

Valutazione farmacoeconomica dei programmi di vaccinazione influenzale nella popolazione anziana italiana

Sergio Iannazzo ⁽¹⁾, Viola Sacchi ⁽¹⁾



ABSTRACT

Background: influenza infection is an important cause of morbidity and mortality in the elderly population, especially in the presence of underlying disease. Vaccination has proven effective in the reduction of influenza-like illness (ILI) cases and influenza-related hospitalizations, drug consumption, primary care consultations and death. The aim of this study is to assess the economic impact in Italy of different prophylactic strategies (vaccination with a standard vaccine, with the innovative MF59[®] adjuvated vaccine and no vaccination) comparing their costs and outcomes in the elderly population.

Methods: a pharmacoeconomic simulation model to estimate costs and consequences of influenza with the three intervention strategies has been developed. Health economics and demographic data are taken from specific Italian sources, and vaccine effectiveness data are taken from published literature. Direct sanitary costs are considered according to current prices and tariffs.

Results: it was estimated that 9,800,000 of the about 12,000,000 people with at least 65 years currently resident in Italy can be considered at high risk for influenza complications because of underlying chronic diseases. Absence of vaccination could lead to more than 2 millions of ILI cases, and 30,000 related deaths. The reduction of cases attainable with the implementation of a vaccination program would lead to an estimated 1.5 million cases with a standard vaccine, and to 1.3 million with a strategy based on the MF59[®] adjuvated vaccine. The standard vaccination strategy could produce a moderate total cost increase of about € 45,000,000 (+4.3%), whereas the use of the adjuvated vaccine would lead to an estimated saving of about € 80,000,000 (-7.9%), both compared to the null option. Cost savings are mainly related to hospital admissions avoided with the use of vaccines. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the standard vaccine versus no vaccination strategy is of € 85.68 for each ILI episode avoided, and of € 4,411.42 for death avoided. The strategy based on the MF59[®] adjuvated vaccine dominates the other two options.

Conclusions: vaccination with the MF59[®] adjuvated vaccine (Fluad[®]) results more effective and cost saving when compared with the standard vaccination or the no vaccination, thus representing the strategy of choice for the elderly population. Moreover, the standard vaccine proved to be largely cost effective with respect to the null option.

Keywords: anti-influenza vaccination, MF59[®] adjuvated vaccine, influenza-like illness (ILI)
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(2): 59-72

INTRODUZIONE

L'influenza è un'infezione virale acuta a carico delle vie respiratorie, caratterizzata dal ripetersi di epidemie e pandemie favorite dall'elevato tasso di mutazione del virus responsabile, che porta a eludere la risposta immune dell'ospite dovuta a precedenti infezioni. Per l'entità del suo impatto sociale essa costituisce un serio problema sanitario pubblico a livello mondiale: l'influenza è infatti una delle maggiori cause di morbilità, ospedalizzazioni e mortalità, in particolare nella popolazione anziana, la quale presenta un aumentato rischio di complicanze a causa del naturale declino delle difese immunitarie [1-3]. Nelle persone con più

di 65 anni il numero di ricoveri causati dall'influenza è infatti 5-7 volte maggiore che nella popolazione più giovane e l'80-90% dei decessi legati a episodi d'influenza si verificano tra gli individui in questa fascia d'età [4]. Per questa ragione la popolazione anziana rappresenta uno dei principali target delle campagne annuali di vaccinazione influenzale. L'utilità della vaccinazione di routine in tale gruppo di pazienti è supportata da evidenze cliniche ed economiche [5-7]. Secondo diversi studi internazionali, la vaccinazione è efficace nel ridurre i casi sintomatici di *influenza-like illness* (ILI), la mortalità e i ricoveri ospedalieri per complicanze legate all'influenza [7-9].

⁽¹⁾AdRes Health
Economics & Outcomes
Research, Torino

Corresponding author
Viola Sacchi
v.sacchi@adreshe.com

Il vaccino con adiuvante MF59® (Fluad®) è autorizzato in alcuni paesi europei sin dal 1997 per la vaccinazione della popolazione anziana. L'adiuvante MF59® è un'emulsione olio/acqua a base di squalene, un naturale metabolita di sintesi del colesterolo, completamente metabolizzabile, che si trova anche all'interno delle membrane cellulari. Secondo i risultati di diversi trial clinici questo vaccino ha dimostrato una superiorità immunologica significativa, inducendo una risposta anticorpale di entità maggiore, rispetto a quella determinata dai vaccini tradizionali nella popolazione anziana, in particolare nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio in quanto affetti da patologie croniche o cronico-degenerative (patologie vascolari, respiratorie o metaboliche) [10,11]. Il vaccino adiuvato con MF59® sembra inoltre conferire una maggiore protezione nei confronti di ceppi influenzali eterovarianti, ovvero non perfettamente corrispondenti ai ceppi inclusi nel vaccino stagionale [12], ed è stato associato a un minor rischio di sviluppare complicanze respiratorie o cerebrovascolari negli anziani non istituzionalizzati [13].

Obiettivo del presente studio è la valutazione economica comparativa di differenti strategie per la gestione della prevenzione dell'influenza negli anziani non istituzionalizzati in Italia. Il modello farmacoeconomico utilizzato permette di valutare i costi e gli *outcomes* determinati da due differenti strategie vaccinali, la prima basata sull'utilizzo del vaccino adiuvato con MF59® (Fluad®) e l'altra di un vaccino tradizionale, e dalla totale assenza di vaccinazione. In un ipotetico scenario alternativo vengono poi valutate le conseguenze di un'epidemia influenzale causata da un ceppo virale differente da quello incluso nel vaccino stagionale.

MATERIALI E METODI

Modello

Il modello farmacoeconomico, definito in Excel, simula l'effetto dei tre programmi vaccinali (vaccino adiuvato, vaccino standard, assenza di vaccinazione) considerati lungo l'orizzonte temporale di una stagione influenzale sull'intera popolazione anziana italiana. Gli effetti principali contemplati sono legati alla riduzione dei casi di ILI e delle complicanze correlate alla sindrome influenzale, tra cui il ricovero in ospedale per l'influenza stessa o per una polmonite batterica da sovrainfezione, l'esacerbazione di condizioni patologiche sottostanti (generalmente di natura cardiaca o respiratoria) e, in casi estremi, la morte [9].

Nel modello sono stati, dunque, considerati i seguenti eventi:

- i casi di ILI;
- i ricoveri ospedalieri causati da influenza o polmonite;

- i ricoveri dovuti ad altre patologie respiratorie;
- i ricoveri attribuibili a insufficienza cardiaca (CHF), sindrome coronarica acuta (ACS) ed eventi cerebrovascolari (CVA);
- le morti per ogni causa.

La valutazione del numero di eventi, che si verificano nella popolazione simulata nel corso della stagione influenzale, è determinata dai tassi di incidenza nella popolazione non vaccinata, moltiplicati per i valori di rischio relativo (RR) legati all'efficacia dei vaccini.

In entrambe le strategie di vaccinazione si suppone che il vaccino sia somministrato nel periodo autunnale a una determinata quota di soggetti (tasso di copertura). I dati di efficacia dei vaccini standard e adiuvato sono derivati dalla letteratura e fanno riferimento a una prima immunizzazione trascurando, in maniera conservativa, i potenziali effetti protettivi di immunizzazioni ripetute in stagioni successive.

Popolazione

La popolazione con 65 anni e oltre residente in Italia (11.945.986 soggetti) è stata ricavata a partire dai dati ISTAT relativi al 1° gennaio 2008 [14]. Di questi soggetti, il 17,4% non risulta affetto da alcuna patologia cronica (come riportato nell'indagine ISTAT "Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari" [15]), di conseguenza si è considerato l'82,6% come quota di anziani ad alto rischio per la patologia influenzale. Le patologie croniche considerate nell'indagine sono infarto del miocardio, diabete, angina pectoris, altre malattie del cuore, ictus, emorragia cerebrale, bronchite cronica, enfisema, cirrosi epatica, tumore maligno, parkinsonismo, Alzheimer e demenze senili. Va evidenziato che parkinsonismo, Alzheimer e demenze senili sono solo parzialmente rilevanti nell'aumentare il rischio nei confronti della patologia influenzale. Tuttavia la prevalenza di queste patologie risulta relativamente bassa (1,46% per i parkinsonismi e 2,29% per Alzheimer e demenze senili [15]), per cui il dato è stato ritenuto affidabile.

