

Budget impact analysis della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani in Italia

Francesco Saverio Mennini^{1,2}, Andrea Marcellusi^{1,3}, Patrizia Giannantoni³, Stefano Valente⁴, Alessandro Rinaldi⁴, Elisabetta Franco⁵

¹CEIS - Economic Evaluation and HTA (EEHTA), Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

²Department of Accounting and Finance at Kingston University, London - UK

³Department of Demography, University of Rome "La Sapienza", Rome - Italy

⁴Sanofi Pasteur MSD - Italy

⁵Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

Budget impact of pneumococcal vaccination in adults and elderly in Italy

Background: *Streptococcus pneumoniae* or pneumococcus, is responsible for severe invasive infections (IPD) in high risk groups and in the elderly. Moreover the pneumococcus is the most common cause of community acquired pneumonia (CAP) in adults. Two pneumococcal vaccines are currently available for adult population: 23-valent polysaccharide (PPV23) and 13-valent conjugate (PCV13). The aim of this study is the budget impact analysis of pneumococcal vaccination in adult and elderly populations in Italy from the perspective of the National Health System (NHS) at 1, 3 and 5 years of follow-up.

Methods: A Markov model was developed based on the cohort of the Italian population to describe pneumococcal disease in elderly (>65 years) and high risk adult (50-64 years) populations in correlation with their immunization status. Three vaccination strategy scenarios were considered; PPV23 alone, PCV13 alone or a combination of the two vaccines. The model considers costs of vaccination and other direct medical costs related to pneumococcal disease (non-bacteraemic pneumococcal pneumonia and pneumococcal meningitis). In the base case no difference in effectiveness of the two vaccines was considered. The NHS perspective and a simulated follow-up of 1, 3 and 5 years were adopted. A one-way and probabilistic sensitivity analysis was performed in order to evaluate the robustness of results.

Results: In the base case, considering the cohort of population vaccinated in 2012 and followed for 5 years, the model estimated a total direct cost of €96.3, €106.7 and €117.1 million for the Scenario 1 (PPV23 alone), Scenario 2 (50% PPV23 and 50% PCV13) and Scenario 3 (PCV13 alone), respectively. At 5 year follow-up, the incremental costs of using PCV13 alone in a static model are positive: €102 million in comparison with the use of PPV23 alone. One-way and probabilistic sensitivity analyses show that budget impact results are the most sensitive to vaccines costs.

Conclusions: In this study the same effectiveness was considered for both vaccines, a low (5%) vaccine coverage was applied and the serotype replacement effect was not evaluated. Given these conditions, from the NHS perspective, PPV23 alone is the preferred strategy.

Keywords: Vaccine, *Streptococcus pneumoniae*, Budget Impact

Introduzione

La malattia pneumococcica comprende una numerosa serie di infezioni determinate dallo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco). Lo pneumococco è la causa più comune

dell'otite media acuta del bambino. È inoltre responsabile di gravi infezioni invasive (*Invasive Pneumococcal Disease*, IPD) quali batteriemia, polmonite e meningite, caratterizzate dall'elevata letalità. Tra gli aspetti che rendono le infezioni invasive particolarmente temibili vi è la crescente diffusione in tutto il mondo della multi-antibiotico-resistenza che rende difficile la terapia di queste malattie invasive (1).

L'epidemiologia delle malattie da pneumococco è cambiata dopo l'introduzione dei programmi di vaccinazione pediatrica con il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente (PCV7), nei primi anni 2000. In tutte le fasce di età è stata osservata una notevole riduzione dell'incidenza delle IPD causate dai sierotipi contenuti nel PCV7, sebbene la presenza di IPD provocate da ceppi non coperti dal PCV7 desti preoccupazione. Il peso epidemiologico più alto si trova ora negli anziani (2, 3). Nell'Unione Europea, si stima che ogni anno

Accepted: January 23, 2015

Published online: March 13, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Marcellusi
CEIS - Economic Evaluation and HTA (EEHTA)
Faculty of Economics - University of Rome "Tor Vergata"
Via Columbia, 2
00133 Rome, Italy
andrea.marcellusi@uniroma2.it

circa 1,5 milioni di persone di età ≥ 65 anni sviluppino una IPD, di queste il 20-40% muore, nonostante cure mediche e terapie appropriate (4-6). Inoltre, *S. pneumoniae* è la causa più comune di polmonite e rappresenta il 30-50% delle polmoniti acquisite in comunità (CAP) negli adulti (7).

In Italia non esiste un sistema di sorveglianza epidemiologica capace di rilevare accuratamente il *burden of disease* di IPD e CAP, soprattutto nella popolazione adulta. Alcune stime riportano un'incidenza annuale di CAP dell'1,58/1000 nella popolazione adulta (tasso di letalità dell'11,2%) con un'incidenza di 4,8/1000 in soggetti >65 anni di età (letalità del 13,8%) (8).

