,21 €</b>

*Tabella 13 – Costi con Copertura Vaccinazione 20%*

Il terzo scenario, con il 75% di copertura, avrebbe un costo per i vaccini pari a circa 900 mila euro di euro, ma un risparmio in termini di costi diretti e non diretti sanitari e sociali ancora maggiore. In questo terzo scenario, infatti, il costo totale per la gestione delle complicanze da Pneumonia, IPD, Post-pneumonia sequelae e Post-meningitis sequelae sarebbe di circa 600 mila euro ai quali si

aggiungerebbero altri 160 mila euro per perdita di produttività e 80 mila euro per l'impatto fiscale che genererebbe. Il costo per il SSN e la società arriverebbe a quasi 1,8 milioni di euro in un arco temporale di 10 anni, con un risparmio di circa 600 mila euro sul costo totale rispetto il caso base (Tabella 14).

Voci di costo	Vaccinazione Target (diretti)	Vaccinazione Target (indiretti Produttività)	Vaccinazione Target (indiretti Fiscal Impact)	Totale Vaccinazione Target
Vaccinazione 2 dosi	903.164,90 €			903.164,90 €
Pneumonia	420.728,80 €	112.818,63 €	56.713,34 €	590.260,77 €
IPD	252.856,47 €	44.519,97 €	21.551,07 €	318.927,51 €
Post-pneumonia sequelae	7.294,45 €	2.965,46 €	1.435,51 €	11.695,42 €
Post-meningitis sequelae	11.797,15 €	6.098,89 €	797,13 €	18.693,17 €
Death	4	-		4
<b>Totale</b>	<b>1.595.841,77 €</b>	<b>166.402,95 €</b>	<b>80.497,04 €</b>	<b>1.842.741,77 €</b>

Tabella 14 - Costi con Copertura Vaccinazione 75%

Il confronto tra i 3 scenari viene mostrato nelle tabelle 15 e 16.

	No vaccinazione	Vaccinazione Attuale	Vaccinazione Target
Costi vaccino	- €	240.843,97 €	903.164,90 €
Costi diretti	1.817.478,29 €	1.517.531,25 €	692.676,87 €
Costi indiretti (Perdita Produttività)	451.226,91 €	375.273,86 €	166.402,95 €
Costi indiretti (Fiscal Impact)	217.233,07 €	180.770,13 €	80.497,04 €
Costi totali	2.485.938,28 €	2.314.419,21 €	1.842.741,77 €

Tabella 15 Confronto tra gli scenari di Budget Impact

	Attuale vs No vaccinazione	Target vs no vaccinazione	Target vs Attuale
Differenza costi vaccino	- 240.843,97 €	- 903.164,90 €	- 662.320,93 €
Differenza costi diretti	299.947,05 €	1.124.801,42 €	824.854,38 €
Differenza costi indiretti (Produttività)	75.953,06 €	284.823,96 €	208.870,90 €
Differenza costi indiretti Fiscal Impact	36.462,94 €	136.736,03 €	100.273,09 €
Differenza costi totali	171.519,07 €	643.196,51 €	471.677,44 €

Tabella 16 Differenza Costi tra gli scenari di Budget Impact

### Calcolo del ROI

Dalla Tabella 17 emerge che il valore dell'investimento, se considerati solo i Costi Diretti Sanitari in termini di "Benefits", porterebbero ad un ROI pari al 25% che potremmo tradurre con un ritorno di 1,25€ per Euro investito. Questo indicatore chiaramente non tiene conto del ritorno in termini di salute per la popolazione più esteso, come ad esempio il numero di morti ridotte che non sono state oggetto di una quantificazione monetaria.

	<i>Vaccinazione vs No Vaccinazione (Solo Costi Diretti)</i>	<i>Vaccinazione vs No Vaccinazione (Costi Diretti + Fiscal Impact)</i>	<i>Vaccinazione vs No Vaccinazione (Costi Diretti + Perdita Produttività)</i>	<i>Vaccinazione vs No Vaccinazione (Costi Diretti + Perdita Produttività + Fiscal Impact)</i>
<b>ROI</b>	<b>25%</b>	<b>40%</b>	<b>56%</b>	<b>71%</b>
<b>Ritorno Economico per Euro investito</b>	<b>1,25 €</b>	<b>1,40 €</b>	<b>1,56 €</b>	<b>1,71 €</b>

*Tabella 17 Calcolo del ROI*

L'estensione della valutazione di costi non solo sanitari diretti ma anche indiretti, danno una comprensione più ampia del valore economico dell'investimento in termini di economia pubblica. In questo caso, infatti, considerando l'impatto della vaccinazione sui costi sanitari diretti e indiretti e sull'impatto del gettito fiscale si arriverebbe ad avere un indice del ROI fino al 71% con 1,71 Euro di ritorno economico a fronte di un euro speso.