In alcune analisi farmacoeconomiche italiane precedenti sono state utilizzate delle quote di pazienti ad alto rischio significativamente più basse (per esempio il 22,1% nello studio di Baio e colleghi [16]), tuttavia questi dati paiono in contraddizione con i sopraccitati dati ISTAT. A tale proposito va inoltre citato uno studio di coorte prospettico, che ha arruolato 27.301 anziani in Friuli-Venezia Giulia nella stagione influenzale 2002-2003, e che, sulla base dei dati forniti dai medici di medicina generale, ha rilevato una prevalenza di patologie concomitanti pari al 67,2% [17], fornendo una parziale conferma della nostra ipotesi.

Il tasso di copertura della vaccinazione influenzale nella popolazione anziana è stato con-

Casi di ILI (n.)	Soggetti esposti (n.)	Tasso di infezione (%)	Stagione influenzale	Area geografica	Fonte
179	2.039	8,8	2001-2002	Benevento	[21]
69	222	31,1	1999-2000	Siena	[22]
37	206	18,0	2000-2001	Siena	[22]
29	208	13,9	2000-2001	Liguria	[1]
11	79	13,9	2000-2001	Milano	[23]

Tabella I

Studi di popolazione italiani considerati per la metanalisi volta alla stima del tasso di infezione

siderato pari al 64,9%, sulla base dei dati relativi alla stagione 2007-2008 pubblicati dall'Ufficio V (Malattie infettive e profilassi internazionale) del Ministero della Salute che ha condotto una valutazione sul conseguimento degli obiettivi operativi del Piano Sanitario Nazionale (copertura 75% sulla popolazione anziana) [18].

Influenza nella popolazione non vaccinata

Il tasso di infezione dell'influenza (ovvero la proporzione di soggetti non vaccinati che nel corso di una stagione influenzale contraggono la malattia) relativo all'intera popolazione italiana non è noto. Tuttavia alcuni studi hanno registrato il dato relativamente a stagioni e aree diverse (Tabella I). Sulla base di questi dati è stata sviluppata una metanalisi mediante un modello statistico bayesiano a effetti casuali (*Random Effects Model*). In maniera sommaria, un modello di questo tipo ammette che la differenza di effetti registrata sia legata a una componente comune (caratteristica del fenomeno aleatorio e sempre uguale) sommata a effetti casuali. Il valore medio che si ottiene può quindi essere considerato rappresentativo della componente comune a tutti gli effetti specifici dei singoli studi. Sulla base dei sopracitati studi è stata quantificata un'incidenza del 16,8% (IC95%: 6,58% - 33,1%) all'interno della popolazione non vaccinata.

Altri studi farmacoeconomici hanno utilizzato stime analoghe, come lo studio di Scuffham e colleghi [19] (10% per UK, Francia e Germania), Piercy e colleghi [20] (5% per Francia), Baio e colleghi [16] (16,58% per Italia).

I tassi delle complicanze legate alla sindrome influenzale nella popolazione non vaccinata derivano dai dati utilizzati per l'Italia in un precedente modello economico sull'impatto della vaccinazione influenzale in 25 paesi dell'Unione Europea [24]. Solo per quanto riguarda la frequenza delle ospedalizzazioni per ACS e CVA si è ricorso ai dati forniti da uno studio caso-controllo condotto in Spagna nel corso della stagione influenzale 2004-2005 [13] (Tabella II). Dal momento che questo studio ha pubblicato i dati solo relativamente a periodi più brevi rispetto all'intera stagione influenzale cui fa riferimento il modello (settimane 7-14 per ACS e 3-10 per CVA), questi sono stati adattati nell'ipotesi di un tasso di eventi costante nel tempo.

Efficacia dei vaccini

A livello europeo la dimostrazione dell'efficacia di un vaccino influenzale, finalizzata alla registrazione e autorizzazione per l'immissione in commercio, è differente da quanto avviene per la maggior parte dei prodotti farmaceutici, in quanto è possibile valutarne l'effetto limitatamente a determinati *end-point* surrogati. Il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'EMA ha, infatti, stabilito che l'efficacia di un vaccino può essere valutata, oltre che su base clinica, anche attraverso la misurazione di appropriati parametri sierologici [25]. In particolare, i criteri adottati dal CHMP per l'approvazione dei nuovi vaccini influenzali [26] includono:

- una percentuale di sieroconversioni (o di individui che sperimentano un significativo aumento del titolo anticorpale) superiore al 40% (30% nella popolazione anziana sopra i 60 anni);
- un aumento medio del GMT (*geometric mean titre*) superiore a 2,5 (2 nella popolazione anziana);
- una proporzione di almeno il 70% (60% per gli ultrasessantenni) di soggetti che raggiungono un titolo anticorpale (HI) $\geq 1:40$.

L'adozione di tali criteri sierologici è possibile dal momento che la relazione fra l'immunogenicità di un vaccino e la sua efficacia è ampiamente documentata [27-31], anche se mai matematicamente esplicitata. È stato, inoltre, dimostrato come un HI $> 1:40$ sia associato a un'efficacia vaccinale protettiva del 50% nei confronti di influenza e ILI, mentre valori superiori a 1:160 garantiscono una protezione pressoché totale [23]. Anche un titolo anticorpale di 1:128 è considerato sufficiente a garantire un'elevata protezione [32].

Come conseguenza di questa impostazione regolatoria, in letteratura è possibile reperire un gran numero di studi di immunogenicità volti a valutare l'efficacia dei vaccini influenzali, mentre gli RCT condotti su *end-point* prettamente clinici sono meno numerosi. Vi è tuttavia una vasta letteratura di studi di campo finalizzati alla rilevazione dell'efficacia del vaccino nella realtà clinica. Al fine della costruzione del modello si è ritenuto di considerare come fonte

Eventi	Tassi di base (per 100 soggetti anziani)	Vaccino Standard (RR)		Vaccino MF59® (RR)	
		Low Risk	High Risk	Low Risk	High Risk
ILI	16,8	0,59 [33]	0,59 [33]	0,47 [#]	0,45 [#]
Osp. I&P	0,32 [24]	0,50 [33]	0,74 [33]	0,45 [*]	0,45 [*]
Osp. Resp.	1,08 [24]	0,84 [33]	0,85 [33]	0,68 [#]	0,65 [33]
Osp. CHF	0,23 [24]	0,79 [33]	0,92 [33]	0,64 [#]	0,70 [33]
Osp. ACS	0,33 [*]	0,89 [*]	0,94 [*]	0,72 [*]	0,72 [*]
Osp. CVA	0,51 [*]	0,87 [*]	0,91 [*]	0,70 [*]	0,70 [*]
Mortalità	0,24 [24]	0,65 [33]	0,39 [33]	0,52 [33]	0,30 [33]

Tabella II

Riepilogo delle probabilità utilizzate per gli eventi considerati nel modello (caso base). Sono presentati i tassi di base riscontrati nella popolazione anziana non vaccinata e le riduzioni (esprese come rischio relativo, RR) dovute all'utilizzo dei vaccini (standard e adiuvato) per la popolazione anziana ad alto e a basso rischio di complicanze

* modificato da Puig-Barberà, 2007 [13]

modificato da Piercy, 2004 [34]

ACS = sindrome coronarica acuta; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari; ILI = influenza-like illness; I&P = influenza e polmonite; Osp. = ospedalizzazioni; Resp. = complicanze respiratorie

preferenziale dei parametri di efficacia proprio questa tipologia di studi, dal momento che permettono di rilevare l'efficacia del trattamento così come si è manifestata nella realtà clinica, pur se in contesti e periodi differenti. Laddove è stato impossibile reperire dati affidabili di efficacia provenienti da questo tipo di studi, si è ricorso a quelli forniti dagli RCT o dagli studi sierologici.

I dati di efficacia relativi al vaccino tradizionale derivano da un'ampia e recente metanalisi condotta per Cochrane [33], che ha esaminato tutti gli studi comparativi volti a valutare l'efficacia del vaccino nel prevenire i casi di influenza, di ILI, i ricoveri ospedalieri, le complicanze e la mortalità nella popolazione con 65 anni e oltre. Sono stati considerati studi randomizzati, quasi-randomizzati, studi di coorte e caso-controllo. Di 4.400 studi potenzialmente rilevanti, solo 71 (7 riguardanti la sicurezza d'uso e 64 l'efficacia, di cui 5 RCT, 49 studi di coorte e 10 caso-controllo) hanno soddisfatto completamente i criteri di inclusione e sono stati pertanto inclusi nella metanalisi [33].