In Italia, attualmente, a tutti i nuovi nati viene raccomandato il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) mentre per gli adulti sono disponibili due tipi di vaccino contro lo pneumococco: il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) e il PCV13. Il PPV23 fornisce ampia protezione contro le infezioni da pneumococco, offrendo una copertura contro l'80-90% circa dei sierotipi responsabili di IPD, tra cui la maggior parte dei ceppi antibiotico-resistenti e quelli associati a un aumento della mortalità (9, 10). Con riferimento al PCV13 non sono ancora disponibili dati in merito all'efficacia protettiva contro le IPD nei soggetti adulti di 50 anni di età e oltre.

Il presente studio ha come obiettivo quello di valutare l'impatto in termini di Budget Impact (BI) di differenti strategie vaccinali nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano. Nel primo scenario è stata considerata la spesa assorbita dalla popolazione adulta utilizzando solo il vaccino PPV23; nel secondo scenario una combinazione del vaccino PPV23 e PCV13 e nel terzo la spesa assorbita dalla popolazione adulta utilizzando solo PCV13.

Metodi

Per la stima dell'impatto economico della vaccinazione anti-pneumococcica in Italia è stato considerato un approccio modellistico che ha tenuto in considerazione le linee guida suggerite dall'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR) (11).

Popolazione target e follow-up dell'analisi

Dato che lo studio aveva come obiettivo quello di stimare l'impatto economico delle strategie vaccinali in Italia, si è deciso di sviluppare un modello di Markov basato sulla coorte di popolazione italiana. A questo scopo, per la strutturazione del modello, sono state seguite le recenti (2010) raccomandazioni evidenziate nello studio di Annemans (12) e la modellizzazione utilizzata in un recente articolo sviluppato nel contesto sanitario tedesco (13). 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 due sottogruppi di popolazione: gli anziani (età >65 anni) e gli adulti a rischio immunocompetenti (50-64 anni, con difficoltà respiratoria cronica, patologie cardiovascolari e diabetici). Rispetto al modello tedesco (3), la nostra struttura prevede un ulteriore stato di malattia. Infatti, dallo stato di ingresso della popolazione eleggibile alla vaccinazione (No malattia - box verde) è possibile muoversi

Vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti/anziani

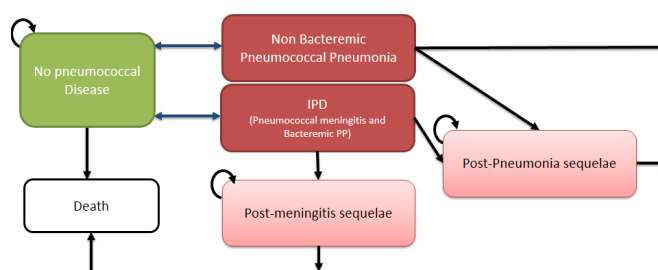


Fig. 1 - Struttura del modello di Markov (simulazione della storia di malattia) [Elaborazione degli autori su base opinione degli esperti]. IPD = *Invasive Pneumococcal Disease*.

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 trovavano nello stato di meningite, così come accadeva nel modello tedesco, può seguire una sequela post-meningite. Infine, da tutti gli stati era possibile morire per cause naturali o per rischio incrementato dalla malattia pneumococcica.

Il modello ha previsto la simulazione della popolazione per coorte in modo da prevedere la progressione della popolazione vaccinata il primo anno e la proiezione a 3 e 5 anni di follow-up (la popolazione decresceva solo per causa di morte naturale o associata a malattia). Per coerenza di metodo e approssimazione alla realtà si è considerato ogni anno un incremento della popolazione vaccinata considerando costante il tasso di vaccinazione (ogni anno una nuova coorte di popolazione entra nelle classi di età di interesse per raggiunto limite di età ed esce per mortalità). Il *lag* temporale delle simulazioni markoviane è stato di 1 anno.

I risultati dell'analisi di BI sono stati riportati come differenza netta di costo tra gli scenari considerati e il caso base (intera popolazione vaccinata con PPV23).

Popolazione di riferimento ed efficacia della vaccinazione

Il modello ha considerato la popolazione italiana residente al 1 gennaio 2012 e vaccinata nel corso dell'anno. Tutte le assunzioni riferite ai dati demografici, di efficacia e progressione naturale della malattia vengono riportate nella Tabella I. Una revisione della letteratura ha permesso di stimare l'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica con il PPV23 e le probabilità di transizione associate agli stati di malattia. I primi dati di efficacia clinica (*efficacy*) derivanti da *trials* clinici randomizzati e controllati sono stati ottenuti dalla conclusione dello studio CAPITA (*Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) presentati nel 2014 al IX ISPPD (*International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease*) (17) e, relativamente al periodo di follow-up considerato, l'efficacia dei due vaccini è paragonabile (18). Nel nostro modello, conseguentemente, si è deciso di assumere la pari efficacia dei due vaccini nel caso base. Tuttavia, nell'analisi di sensibilità a una via si è assunta una variazione dell'efficacia in favore del PCV13 del 2, 5 e 10%. Inoltre, si è