### Bibliografia

1. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices–budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-47.
2. Mennini et al. Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015; 2 (1): 43-52
3. Sara Boccacini, Angela Bechini, Miriam Levi, Emilia Tiscione, Roberto Gasparini & Paolo Bonanni. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9:3, 699-706, DOI: 10.4161/hv.23268



## Capitolo 6 - Conclusioni

La strategia di vaccinazione antipneumococcica negli adulti, alla luce dei risultati dell'analisi effettuata, a livello nazionale, sembrerebbe non rappresentare un investimento per il SSN da un punto di vista meramente economico se considerati solo i costi sanitari diretti. Una applicazione più ampia che include anche i costi indiretti in senso ampio, invece, fornisce un elemento di valutazione ulteriore e più completo ai fini del processo decisionale.

L'applicazione al modello di budget impact con dati real-world, come nel caso della regione Abruzzo, mostra dei risvolti pratici dell'attuazione di un piano vaccinale regionale mirato e specifico in cui sono usati dati reali di incidenza e costi; dall'analisi è emerso infatti come l'aggiornamento di dati epidemiologici (incidenza della patologia) ed economici (dato reale relativo alla degenza ospedaliera e relativi costi) abbiano portato un beneficio in termini di ROI rispetto al caso nazionale.

Un indicatore come il ROI, inoltre, potrebbe essere di ausilio per confrontare differenti strategie vaccinali presenti tra diverse regioni d'Italia o diversi livelli (regionale, nazionale o internazionale).

A tal fine è auspicabile che il maggior numero possibile di regioni, condividano sia database amministrativi che algoritmi di classificazione, al fine di valutare e confrontare diversi programmi sanitari e il loro impatto da un punto di vista epidemiologico, di esiti ed economico, così come gli effetti di iniziative sanitarie comuni o diverse.

Il modello ha alcuni limiti. Ad esempio: a) i tassi di copertura vaccinale applicati, anche se verosimili, sono assunti in quanto non disponibili; b) non è stato preso in considerazione il gap sierotipico tra i due vaccini; c) non è stato considerato l'effetto di serotype replacement, intesa come l'espansione di sierotipi non inclusi nel vaccino, come effetto della rimozione della circolazione della popolazione su cui ha agito il vaccino; d) non sono stati considerati gli extra costi sviluppati dalla popolazione a rischio e coorti di popolazioni ancora più anziane; e) i dati real-world sono stati utilizzati solo per alcune voci di spesa; f) il modello di Budget Impact non tiene conto del valore in termini di Outcome e Quality of Life di cui beneficerebbe la coorte analizzata. Inoltre un altro sviluppo del modello potrebbe prevedere una analisi di dettaglio, sia epidemiologica sia economica distinguendo le polmoniti acquisite in comunità (CAP) da quelle acquisite in ospedale (HAP) da quelle associate ad assistenza sanitaria (HCAP) e una distinzione tra pazienti con complicanze e senza con conseguente impatto economico.

Alla luce di queste limitazioni, gli effetti osservati da questa analisi sono da considerarsi conservativi.



## Ringraziamenti

I miei più sentiti ringraziamenti vanno a quanti hanno collaborato con me per arrivare a questo importante traguardo.

Per primi Lamberto Manzoli e Maria Flacco del Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Ferrara e dell'Agenzia Servizi Sanitari Regione Abruzzo che sono parte integrante del risultato di questa tesi.

Ringrazio tantissimo Pietro Ferrara per il continuo e proficuo scambio di idee e il supporto dato.

Ringrazio la mia azienda che mi lasciato prendere questo percorso.

Ma soprattutto un sentito ringraziamento dal profondo del mio cuore a Lorenzo, per avermi dato questa grande opportunità, per essere una preziosa fonte di ispirazione, per il valore della persona che è, sia umanamente sia professionalmente, e per tutto ciò che mi ha trasferito durante i nostri confronti.

Lascio un ultimo spazio per ringraziare chi mi è stato accanto, incondizionatamente, chi negli ultimi anni mi ha dato forza ed energia quando ero troppo stanco e chi ha creduto in questo percorso forse più di me. A mia madre. Ad Alessia.

Infine, ringrazio la mia perseveranza, per aver trovato il tempo anche quando il tempo non c'era, e per averci creduto fino alla fine.