Per quanto riguarda i dati relativi alla riduzione di mortalità e ospedalizzazioni è stato possibile utilizzare dati di efficacia provenienti

dalla metanalisi di studi di coorte (Tabella II), mentre per la riduzione di casi di ILI si è fatto riferimento alla metanalisi dei trial clinici. Questa scelta è legata alla scarsa qualità e forte disomogeneità nei metodi presentata dagli studi di coorte che hanno rilevato l'incidenza di casi di ILI. La natura stessa dell'outcome da misurare, cioè la sindrome simil-influenzale, definita solo in base a sintomi clinici, peraltro altamente aspecifici e non patognomici, rende questo tipo di analisi molto esposta al rischio di bias. La scarsa affidabilità di questi dati appare evidente anche dal risultato della metanalisi, che presenta un intervallo di confidenza decisamente ampio (RR: 1,05; IC95%: 0,58 - 1,89). Per questa ragione si è scelto di utilizzare il dato emerso dagli studi clinici controllati per entrambe le popolazioni ad alto e basso rischio (Tabella II).

Per quanto riguarda il vaccino adiuvato con MF59®, non è stato possibile reperire studi di campo che ne abbiano verificato l'efficacia in termini di riduzione dei casi di ILI. Per questa ragione i tassi di efficacia utilizzati derivano direttamente dai dati di immunogenicità, sulla base della relazione che intercorre fra efficacia clinica (esprimibile come tasso di protezione) e potere immunogenico di un vaccino. I tassi di immunogenicità determinati dal vaccino adiuvato con MF59® si sono dimostrati significativamente superiori a quelli determinati dal vaccino tradizionale nei confronti di tutti e tre i ceppi virali attualmente circolanti (virus AH3N2, AH1N1 e B), seppur con piccole variazioni da un ceppo all'altro [10,11]. La massima produzione di anticorpi è stata registrata nei confronti del ceppo AH3N2. L'immunogenicità si assesta invece su valori medi nei confronti del ceppo B, mentre è minima verso il virus AH1N1, benché

Ceppo virale	Riduzione casi ILI (%)	
	Anziani	Anziani ad alto rischio
AH3N2	23,8	26,6
AH1N1	11,8	10,4
B	19,6	23,8

Tabella III

Riduzione nei casi di ILI legata all'utilizzo del vaccino adiuvato in sostituzione di quello standard, per la popolazione anziana ad alto e basso rischio [34]

i valori anticorpali si confermino sempre superiori a quelli determinati dall'uso del vaccino tradizionale [11,34]. Questi dati immunogenici sono stati convertiti in tassi di efficacia, espressi come percentuale di casi di ILI evitati [20,34] (Tabella III). Nel modello è stato considerato per il calcolo del caso base il valore relativo al ceppo B (valore di efficacia intermedio) mentre gli altri sono stati utilizzati per l'analisi di sensibilità.

L'efficacia del vaccino adiuvato con MF59® nel ridurre le ospedalizzazioni per ACS, CVA e polmonite deriva dal già citato studio di coorte spagnolo del 2007 [13]. Questo rappresenta il primo lavoro (dopo uno del 2004 sempre dello stesso autore, ma che si è limitato ai casi di polmonite) che ha misurato su larga scala gli effetti del vaccino adiuvato nel ridurre gli eventi clinici correlati all'influenza. Lo studio, di tipo caso-controllo, è stato condotto nella provincia di Valencia (Spagna) nella stagione influenzale 2004-2005 su un campione rappresentativo dei 105.454 soggetti anziani residenti e ha evidenziato una riduzione del 93% nelle ospedalizzazioni per CVA, dell'87% in quelle per ACS e del 69% nei ricoveri per polmonite nel periodo del picco della circolazione dell'agente virale. I valori di RR utilizzati nel modello sono stati calcolati sulla base di questi dati nell'ipotesi (conservativa) che il vaccino sia efficace sugli eventi solo nei periodi di picco, per cui al di fuori di questi non si determina un differenziale tra il gruppo vaccinato e quello non vaccinato (Tabella II).

Per quanto riguarda la riduzione di ospedalizzazioni per complicanze respiratorie, per CHF e di mortalità non sono stati reperiti dati che provino un'efficacia aggiuntiva per il vaccino adiuvato rispetto a quello tradizionale. Si è dunque assunto che i due vaccini producano gli stessi *outcomes* ed è stato determinato un valore di efficacia per il vaccino adiuvato, ipotizzando il verificarsi dello stesso numero di eventi per caso di ILI riportato nella metanalisi di Cochrane per il vaccino tradizionale, rispettivamente nei gruppi a basso e alto rischio [33]. Lo stesso ragionamento è stato applicato, a parti rovesciate, per quanto riguarda le ospedalizzazioni per ACS e CVA: in letteratura non sono infatti disponibili dati relativi al vaccino tradizionale e riguardanti questi eventi (gli studi considerati nella metanalisi di Cochrane si sono limitati ad analizzare le riduzioni nelle ospedalizzazioni per CHF). L'efficacia del vaccino standard è stata dunque derivata considerando lo stesso numero di ricoveri per ACS e CVA per caso di ILI che si verificano con il vaccino adiuvato, sulla base dei dati del già citato studio di coorte spagnolo [13]. I dati di efficacia utilizzati nel modello sono riepilogati in Tabella II.

Costi

La prospettiva di costo adottata in questo studio è quella del Servizio Sanitario Naziona-

le, per cui sono stati considerati esclusivamente i costi diretti sanitari a carico del SSN. Tali costi sono riportati in Tabella IV e riguardano, in particolare:

- acquisizione e somministrazione dei vaccini;
- trattamento farmacologico dell'influenza;
- ospedalizzazioni;
- visite presso il MMG.

Il costo del vaccino è stato valorizzato attraverso la media dei prezzi di aggiudicazione nelle gare di appalto avvenute negli ultimi tre anni (2006-2008). Il costo di acquisizione medio risulta così pari a € 3,89 per i vaccini split o a subunità e a € 5,59 per il vaccino adiuvato con MF59® [35].

La somministrazione del vaccino può avvenire presso l'ambulatorio del MMG o, in alternativa, attraverso i Centri Vaccinali delle ASL. In piccola percentuale le vaccinazioni avvengono anche presso altre strutture, come gli ospedali, le case circondariali o di riposo, gli aeroporti, i servizi di medicina del lavoro e le caserme [36].

Secondo una recente indagine svolta presso le ASL italiane, il 69,5% dei vaccini influenzali sono somministrati ai pazienti anziani nell'ambulatorio del MMG [36]. In questo caso il costo di somministrazione è stato considerato pari alla somma del costo di una visita ambulatoriale [37,38] e dell'incentivo per il MMG. Tale incentivo è previsto, su base locale, per ogni vaccinazione eseguita dal medico, al fine di favorire il raggiungimento della copertura prevista dal Piano Sanitario Nazionale: la presenza dell'incentivo e la sua entità sono quindi determinate dalle politiche seguite dalle singole

Outcome	Costo medio (€)
Acquisizione vaccino standard	3,89
Acquisizione vaccino adiuvato	5,59
Somministrazione vaccino	15,78
- Visita ambulatoriale	13,23
- Incentivo MMG	6,16
- Somministrazione ASL	7,53
Visita MMG (costo per visita)	20,56
Terapia farmacologica (per caso di ILI)	3,64
Ricovero per influenza o polmonite (DRG 68, 69, 79, 80, 89, 90, 421)	3.916,63
Ricovero per pat. respiratoria (DRG 68, 69, 79, 80, 87, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 97,101, 102)	3.448,10
Ricovero per CHF (DRG 127)	3.091,51
Ricovero per CVA (DRG 14, 15)	3.453,86
Ricovero per ACS (DRG 121, 122, 123, 140, 144, 145)	3.489,00

Tabella IV
Costi medi unitari considerati nell'analisi

ASL o Regioni. Nel modello è stato considerato un incentivo pari a € 6,16 per ciascuna vaccinazione eseguita dal medico, cifra prevista dal Nomenclatore tariffario delle prestazioni aggiuntive come compenso per l'effettuazione delle vaccinazioni non obbligatorie, compresa quella influenzale [39].

Per quanto riguarda le vaccinazioni eseguite nei centri vaccinali, il costo di somministrazione è stato stimato sulla base del valore monetario attribuibile a 5 minuti di prestazione di un infermiere professionale e di un medico specialista [38,40].

Il costo di somministrazione medio, ottenuto pesando la quota di vaccinazioni eseguite dal medico e quelle effettuate nei centri vaccinali, risulta pari a € 15,78 (Tabella IV).