TABELLA I - Parametri demografici e di efficacia considerati nell'analisi

Dati demografici		Riferimento bibliografico	
Popolazione generale	59.394.207		(14)
Popolazione 65+	12.370.822		(14)
Popolazione 50-64	11.585.240		(14))
Coorte 65 (ANNO 2)	759.986		(14, 15)
Coorte 50-65 (ANNO 2)	898.980		(14, 15)
Coorte 65 (ANNO 3)	751.250		(14, 15)
Popolazione 50-65 (ANNO 3)	915.308		(14, 15)
Coorte 65 (ANNO 4)	761.621		(14, 15)
Popolazione 50-65 (ANNO 4)	944.064		(14, 15)
Coorte 65 (ANNO 5)	723.583		(14, 15)
Popolazione 50-65 (ANNO 5)	1.003.135		(14, 15)
Coorte 65 (ANNO 6)	714.059		(14, 15)
Popolazione 50-65 (ANNO 6)	990.305		(14, 15)
% popolazione 50-64 a rischio	30,00%		(16)
Copertura vaccinale		Riferimento bibliografico	
% popolazione 65+ vaccinati	5,00%		(19, 20)
% popolazione 50-64 vaccinati	2,00%		(19, 20)
Scenari di confronto		Riferimento bibliografico	
Scenario 1 (Caso base)	Vaccinati PPV23	100,00%	Assunzione
	Vaccinati PCV13	0,00%	Assunzione
Scenario 2	Vaccinati PPV23	50,00%	Assunzione
	Vaccinati PCV13	50,00%	Assunzione
Scenario 3	Vaccinati PPV23	0,00%	Assunzione
	Vaccinati PCV13	100,00%	Assunzione
Efficacia vaccino		Riferimento bibliografico	
EFFICACY (PCV13) → Pneumonia	39,00%	Assunzione pari efficacia PPV23	
EFFICACY (PPV23) → Pneumonia	39,00%		(21-32)
EFFICACY (PCV13) → IPD	74,00%	Assunzione pari efficacia PPV23	
EFFICACY (PPV23) → IPD	74,00%		(29)
Probabilità di transizione		Riferimento bibliografico	
Probabilità NON VACCINATI → Pneumonia	0,50%		(8, 33-38)
Probabilità NON VACCINATI → IPD	0,40%		
Probabilità Pneumonia → Death	5,00%		(6, 8, 38-42)
Probabilità Pneumonia → Post-pneumonia sequelae	10,00%		(40-42)
Probabilità IPD → Death	30,00%		(6, 39-43)
Probabilità IPD → Post-meningitis sequelae	30,00%		(43-45)
Probabilità IPD → Post-pneumonia sequelae	10,00%		(40-42)
Probabilità PNEUMONIA Sequelae → Death	1,00%		(40-42)
Probabilità PNEUMONIA Sequelae → Pneumonia sequelae	99,00%		(40-42)
Probabilità MENINGITIS Sequelae → Death	1,00%		(6, 39-45)
Probabilità MENINGITIS Sequelae → Meningitis sequelae	99,00%		(6, 39-45)

IPD = *Invasive Pneumococcal Disease*.

assunto che la percentuale dei vaccinati nel corso degli anni sia costante e identica a quanto riscontrato per il 2012 (19, 20). Nella Tabella I vengono riportati nel dettaglio i parametri e le fonti degli studi considerati per popolare il modello.

Stima dei costi della malattia e della vaccinazione

Coerentemente con la prospettiva dello studio (prospettiva SSN), sono stati considerati i soli costi diretti sanitari. In particolare, per il prezzo dei due vaccini è stato considerato il prezzo di cessione al SSN comprensivo degli sconti previsti per legge (46).

Per il costo della somministrazione è stato considerato quello già pubblicato in uno studio di costo-efficacia condotto nel contesto nazionale (34). 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 (in base al giudizio degli esperti) 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 II sono riassunti tutti i parametri di costo associati agli stati del modello markoviano.

Analisi di sensibilità

Data l'incertezza dei parametri utilizzati nel modello, sono state effettuate due tipologie di analisi di sensibilità: un'analisi di sensibilità deterministica a una via (*Deterministic Sensitivity Analysis*, DSA) e un'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA) (47, 48). La DSA prevede la variazione di un parametro per volta del modello con lo scopo di osservare la variabilità del risultato di BI a 5 anni all'aumentare o diminuire della variabile di interesse. Viceversa, nella PSA, ai principali parametri del modello vengono assegnate delle distribuzioni di probabilità (stimate in base alla fiducia che viene posta nel parametro di interesse). Queste vengono fatte variare tutte contemporaneamente ottenendo differenti simulazioni per ciascuna estrapolazione. Nella nostra analisi sono state effettuate 5000 simulazioni e sono stati calcolati la media degli incrementi di spesa e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Nella Tabella III vengono riassunti gli scenari considerati nella DSA e nella PSA.

Risultati

La simulazione del modello markoviano, sviluppata sulla popolazione vaccinata secondo i livelli di copertura del caso base, consente di evidenziare come l'efficacia della vaccinazione riduca di oltre 5000 casi il numero di NBPP (*Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia*), di più di 2500 i casi di IPD e di circa 3200 e 3300 i casi di *Meningitis Sequelae* e *Pneumococcal Sequelae* rispettivamente (Tab. IV).