In Italia circa il 60% dei pazienti affetti da ILI si rivolge al medico per un consulto [41,42]; nel 66% dei casi si tratta di una visita domiciliare, nel restante 34% di visite ambulatoriali [41]. Il costo delle visite mediche, pari a € 20,56 (Tabella IV), è stato calcolato attribuendo a ciascuna visita un valore monetario che tiene conto della durata media e del costo orario del MMG per il SSN [37,38].

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico delle ILI, in questo studio sono stati valorizzati solo i costi relativi al consumo di antibiotici, dal momento che i farmaci utilizzati per la terapia sintomatica dell'influenza (paracetamolo, FANS, prodotti antitosse) sono inclusi in fascia C e non sono quindi rimborsati dal SSN. Per la terapia dell'influenza possono essere utilizzati anche farmaci antivirali, ma il loro uso di routine nella terapia delle sindromi influenzali non è raccomandato dalle linee guida italiane [43].

La stima dei costi relativi al trattamento antibiotico delle complicanze è stata effettuata sulla base dei consumi registrati da due valutazioni di costo-beneficio che hanno riportato il numero di confezioni di antibiotico utilizzate in due cam-

pioni di anziani affetti da ILI durante le stagioni influenzali 1999-2001, rispettivamente in Liguria e a Siena [1,22]. Questi dati di consumo sono stati valorizzati sulla base degli attuali prezzi di mercato [44,45], ottenendo un prezzo medio per caso di ILI pari a € 3,64 (Tabella IV).

I costi a carico del SSN, determinati dalle ospedalizzazioni causate dall'influenza, sono stati calcolati sulla base dei DRG nazionali [46]. I codici DRG utilizzati sono stati selezionati sulla base dei codici di dimissione ospedaliera ICD-9 riportati nei lavori da cui è stata tratta la frequenza basale degli eventi di ospedalizzazione [9,13,17]. Dal momento che ciascuna categoria di ospedalizzazioni considerata fa riferimento a più di un DRG, questi sono stati pesati in base alla frequenza relativa registrata nelle schede di dimissione ospedaliera della popolazione con 65 anni e oltre [47] (Tabella IV).

Scenario alternativo

I vaccini influenzali forniscono protezione non solo nei confronti dei ceppi virali inclusi nella loro formulazione, ma anche, seppur in misura minore, nei confronti di ceppi con un corredo antigenico parzialmente diverso (ceppi eterovarianti). La protezione fornita nei confronti di questi ceppi differisce a seconda della distanza antigenica che intercorre fra essi e il virus contenuto nel vaccino. Nella popolazione anziana sono stati osservati valori di sieroprotezione ($HI \geq 1:40$) variabili tra il 20 e il 70% nei confronti di tali ceppi eterovarianti [12,48]. Il vaccino adiuvato con MF59® ha dimostrato di fornire tassi di protezione superiori rispetto ai vaccini non adiuvati [12,48].

Lo scenario alternativo è stato elaborato per la valutazione economica dei vaccini influenzali nella prevenzione di questi ceppi, ipotizzando un tasso di protezione dell'85,5% per il vaccino adiuvato con MF59® e del 56% per il vaccino tradizionale. Queste percentuali derivano dalla media dei tassi di sieroprotezione misurati nei confronti di quattro ceppi eterovarianti in due diversi studi [12,48]. Lo studio di Ansaldi e colleghi ha verificato il tasso di sieroprotezione nei confronti di quattro virus, di cui tre eterovarianti, indotto da un vaccino contenente i tre ceppi raccomandati nell'emisfero Nord per la stagione influenzale 2004-2005 [12]. Lo studio di Del Giudice e colleghi ha verificato la protezione conferita da un vaccino contenente il ceppo A/Panama/1999 nei confronti del ceppo eterovariante A/Fujian/2002 [48]. I risultati immunologici di questi studi sono riportati in Tabella V.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità è stata condotta facendo variare, uno alla volta, tutti i principali parametri del modello entro un determinato range. La maggior parte dei parametri (i tassi

Ceppi virali	Tassi di protezione (%)	
	MF59®	Stnd
Pan/99*	100	100
Cal/04*	80	28
Wisc/05*	64	20
Fuj/02#	98,3	75,9
Media	85,5	56

Tabella V

Tassi di protezione ($HI \geq 1:40$) determinati dal vaccino adiuvato con MF59® e dal vaccino tradizionale (Stnd) nei confronti di ceppi virali eterovarianti

* Modificato da Ansaldi, 2008 [12]

Modificato da Del Giudice, 2006 [48]

Cal/04 = A/California/7/04; Fuj/02 = A/Fujian/2002; Pan/99 = A/Panama/2007/99; Wisc/05 = A/Wisconsin/67/05

di base relativi ai vari eventi legati all'influenza, i tassi di efficacia del vaccino adiuvato con MF59® sui ricoveri per ACS, CVA e polmonite, i costi dei vaccini e del lavoro relativo alla loro somministrazione, la percentuale di visite mediche, il costo delle visite e quello dei farmaci) è stata fatta variare tra due estremi ricavati aggiungendo e sottraendo al dato di base il 20%. Per quanto riguarda il tasso di infezione e i dati di efficacia del vaccino standard (efficacia nel ridurre i casi di ILI, i ricoveri per influenza e polmonite/complicanze respiratorie/CHF e la mortalità) sono stati invece utilizzati gli estremi dell'intervallo di confidenza al 95% del dato, come pubblicati nelle rispettive fonti. Il tasso di copertura è stato fatto variare considerando le regioni con la massima e la minima percentuale di anziani vaccinati, rispettivamente 73,6% (Emilia Romagna) e 39,8% (Sardegna). Per l'efficacia del vaccino adiuvato nel ridurre i casi di ILI sono state considerate le riduzioni derivanti dall'immunogenicità riscontrata nei confronti dei due ceppi H3N2 e H1N1 (massima e minima rispetto a quella relativa al ceppo B, utilizzata nel caso base). Per il numero di vaccini dispensati attraverso i MMG o nei centri vaccinali, si è utilizzata la percentuale relativa alla regione con il massimo e il minimo numero di vaccini somministrati dal medico di base, rispettivamente 93,4% (Lazio) e 5,3% (Sardegna). L'ammontare dell'incentivo elargito al MMG per ciascuna vaccinazione è stato fatto variare fra i due casi limite di assenza dell'incentivo e di un ammontare dello stesso a € 10 (massima cifra elargita, prevista dalla regione Lombardia in caso di vaccinazione di oltre il 75% degli assistiti) [49]. Per il costo dei ricoveri ospedalieri, infine, sono stati considerati i costi minimi e massimi relativi ai singoli DRG che compongono ciascuna categoria di ospedalizzazioni.

RISULTATI

Caso base

Dall'analisi risulta che, dei circa 12 milioni di soggetti con 65 anni e oltre residenti in Italia, circa 10 milioni sono da considerarsi ad alto rischio per la patologia influenzale, in quanto affetti da patologie croniche concomitanti. A vaccinarsi sono in tutto circa 8 milioni di anziani. In Tabella VI è mostrato il riepilogo della popolazione simulata.

Dei circa 2 milioni di casi di ILI che si verificherebbero nel corso della stagione influenzale nella popolazione anziana non vaccinata, la vaccinazione tradizionale permetterebbe di risparmiarne il 26,6%. Con l'utilizzo del vaccino adiuvato si potrebbero risparmiare il 33% dei casi in più, permettendo il verificarsi di soli 1,3 milioni di casi di ILI (Tabella VII; Figura 1). Dal punto di vista della mortalità, con il vaccino adiuvato si eviterebbero il 17% delle morti in

Popolazione	Non vaccinati (n.)	Vaccinati (n.)	Totale (n.)
Basso rischio	729.589	1.349.012	2.078.602
Alto rischio	3.463.452	6.403.932	9.867.384
Totale	4.193.041	7.752.945	11.945.986

Tabella VI

Riepilogo della popolazione simulata in base alla popolazione residente, comprendente la quota di anziani affetti da patologie croniche e il tasso di copertura

più, rispetto a quelle risparmiate con il vaccino tradizionale, passando da circa 18 mila decessi a circa 16 mila. Il numero di morti che si verificherebbero con il vaccino tradizionale è comunque nettamente inferiore a quello prevedibile per l'assenza di vaccinazione (circa 28 mila decessi) (Tabella VII; Figura 1). Il numero di ospedalizzazioni per influenza e polmonite, per ACS e per CVA potrebbe subire una notevole riduzione grazie all'utilizzo del vaccino adiuvato rispetto alla mancanza di vaccinazione (-35,8%, -18,4% e -19,7% rispettivamente); queste riduzioni sarebbero decisamente superiori a quelle che si registrerebbero con l'utilizzo del vaccino standard (-19,6%, -4,5% e -6,2%). Anche le ospedalizzazioni per complicanze respiratorie e CHF potrebbero essere notevolmente ridotte grazie alla vaccinazione: -22,5% e -20,1% con il vaccino adiuvato e -9,8% e -6,7% con quello standard, sempre rispetto alla non vaccinazione (Tabella VII; Figura 1).