Considerando la pari efficacia dei vaccini, così come definita nel caso base, si è stimato che lo scenario che prevede una vaccinazione al 100% con PCV13 determini un aumento di budget annuo di circa 20 milioni di euro vs la strategia solo PPV23 (Fig. 2), se consideriamo la sola coorte vaccinabile nel

2012. La vaccinazione con una combinazione dei due vaccini (50% PPV23 e 50% PCV13), invece, determina un aumento di budget annuo di circa 10 milioni di euro rispetto alla vaccinazione con 100% PPV23.

Attraverso la PSA il modello ha consentito di stimare che l'utilizzo del solo PCV13 (Scenario 3) comporterebbe una spesa media a 5 anni di oltre 102 milioni di euro (IC 95% €91,5-113,4 milioni) rispetto all'utilizzo del solo vaccino PPV23 (Scenario 1). Se invece si prevedesse una strategia in combinazione dei due vaccini (50% con PCV13 e 50% con PPV23), come da Scenario 2, la spesa rispetto al caso base sarebbe pari a €51,2 milioni (IC 95% €45,9-56,6 milioni) (vedi dettagli nella Tab. V).

Infine, la DSA (Fig. 3) ha mostrato come il modello ottenga risultati robusti anche al variare dei dati del prezzo. Nello specifico, il costo incrementale a 5 anni risulta massimo nel caso in cui aumenti del 10% il prezzo del vaccino PCV13 (€118 e 59 milioni in caso si decida per lo Scenario 3 o Scenario 2 rispettivamente) ed è minimo nel caso in cui il prezzo del vaccino PCV13 scenda del 10% (€86 e 43 milioni in caso si decida per lo Scenario 3 o Scenario 2 rispettivamente).

Discussione e conclusioni

La strategia da preferire, alla luce dei risultati dell'analisi effettuata, sembra essere quella rappresentata dall'adozione del solo PPV23. Questo risultato assume maggiore rilevanza considerando che: a) per il PCV13 è stata ipotizzata una parità di efficacia al PPV23 (nonostante per il vaccino coniugato non esistano dati dimostrati di efficacia protettiva contro le malattie pneumococciche dell'adulto); b) i tassi di copertura vaccinale applicati sono reali ma bassi (5%); c) non è stato preso in considerazione il gap sierotipico tra i due vaccini; d) non è stato considerato l'effetto di *serotype replacement* e l'effetto indiretto della vaccinazione pediatrica con PCV13 nella riduzione delle patologie da *S. pneumoniae* nella popolazione non vaccinata. Infatti, tanto i risultati del BI del caso base, che quelli evidenziati dall'analisi di sensibilità sembrano confermare tale approccio strategico. Questi elementi, inseriti nel modello, potrebbero aumentare il differenziale economico a favore della strategia con solo il vaccino PPV23.

Nello specifico è stato rilevato che, con riferimento al caso base, lo scenario che prevede una vaccinazione al 100% con PCV13 determina un aumento di budget annuo di circa 20 milioni di euro, se consideriamo la sola coorte vaccinabile nel 2012, e con un follow-up di 5 anni i costi incrementali salgono a circa 102 milioni di euro se consideriamo le coorti che entrano in ogni anno di calendario a vaccinazione.

Dall'analisi di sensibilità emerge, inoltre, che per ottenere un vantaggio consistente a seguito dell'utilizzo del solo PCV13 si dovrebbe dimostrare un'efficacia incrementale compresa tra il 5% e il 10% rispetto ai valori considerati nell'analisi, anche se il differenziale a favore del PPV23 sarebbe comunque intorno agli 86 milioni di euro. Qualora si volesse ottenere un pareggio di budget a 1, 3 o 5 anni, il vaccino coniugato dovrebbe dimostrare un'efficacia superiore rispetto al PPV23 di 5 volte, del 66% e del 23% rispettivamente.

La scelta della strategia vaccinale più efficiente è argomento di un ampio dibattito a livello internazionale. Negli USA l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP)