I costi diretti sanitari totali, relativi allo scenario comprendente la vaccinazione tradizionale, risultano leggermente superiori (+4,3%) rispetto a quelli comportati dalla strategia che non prevede alcuna vaccinazione (Tabella VIII). Questo significa che il risparmio sugli eventi sanitari legati all'influenza (circa € 106.700.000

Eventi	Casi (n.)		
	noVacc	Stnd	MF59®
ILI	2.006.926	1.472.903	1.296.257
Osp. I&P	38.132	30.664	24.486
Osp. Resp	129.447	116.699	100.313
Osp. CHF	27.696	25.851	22.130
Osp. ACS	39.129	37.356	31.919
Osp. CVA	61.436	57.647	49.342
Morti	28.298	17.926	16.116

Tabella VII

Casi di ILI ed eventi correlati nella popolazione simulata nel caso non si adotti alcuna vaccinazione (noVacc), oppure si proceda a una campagna di vaccinazione con un vaccino tradizionale (Stnd) o adiuvato con MF59®

ACS = sindrome coronarica acuta; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari; ILI = influenza-like illness; I&P = influenza e polmonite; Osp. = ospedalizzazioni; Resp. = complicanze respiratorie

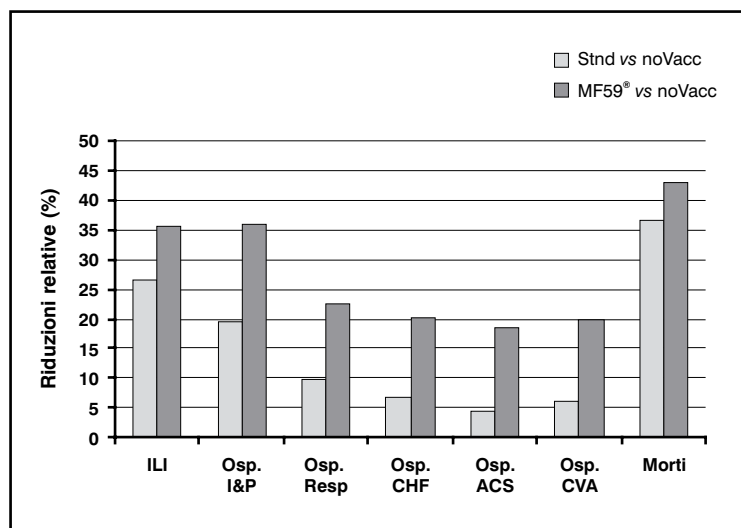


Figura 1
Riduzioni relative nei casi di ILI e negli eventi a essi correlati per il vaccino tradizionale (Stnd) o per quello adiuvato con MF59® in confronto alla non vaccinazione (noVacc)

ACS = sindrome coronarica acuta; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari; ILI = influenza-like illness; I&P = influenza e polmonite; Osp. = ospedalizzazioni; Resp. = complicanze respiratorie

con il vaccino tradizionale) compensa in buona parte, anche se non del tutto, il costo aggiuntivo comportato dall'esecuzione della campagna vaccinale (quasi € 152.500.000). La vaccinazione col vaccino adiuvato con MF59® comporta invece una spesa totale inferiore (- 7,9%) rispetto alla strategia che non prevede alcuna vaccinazione. In questo caso infatti i costi risparmiati grazie agli eventi evitati (circa € 249.300.000) superano i costi della campagna vaccinale (poco più di € 165.500.000), in quanto la superiore efficacia del vaccino permette di evitare un numero maggiore di eventi rispetto al vaccino tradizionale. A influire maggiormente sui costi totali sono le spese determinate dalla vaccinazione e i risparmi relativi ai ricoveri ospedalieri evitati, mentre il costo del trattamento dei casi di ILI ha un peso marginale nel determinare l'impatto budgetario totale (Figure 2 e 3). Va, comunque, considerato che in questa analisi sono presi in esame solo i costi diretti sanitari. Se si dovessero considerare anche i costi indiretti il bilancio economico puro potrebbe essere facilmente rovesciato anche a favore del vaccino tradizionale.

Dal punto di vista dell'efficienza dell'allocatione delle risorse sanitarie, la strategia di vaccinazione con il vaccino adiuvato risulta dominante, sia rispetto alla non vaccinazione sia rispetto al vaccino standard, in quanto apporta un beneficio aggiuntivo in termini di eventi e una contemporanea riduzione dei costi (Tabella IX). La vaccinazione tradizionale risulta comunque ampiamente costo-efficace rispetto alla non vaccinazione, determinando un ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), espresso in termini di costo per caso di ILI evitato e di costo per morte evitata, pari rispettivamente a circa € 85 e € 4.411.

Scenario alternativo

Lo scenario alternativo è stato modellizzato ipotizzando una stagione influenzale caratterizzata dal totale mismatch tra ceppi vaccinali e ceppi circolari. Questa situazione rappresenta, dunque, un caso estremo, in quanto normalmente si verificano casi di mismatch con co-circolazione di ceppi vaccinali e ceppi eterovarianti.

La riduzione nell'efficacia vaccinale determina un aumento dei casi di malattia e degli eventi legati all'influenza sia per il vaccino tradizionale che per il vaccino adiuvato con MF59®. Da circa 1.470.000 casi di ILI che si verificano nel caso base per la vaccinazione tradizionale, se ne contano più di 1.700.000 nello scenario alternativo. Un aumento simile si verifica per quanto riguarda le ospedalizzazioni (da circa 268.000 ospedalizzazioni per influenza, polmonite, complicanze respiratorie, CHF, ACS o CVA del caso base a quasi 279.000 nello scenario alternativo) e per la mortalità (da quasi 18.000 morti nel caso base a circa 22.500). Nel caso del vaccino adiuvato con MF59®, i casi di

Voci di costo	Costi (€)		
	noVacc	Stnd	MF59®
Vaccino	-	152.468.200	165.648.206
Visite MMG	24.757.435	18.169.729	15.990.629
Antibiotici	7.305.209	5.361.366	4.718.376
Osp. I&P	149.347.319	120.098.805	95.904.186
Osp. Resp	446.345.181	402.389.438	345.889.171
Osp. CHF	85.621.144	79.918.743	68.413.741
Osp. ACS	136.521.775	130.334.796	111.365.252
Osp. CVA	212.193.068	199.104.899	170.420.033
Totale	1.062.091.131	1.107.845.976	978.349.595

Tabella VIII
Costi legati ai casi di ILI e agli eventi correlati sulla popolazione simulata nel caso non si adotti alcuna vaccinazione (noVacc), oppure si proceda a una campagna di vaccinazione con un vaccino tradizionale (Stnd) o adiuvato con MF59®

ACS = sindrome coronarica acuta; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari; ILI = influenza-like illness; I&P = influenza e polmonite; Osp. = ospedalizzazioni; Resp. = complicanze respiratorie

	Stnd vs noVacc (€)	MF59® vs noVacc	MF59® vs Stnd
Costo/ILI evitata	85,68	dominante	dominante
Costo/morte evitata	4.411,42	dominante	dominante

Tabella IX
Valutazione di costo-efficacia in termini di casi di ILI evitati e morti evitate, nel caso non si adotti alcuna vaccinazione (noVacc), oppure si proceda a una campagna di vaccinazione con un vaccino tradizionale (Stnd) o adiuvato con MF59®

ILI salgono da quasi 1.300.000 del caso base a poco più di 1.500.000 con un risparmio del 66% dei casi, rispetto al vaccino tradizionale. Il numero di ospedalizzazioni aumenta passando da 228.000 a 241.000 circa e il numero di morti legate alla stagione influenzale passa da più di 16.000 a poco più di 20.000, con una riduzione del 42,3% rispetto al vaccino standard.

Per quanto riguarda i costi dei vari eventi legati ai casi di ILI, i risparmi determinati dalla vaccinazione tradizionale, rispetto alla non vaccinazione, risultano quasi dimezzati a causa della mancata corrispondenza tra i ceppi virali contenuti nel vaccino e quelli circolanti. Anche i risparmi comportati dal vaccino adiuvato vengono penalizzati, ma in maniera meno clamorosa di quanto accade nel caso del vaccino standard. In totale, se nello scenario base il vaccino tradizionale poneva una spesa aggiuntiva di quasi € 46.000.000 rispetto alla non vaccinazione, in questo scenario alternativo i costi aggiuntivi ammontano a oltre € 87.500.000, con un incremento della spesa totale dell'8,3%. I risparmi determinati dall'utilizzo del vaccino adiuvato vengono invece ridimensionati da più di € 83.500.000 nel caso base a circa € 35.500.000 nello scenario alternativo. Questo comporta in ogni caso un risparmio complessivo del 3,4% rispetto alla non vaccinazione, e del 10,7% rispetto al vaccino tradizionale.

Anche in questo scenario alternativo estremo il vaccino adiuvato con MF59[®] risulta dunque essere più efficace e meno costoso (dominante) rispetto alle altre due strategie considerate. Per quanto riguarda il vaccino standard, il costo per caso di ILI evitato sale dagli € 86 dello scenario base a € 293, mentre il costo per morte evitata passa da € 4.411 a € 15.094.

Analisi di sensibilità

Nelle Figure 4 e 5 sono illustrati i risultati dell'analisi di sensibilità, condotta sulla costo-efficacia incrementale (ICER) espressa in termini di costo per morte evitata nel caso base. Di tutti i parametri testati sono stati riportati nei grafici solo i 20 le cui variazioni hanno mostrato di avere una maggiore influenza sulla costo-efficacia.

Nel grafico a radar della Figura 4, la linea che rappresenta l'ICER legato al confronto fra il vaccino adiuvato con MF59[®] e quello tradizionale resta sempre con un ampio margine all'interno dell'area relativa al rapporto di costo-efficacia dominante (bianca); in quest'area si trova anche la linea che rappresenta il confronto tra il vaccino adiuvato e la strategia che non prevede alcuna vaccinazione, mentre il confronto tra il vaccino tradizionale e la non vaccinazione determina una linea che si trova appena al di fuori dell'area di dominanza, ma pur sempre nei limiti di una strategia costo-efficace (area grigia). Il grafico a radar mette in luce in particolare come bassi valori del tasso

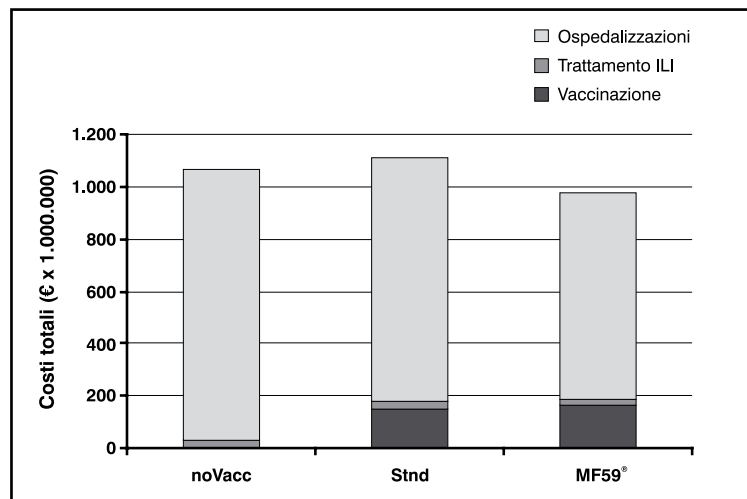


Figura 2

Distribuzione dei costi relativi alle ospedalizzazioni, al trattamento delle ILI (influenza-like illness) e alla vaccinazione sulla popolazione simulata nel caso non si adotti alcuna vaccinazione (noVacc), oppure si proceda a una campagna di vaccinazione con un vaccino tradizionale (Stnd) o adiuvato con MF59[®]

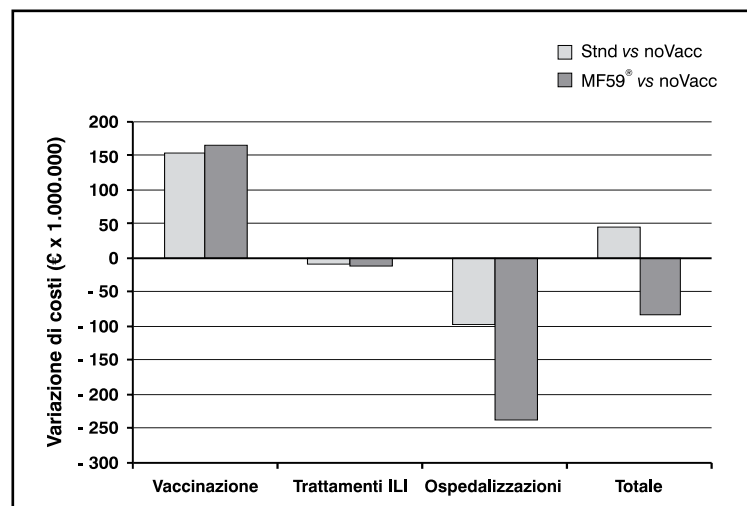


Figura 3

Variazione dei costi riguardanti le ospedalizzazioni, il trattamento delle ILI e la vaccinazione sulla popolazione simulata nel caso della vaccinazione tradizionale (Stnd) e del vaccino adiuvato con MF59[®] rispetto alla non vaccinazione (noVacc)

	Eventi Evitati (n.)	
	Stnd vs noVacc	MF59 [®] vs noVacc
ILI	299.053	496.495
Osp. I&P	4.182	11.680
Osp. Resp	7.139	22.267
Osp. CHF	1.033	4.373
Osp. ACS	1.457	6.172
Osp. CVA	3.112	10.353
Morti	5.808	8.266

Tabella X

Eventi evitati rispetto alla non vaccinazione (noVacc) dal vaccino tradizionale (Stnd) e dal vaccino adiuvato con MF59[®] nel caso la stagione influenzale sia caratterizzata dalla circolazione di soli ceppi eterovarianti, con un completo mismatch nei confronti dei ceppi vaccinali

ACS = sindrome coronarica acuta; CHF = insufficienza cardiaca; CVA = eventi cerebrovascolari; ILI = influenza-like illness; I&P = influenza e polmonite; Osp. = ospedalizzazioni; Resp. = complicanze respiratorie

	Costi (€)		
	noVacc	Stnd	MF59®
Vaccinazione	-	152.468.200	165.648.206
Trattamento ILI	32.062.644	27.284.977	24.130.635
Ospedalizzazioni	1.030.028.487	970.010.424	836.691.615
Totale	1.062.091.131	1.149.763.600	1.026.470.456

Tabella XI

Costi determinati da una campagna vaccinale basata su un vaccino tradizionale (Stnd), sul vaccino adiuvato con MF59® e l'assenza vaccinazione (noVacc) nel caso la stagione influenzale sia caratterizzata dalla circolazione di soli ceppi eterovarianti, con un completo mismatch nei confronti dei ceppi vaccinali

ACS = sindrome coronarica acuta; CHF = insufficienza cardiaca;
CVA = eventi cerebrovascolari; ILI = influenza-like illness; I&P = influenza e polmonite; Osp. = ospedalizzazioni; Resp. = complicanze respiratorie

di infezione determinino un aumento dei costi quando i due vaccini sono confrontati alla strategia di non vaccinazione, causandone però una diminuzione nel confronto diretto tra vaccino

adiuvato e tradizionale. Anche un elevato costo delle ospedalizzazioni per complicanze respiratorie ha un evidente impatto sull'ICER, dato che aumenta ulteriormente la convenienza delle due strategie vaccinali, rispetto alla non vaccinazione, e la superiorità della vaccinazione col vaccino adiuvato, rispetto a quella col vaccino tradizionale. Nessuna variazione nei parametri inverte la convenienza relativa dei trattamenti considerati, dal momento che non vi è mai sovrapposizione fra le linee del grafico.