TABELLA II - Stima dei costi diretti sanitari associati agli stati markoviani

VACCINO (PCV13)	50% prezzo di fustella deivato	Costo €45,31
VACCINO (PPV23)	50% prezzo di fustella deivato	Costo €16,07
SOMMINISTRAZIONE	(32)	Costo €6,5
POLMONITE	Percentuale di ospedalizzazione 65%:	Costo medio ponderato €2.096
Ospedalizzata: 50% DRG 89 con CC €3.627,5; 50% DRG 90 senza CC €2.421,9. Media di costo €3.024,7		
Non ospedalizzata: Totale €332,62		
<ul style="list-style-type: none"> • MMG visita unica o prima in ambulatorio: €12,91 × 3 visite = €38,73 • Diagnostica: Rx torace (2 proiezioni) €30,99 × 2 = €61,98 • Laboratorio: VES €5,16, Emocromo completo €18,08, Formula leucocitaria €10,33, Colture cellulari espettorato €139.44, Elettroforesi proteine sieriche €25,82 • Terapia antibiotica: <ul style="list-style-type: none"> • 50% (Amoxicillina/Acido Clavulanico e Macrolide) × 2 al dì × 10 gg = 2 cfz → €7,9 × 2 = €15,8; Azitromicina €6,32 × 4 = €25,28 • 50% Fluorochinolonico (25% Ciprofloxacina 500 mg × 2 al dì × 10 gg: €6,79 × 4 = €27,16; 25% Levofloxacina 500 mg × 2 al dì × 10 gg: €6,27 × 4 = €25,08) 		
IPD (Invasive Pneumococcal Disease)	2% Meningite - DRG 20: Costo €5.875,5	Costo medio ponderato €3.082
	98% Polmonite DRG 89 e 90: Costo €3.024,7	
SEQUELAE POST POLMONITE	Percentuale di ospedalizzazione 36%	Costo medio ponderato €1.324
Da IPD: DRG 89 e 90: Costo Totale €3.024,7		
Da polmonite non ospedalizzata: Costo Totale €367,17		
<ul style="list-style-type: none"> • MMG visita unica o prima in ambulatorio: €12,91 × 3 visite = €38,73 • Visita pneumologica: €20,66 × 2 visite/anno = €41,32 • Diagnostica: Rx torace (2 proiezioni): €30,99; Spirometria con determinazione consumo ossigeno €20,66 • Laboratorio: VES €5,16, Emocromo completo €18,08, Formula leucocitaria €10,33, Colture cellulari espettorato €139.44, Elettroforesi proteine sieriche €25,82 • Terapia antibiotica: <ul style="list-style-type: none"> • 50% (Amoxicillina/Acido Clavulanico e Macrolide) × 2 al dì × 10 gg = 2 cfz → €7,9 × 2 = €15,8; Azitromicina €6,32 × 4 = €25,28 • 50% Fluorochinolonico (25% Ciprofloxacina 500 mg × 2 al dì × 10 gg: €6,79 × 4 = €27,16; 25% Levofloxacina 500 mg × 2 al dì × 10 gg: €6,27 × 4 = €25,08) • Terapia broncodilatatore: Salbutamolo 800 µg al dì × 14 gg = 1 flacone = €3,14 		
SEQUELAE POST-MENINGITE	Percentuale di ospedalizzazione 65%	Costo medio ponderato €3.892
Ospedalizzate: DRG 20 Costo Totale €5.876		
Non ospedalizzate: Costo Totale €125,19		
MMG visita unica o prima in ambulatorio: €12,91 × 3 visite = €38,73		
<i>Sequela neurologica (79%)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Visita specialistica neurologica: €20,66 × 2 visite/anno = €41,32 • Esame strumentale: Elettroencefalogramma €51,65 • Trattamento farmacologico: non considerato 		
<i>Sequela uditiva (21%)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Visita specialistica: ORL €29,66 × 2 visite/anno = €41,32 • Esame strumentale: Esame audiometrico tonale €20,66 • Trattamento farmacologico, impianto uditivo, impianto cocleare: non considerati 		

Fonti: % ospedalizzazione: Expert Opinion Prof.ssa E. Franco Policlinico Tor Vergata; Trattamento Antibiotico: linea guida AGENAS/GOLD; Costi DRG: tariffe di Rimborso Nazionale; Costi Farmaci: Informatore Farmaceutico Elsevier. MMG = medico di medicina generale.

TABELLA III - Scenari considerati per l'analisi di sensibilità

Parametro di variazione - DSA				
Variazione parametri di efficacia PCV13	+2% vs PPV23 Pneumonia			
	+5% vs PPV23 Pneumonia			
	+10% vs PPV23 Pneumonia			
	+2% vs PPV23 IPD			
	+5% vs PPV23 IPD			
	+10% vs PPV23 IPD			
Variazione costo dei vaccini	+10% PPV23			
	-10% PPV23			
	+10% PCV13			
	-10% PCV13			
Parametro di variazione - PSA				
Dati di efficacia ed epidemiologici	Caso base	IC 95%		Distribuzione
		Min	Max	
% popolazione 50-64 a rischio	0,30	0,28	0,32	BETA
Probabilità NON VACCINATI → Pneumonia	0,00	0,00	0,00	BETA
Probabilità NON VACCINATI → IPD	0,00	0,00	0,00	BETA
EFFICACY (PCV13) → Pneumonia	0,39	0,37	0,41	BETA
EFFICACY (PCV13) → IPD	0,74	0,70	0,78	BETA
EFFICACY (PPV23) → Pneumonia	0,39	0,37	0,41	BETA
EFFICACY (PPV23) → IPD	0,74	0,70	0,78	BETA
Probabilità Pneumonia → Death	0,05	0,05	0,05	BETA
Probabilità Pneumonia → Post-Pneumonia sequelae	0,10	0,09	0,11	BETA
Probabilità IPD → Death	0,30	0,28	0,32	BETA
Probabilità IPD → Post-meningitis sequelae	0,30	0,28	0,32	BETA
Probabilità IPD → Post-Pneumonia sequelae	0,10	0,09	0,11	BETA
Probabilità PNEUMONIA Sequelae → Death	0,01	0,01	0,01	BETA
Probabilità PNEUMONIA Sequelae → Pneum_Sequ	0,99	0,93	1,05	BETA
Probabilità MENINGITIS Sequelae → Death	0,01	0,01	0,01	BETA
Probabilità MENINGITIS Sequelae → Mening_Seq	0,99	0,93	1,05	BETA
Prezzo Vaccino (PCV13)	€45,3	€42,6	€48,0	GAMMA
Prezzo Vaccino (PPV23)	€16,1	€15,1	€17,0	GAMMA
Costo Somministrazione	€6,5	€6,1	€6,9	GAMMA
Costo Pneumonia	€2.095,9	€332,6	€3.024,7	GAMMA
Costo IPD	€3.081,7	€3.024,7	€5.875,5	GAMMA
Costo Pneum_Seq	€1.323,9	€367,2	€3.024,7	GAMMA
Costo IPD_MenSeq	€3.891,7	€125,2	€5.875,5	GAMMA