Nel grafico a tornado (Figura 5) i parametri sono ordinati in ordine decrescente a seconda dell'influenza che la loro variazione esercita sull'ICER del vaccino adiuvato vs nessuna vaccinazione. Risulta così chiaro come la costo-efficacia venga influenzata principalmente dalla variazione del tasso di infezione (in negativo) e del costo delle ospedalizzazioni per complicanze respiratorie (in positivo), come già evidenziato dal grafico a radar. È stata, inoltre, condotta

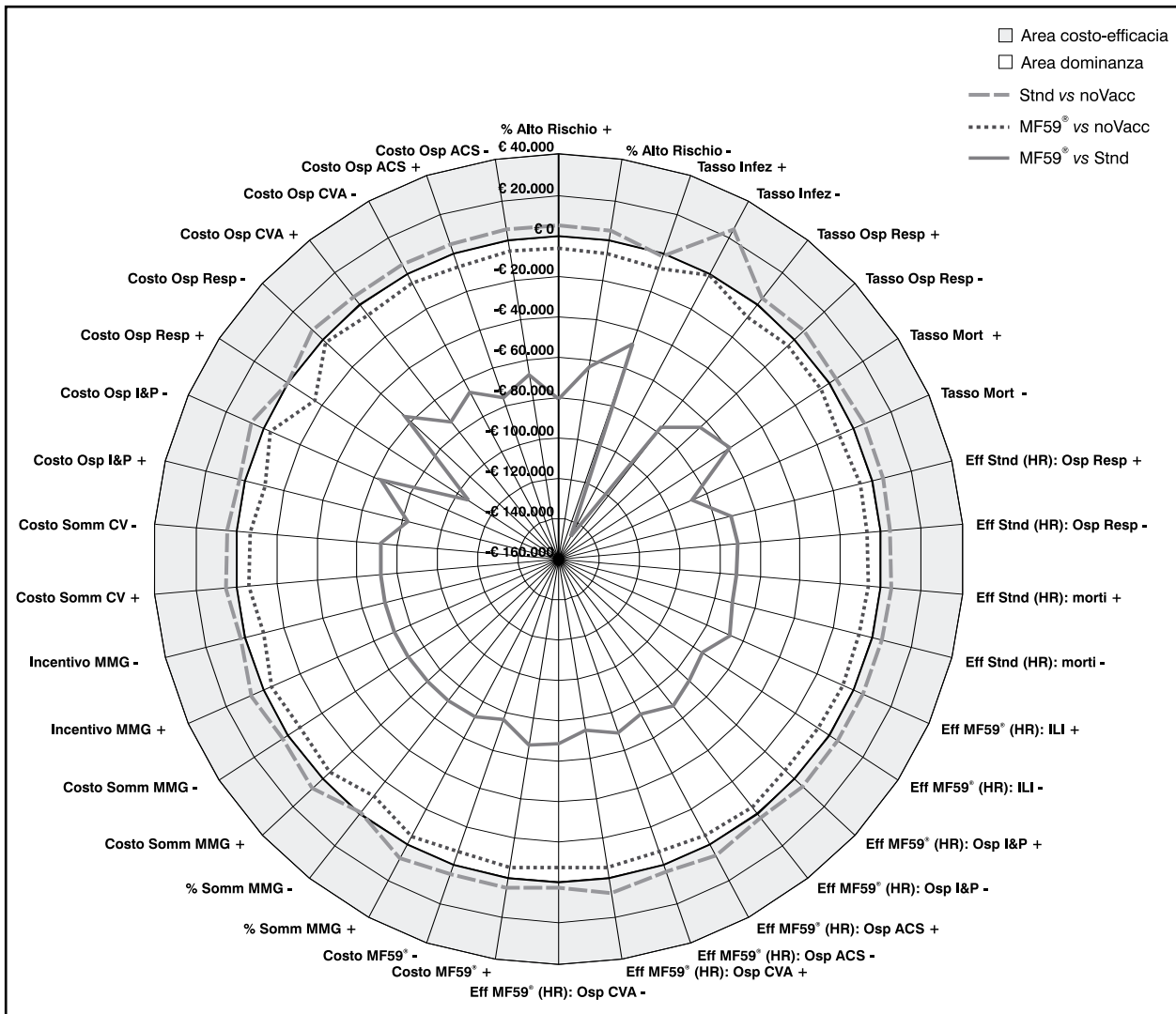


Figura 4

Grafico a radar dell'analisi di sensibilità relativo all'ICER (costo per morte evitata, prospettiva del SSN) dei tre possibili confronti fra i trattamenti considerati (vaccino MF59®/vaccino standard vs nessun trattamento e vaccino MF59® vs vaccino standard)

+ = variazione in positivo (+ 20% / estremo superiore dell'intervallo di confidenza / valore più alto verificato); - = variazione in negativo (- 20% / estremo inferiore dell'intervallo di confidenza / valore più basso verificato); per gli altri termini della legenda, vedi Figura 5

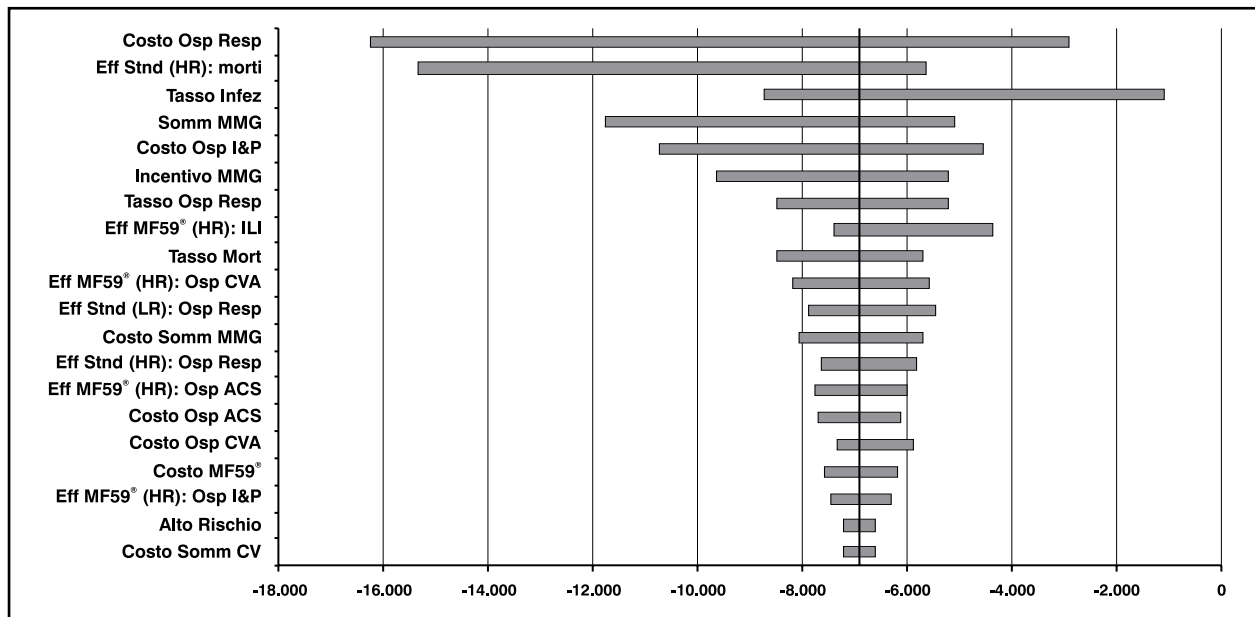


Figura 5

Grafico a tornado dell'analisi di sensibilità relativo all'ICER (costo per morte evitata, prospettiva del SSN) del vaccino MF59® vs nessun trattamento

% Alto Rischio = percentuale di popolazione anziana ad alto rischio; % Somm MMG = percentuale delle somministrazioni presso il medico di medicina generale; Costo MF59® = costo del vaccino adiuvato con MF59®; Costo Osp ACS = costo delle ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta; Costo Osp CVA = costo delle ospedalizzazioni per eventi cerebrovascolari; Costo Osp I&P = costo delle ospedalizzazioni per influenza o polmonite; Costo Osp Resp = costo delle ospedalizzazioni per complicanze respiratorie; Costo Somm CV = costo di somministrazione nei centrivaccinali; Costo Somm MMG = costo delle somministrazioni presso il medico di medicina generale; Eff MF59® (HR): ILI = efficacia del vaccino adiuvato con MF59® sulla popolazione ad alto rischio nel ridurre i casi di *influenza-like illness*; Eff MF59® (HR): Osp ACS = efficacia del vaccino adiuvato con MF59® sulla popolazione ad alto rischio nel ridurre le ospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta; Eff MF59® (HR): Osp CVA = efficacia del vaccino adiuvato con MF59® sulla popolazione ad alto rischio nel ridurre le ospedalizzazioni per eventi cerebrovascolari; Eff MF59® (HR): Osp I&P = efficacia del vaccino adiuvato con MF59® sulla popolazione ad alto rischio nel ridurre le ospedalizzazioni per influenza e polmonite; Eff Stnd (HR): morti = efficacia del vaccino tradizionale sulla popolazione ad alto rischio nel ridurre la mortalità; Eff Stnd (HR): Osp Resp = efficacia del vaccino tradizionale sulla popolazione ad alto rischio nel ridurre le ospedalizzazioni per complicanze respiratorie; Eff Stnd (LR): Osp Resp = efficacia del vaccino tradizionale sulla popolazione a basso rischio nel ridurre le ospedalizzazioni per complicanze respiratorie; Incentivo MMG = incentivo previsto per il medico di medicina generale; Tasso Infez = tasso di infezione delle *influenza-like illness*; Tasso Mort = tasso di mortalità; Tasso Osp Resp = tasso di ospedalizzazione per complicanze respiratorie