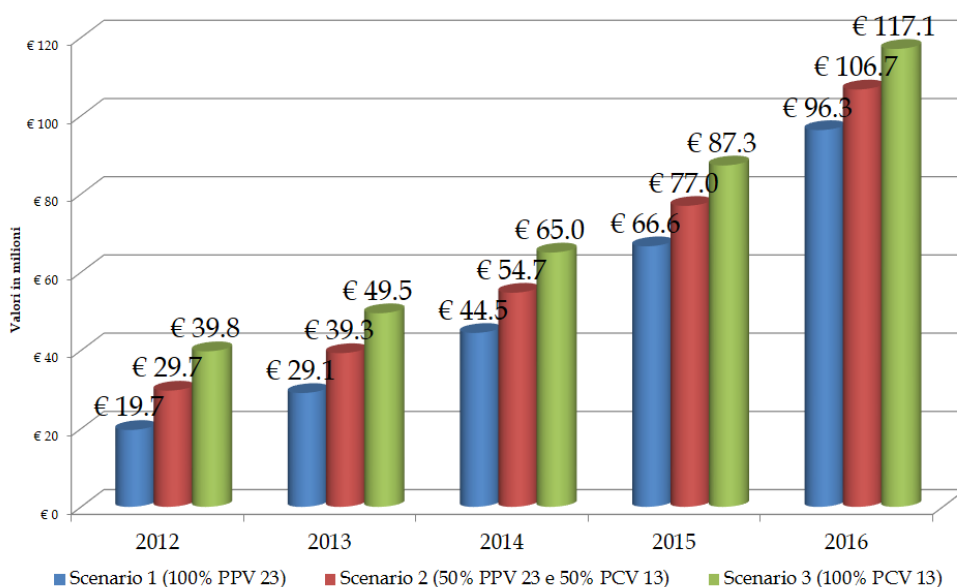
DSA = *Deterministic Sensitivity Analysis*; IPD = *Invasive Pneumococcal Disease*; PSA = *Probabilistic Sensitivity Analysis*.



TABELLA IV - Impatto della vaccinazione anti-pneumococcica sulla popolazione

	2012	2013	2014	2015	2016
Popolazione vaccinata	688.053	697.611	702.980	706.940	709.758
Eventi cumulati se non vaccinati					
NBPP	2.752	5.489	8.173	10.767	13.261
IPD	757	1.510	2.248	2.961	3.647
Meningitis Sequelae	-	470	1.400	2.776	4.580
Pneumococcal Sequelae	-	726	2.163	4.289	7.078
Eventi cumulati se vaccinati					
NBPP	1.679	3.357	5.002	6.595	8.131
IPD	197	393	586	773	953
Meningitis Sequelae	-	122	364	723	1.194
Pneumococcal Sequelae	-	388	1.158	2.297	3.793
Eventi evitati cumulati grazie alla vaccinazione					
NBPP	1.073	2.133	3.171	4.171	5.131
IPD	560	1.116	1.661	2.188	2.694
Meningitis Sequelae	-	347	1.035	2.053	3.386
Pneumococcal Sequelae	-	338	1.006	1.992	3.286

IPD = *Invasive Pneumococcal Disease*; NBPP = *Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia*.

**Fig. 2** - Risultati di Budget Impact per scenario di analisi e anno.

non ha modificato la raccomandazione di utilizzare negli adulti/anziani solo il PPV23 in attesa di dati di efficacia clinica per il vaccino coniugato, considerando che attualmente il 25% delle IPD dell'adulto è causato da 11 sierotipi contenuti solo nel PPV23 e non nel PCV13. Inoltre, se fosse confermato anche per il PCV13 l'effetto indiretto del vaccino PCV7 usato nei bambini nel ridurre nella popolazione generale i casi di malattia pneumococcica causata dai ceppi contenuti nel vaccino, il vantaggio di vaccinare gli adulti/anziani con il PCV13 sarebbe ulteriormente ridimensionato (49). Anche

in Europa, il report dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ha evidenziato il fenomeno del rimpiazzo sierotipico in seguito all'ampio uso pediatrico di PCV7 e la stessa pressione epidemiologica potrebbe derivare dall'ampio uso del PCV13, rendendo il vaccino meno efficace (50). In Germania lo *Standing Committee on Vaccination* (*Ständige Impfkommission*, STIKO) non ritiene ci sia sufficiente evidenza per modificare l'attuale raccomandazione sulla vaccinazione anti-pneumococcica per gli ultrasessantenni (51).

TABELLA V - Impatto della vaccinazione sulla popolazione (numero di eventi cumulati)

Incremento di costo per anno Popolazione Dinamica								
	2012		2014		2016		TOTALE 5 anni	
Costi incrementali Scenario 1 vs Scenario 3	€20.118.235		€20.546.957		€20.745.654		€102.500.844	
IC 95% (MIN - MAX)	€17.522.893	-€22.713.576	€17.867.784	-€23.226.131	€17.999.792	-€23.491.517	€91.550.033	-€113.451.656
Costi incrementali Scenario 2 vs Scenario 3	€10.054.603		€10.271.247		€10.369.543		€51.242.334	
IC 95% (MIN - MAX)	€8.622.714	-€11.486.491	€8.807.452	-€11.735.041	€8.873.525	-€11.865.560	€45.852.543	-€56.632.125

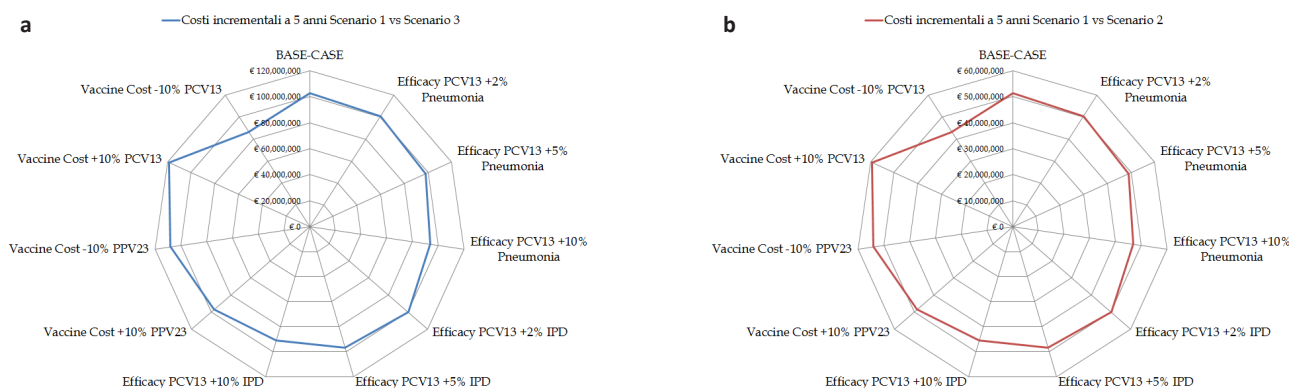


Fig. 3 - Grafico Radar *Deterministic Sensitivity Analysis* (DSA): costi incrementali a 5 anni vs caso-base. **a)** Costi Scenario 1 (PPV23) vs Costi Scenario 3 (PCV13); **b)** Costi Scenario 1 (PPV23) vs Costi Scenario 2 (50% PCV13 50% PPV23).

Particolare attenzione è stata rivolta ai soggetti a rischio e a ottobre 2012 l'ACIP ha prodotto la raccomandazione di somministrare una dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 ad almeno 8 settimane solo agli adulti con immunocompromissione, con rivaccinazione con PPV23 a 5 anni (52). Questa impostazione sembra predominare nelle varie indicazioni nazionali anche se il *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) inglese consiglia l'uso del PCV13 solo nei soggetti immunocompromessi per patologie severe, mentre in tutti gli altri casi ne sconsiglia l'uso e raccomanda il PPV23 dai 2 anni ai 65 anni di età nei soggetti a rischio per patologie croniche sottostanti e per tutti i soggetti al di sopra di 65 anni di età (53).

In conclusione, vista l'elevata incertezza relativa ai parametri di efficacia comparativa delle due vaccinazioni, il modello stima un notevole onere economico per il SSN che deve essere ulteriormente indagato nel momento in cui escano nuove evidenze cliniche. A oggi, l'impatto di budget consiglierebbe un maggiore vantaggio nell'utilizzo del PPV23 rispetto al PCV13.

Disclosure

Financial support: This research was made possible by an unrestricted grant from Sanofi Pasteur MSD Italia to the Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata".

Conflict of interest: S. Valente and A. Rinaldi are employees of Sanofi Pasteur MSD Italia, respectively Medical Affair Manager and Health Technology & Outcomes Research. E. Franco, F.S. Mennini and A. Marcellusi are scientific consultants of all vaccine manufacturers in Italy, without payment of honoraria or fees.

Bibliografia

1. Anonymous. Pneumococcal vaccines, WHO position paper – 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87:129-44.
2. Anonymous. Changing epidemiology of pneumococcal serotypes after introduction of conjugate vaccine: July 2010 report. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85:434-6.
3. CDC 2010. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2009. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu09.pdf>.
4. Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30:189-209.
5. Prato R, Tafuri S, Fortunato F, Martinelli D. Why it is still important that countries know the burden of pneumococcal disease. *Hum Vaccin.* 2010;6:918-21.
6. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(5):e1000081.



7. WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:373-84.
8. Giorgi Rossi P, Agabiti N, Faustini A, et al. The burden of hospitalised pneumonia in Lazio, Italy, 1997-1999. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:528-36.
9. Imohl M, Reinert RR, van der Linden M. Adult invasive pneumococcal disease between 2003 and 2006 in North-Rhine Westphalia, Germany: serotype distribution before recommendation for general pneumococcal conjugate vaccination for children <2 years of age. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1008-12.
10. Wagner C, Popp W, Posch M, et al. Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study. *Gerontology.* 2003;49:246-50.
11. 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.
12. Annemans L. Progress in vaccines, progress in health economics. *Vaccine.* 2010;28(Suppl 6):G1-2.
13. Jiang Y, Gauthier A, Annemans L, et al. A public health and budget impact analysis of vaccinating at-risk adults and the elderly against pneumococcal diseases in Germany. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12(5):631-43.
14. ISTAT. Popolazione residente al 1 Gennaio 2012 – Italia. <http://demo.istat.it/pop2011/index.html> (last access December 2013).
15. ISTAT. Tavole di mortalità della popolazione italiana. ISTAT 2009-Italia. <http://demo.istat.it/unitav2012/index.html?lingua=ita>. (last access December 2013).
16. Ruggeri M, Pasqua A, Cricelli I. Prevalenza delle patologie croniche per le quali è raccomandata la vaccinazione nella popolazione assistita dai medici di medicina generale in Italia (in press). <http://www.healthsearch.it/>
17. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, et al. Community acquired pneumonia immunisation trial in adults (CAPITA). Presented at ISPPD-9/pneumonia 2014 Mar 9-13;3:1-286
18. Fedson DS. Preventing non bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults: Historical background and considerations for choosing between PCV13 and PPV23. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:1322-30.
19. Germinario C, Tafuri S, Vece AM, Prato R. Strategie per l'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica 23-valente nelle regioni italiane. *Ig Sanità Pubbl.* 2010;66:659-70.
20. Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, 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;3:e8-15.
21. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med.* 1999;159:2437-42.
22. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2006; 2:1093-101.
23. Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2007;167: 1938-43.
24. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine.* 2009;27:1504-10.
25. Dominguez A, Izquierdo C, Salleras L, et al.; Working Group for the Study of Prevention of CAP in the Elderly. Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly. *Eur Respir J.* 2010;36:608-14.
26. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006;61:189-95.
27. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c1004.
28. Walters JA, Smith S, Poole P, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;11:CD001390.
29. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD000422.
30. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al. EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:860-8.
31. Dominguez A, Izquierdo C, Salleras L, et al. Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly. *Eur Respir J.* 2010;36:608-14.
32. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine.* 2012;30:4435-44.
33. Icardi G, Sticchi L, Bagnasco A, et al. Pneumococcal vaccination in adults: rationale, state of the art and perspectives. *J Prev Med Hyg.* 2012;53:78-84.
34. 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.
35. Welte T, Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30:127-35.
36. Weycker D, Sato R, Strutton D, et al. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥50 years. *Vaccine.* 2012;30:5437-44.
37. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax.* 2009; 64:1062-9.
38. Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:531-40.
39. CDC. Pink Book. Pneumococcal diseases. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf>.
40. Muller ML. Pneumococcal Bacteremia. <http://emedicine.medscape.com/article/967600-overview>.
41. Lin SH, Lai CC, Tan CK, et al. Outcomes of hospitalized patients with bacteraemic and non-bacteraemic community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Epidemiol Infect.* 2010;26:1-10.
42. Saldías PF, Viviani GP, Pulgar BD, et al. Prognostic factors and mortality in immunocompetent adult patients hospitalized with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Rev Med Chil.* 2009;137:1545-52.
43. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine.* 2009;27:2394-401.
44. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2010;61(2):114-24.
45. Des Portes V. Long-term follow-up of bacterial meningitis - sequels in children and adults; incidence, type, and assessment issues. *Med Mal Infect.* 2009;39:572-80.

46. D.L. 8 luglio 1974, n. 264 – decreto convertito nella legge 17 agosto 1974, n. 386.
47. Briggs A, Claxton K, Sculpher M (eds). Modeling methods for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press, 2006.
48. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. (Ed. it. a cura di Mennini FS, Cicchetti A, Fattore G, Russo P). Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari. Terza ed. Roma: Il pensiero scientifico editore, 2010.
49. CDC. Licensure of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Aged 50 Years and Older. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:394-5. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6121a3.htm?s_cid=mm6121a3_e.
50. ECDC. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe, 2010. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-pneumococcal-disease-surveillance-2010.pdf>.
51. STIKO vaccine recommendation. Epidem Bull. July 2012; n. 30 http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/STIKO_Recommendations_2012_en.pdf?__blob=publicationFile.
52. CDC. Use of PCV13 and PPSV23 Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:816-9.
53. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (2013). JCVI statement on the wider use of pneumococcal conjugate vaccines in the UK. <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-on-the-wider-use-of-pneumococcal-conjugate-vaccines>.