un'analisi di soglia per valutare l'effetto del prezzo dei vaccini sui risultati economici complessivi. L'analisi indica che il vaccino adiuvato con MF59® perde la dominanza farmaco-economica rispetto alla non vaccinazione solo nel caso in cui il prezzo del vaccino salga oltre € 16,41 (€ 22,31 per la dominanza rispetto al vaccino standard) (Figura 6). Questo è il prezzo oltre al quale il vaccino adiuvato, pur rimanendo maggiormente efficace del vaccino tradizionale o della non vaccinazione, determina dei costi totali superiori a quelli delle due alternative. Conducendo l'analisi di soglia in senso inverso, il vaccino standard non guadagna la dominanza nemmeno se ceduto a costo zero. Questo risulta vero sia nel confronto con il vaccino adiuvato con MF59®, che risulta nettamente più conveniente in termini di casi di malattia risparmiati, sia nel confronto con la strategia che non comporta alcuna vaccinazione. Infatti l'utilizzo del vaccino tradizionale permette di risparmiare circa € 105.000.000 nei costi legati ai casi di malattia (trattamento farmacologico e ospedalizzazioni) rispetto all'assenza di vaccinazione: il costo necessario alla sola somministrazione del vaccino, però, ammonta a più di € 122.000.000, rendendo così la strategia di

vaccinazione tradizionale complessivamente più costosa anche se effettuata senza alcuna spesa per l'acquisizione del vaccino.

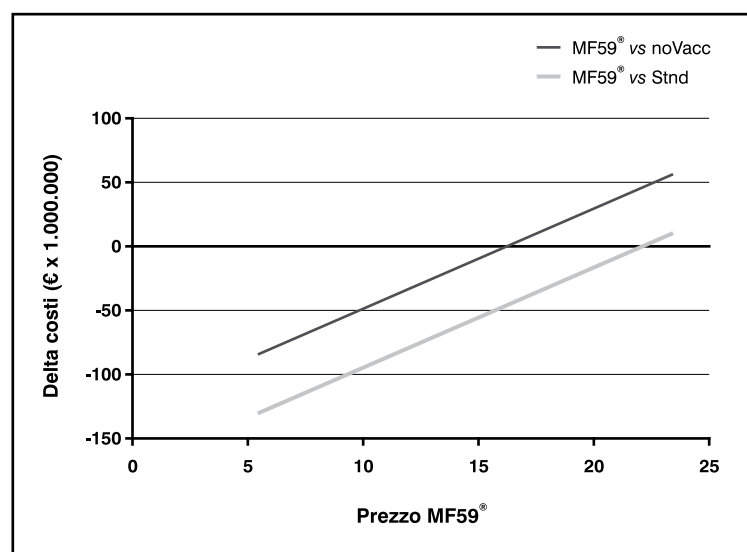


Figura 6

Analisi di soglia sul prezzo del vaccino adiuvato con MF59® confrontato al vaccino tradizionale (Stnd) o alla non vaccinazione (noVacc)

CONCLUSIONI E DISCUSSIONE

L'utilità della vaccinazione influenzale di routine nella popolazione anziana è supportata da evidenze cliniche ed economiche [5-7]. I risultati della nostra analisi confermano questi dati: i costi comportati dallo svolgimento della campagna vaccinale con il vaccino tradizionale vengono quasi del tutto compensati dai risparmi relativi alle altre risorse sanitarie. I costi sono più che ripagati nel caso venga utilizzato il vaccino adiuvato con MF59®. Questo è infatti sviluppato appositamente per migliorare la risposta nei pazienti anziani, in particolare in quelli a rischio di complicanze. La sua superiore efficacia in questa popolazione permette di evitare un numero superiore di casi di influenza, producendo un risparmio complessivo sui costi di malattia.

La nostra analisi tiene conto solo dei costi a carico del SSN, tuttavia la strategia vaccinale determina un risparmio anche su diversi costi a carico del cittadino, come la spesa per visite private o per i farmaci per la terapia sintomatica dell'influenza. Questi prodotti, compresi in fascia C (e dunque totalmente a carico del cittadino) rappresentano un'ampia quota dei farmaci consumati nei pazienti affetti da ILI: infatti il 76% di essi assume paracetamolo, il 43,4% prodotti antitosse e il 32,5% altri antidolorifici [41]. A questi costi si aggiungono poi svariate voci di costo indiretto, come la perdita di produttività (causata prevalentemente dall'assenza dal lavoro dei familiari tenuti ad assistere il paziente anziano) o i danni sociali legati all'assenza del soggetto da eventuali attività svolte in famiglia o nella comunità. Sono poi da considerare anche i danni intangibili legati alla sofferenza individuale e alle mancate attività di svago. L'uso di routine della vaccinazione permetterebbe un notevole risparmio anche su questi costi, non inclusi nella presente analisi.

Di conseguenza se fosse considerata una prospettiva economica più ampia con l'inclusione dei costi indiretti ed intangibili, il giudizio di convenienza della vaccinazione influenzale sarebbe ulteriormente rafforzato.

Gli effetti considerati nel nostro modello sono legati ai casi di ILI, ovvero di influenza clinicamente diagnosticata, e non ai casi di malattia virologicamente confermati. La stima del numero reale di casi di influenza è resa particolarmente difficoltosa dalla circolazione, nel periodo invernale, di numerosi altri agenti bat-

terici e virali che simulano la patologia. Benché l'utilizzo della diagnosi su base clinica generi senza dubbio una sovrastima del numero reale di casi di influenza, riteniamo tuttavia che questa si avvicini maggiormente al numero reale di casi rispetto all'inevitabile sottostima che deriverebbe dall'utilizzo del criterio virologico, soggetto a numerosi *bias*. Nella pratica infatti la sensibilità e la specificità dei test diagnostici di laboratorio non si avvicinano mai al teorico 100%. Le modalità e soprattutto il tempo necessario al raccoglimento, al trasporto e all'elaborazione dei campioni biologici generano un numero considerevole di falsi negativi [1]. Anche i test rapidi risultano poco affidabili, fondamentalmente a causa della bassa capacità predittiva in positivo e della scarsa sensibilità [43].

In conclusione, la vaccinazione con il vaccino tradizionale mostra una limitata efficacia farmacoeconomica. Questo risultato è anche influenzato dalla scelta di considerare solo i costi diretti sanitari, limitando così la prospettiva di costo unicamente a quella del SSN. Tuttavia emerge chiaramente come la vaccinazione tradizionale, sia da un punto di vista clinico che farmacoeconomico, non si dimostri una strategia ottimale per la popolazione anziana, probabilmente causa dell'immunosenescenza e quindi della limitata efficacia del vaccino convenzionale su questa categoria maggiormente vulnerabile. La vaccinazione con vaccino convenzionale si è dimostrata, nell'ampia letteratura disponibile, sicuramente molto efficiente sia in termini di prevenzione che di costo efficacia nella popolazione adulta sana. L'utilizzo del vaccino adiuvato con MF59® (Fluad®) in sostituzione di quello tradizionale permette una protezione più efficace e più economicamente razionale dalla sindrome influenzale per la popolazione anziana, in particolare se affetta da patologie croniche. Anche nel caso di un'epidemia influenzale causata da ceppi virali antigenicamente diversi da quelli presenti nel vaccino, il vaccino adiuvato è in grado di fornire tassi di protezione maggiori di quelli determinati dalla vaccinazione tradizionale, determinando comunque un risparmio nei costi a carico del SSN, rispetto alle alternative disponibili.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato supportato da Novartis Vaccines.

BIBLIOGRAFIA

1. Gasparini R, Lucioni C, Lai P. Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani in Liguria. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2003; 5(Suppl. 1): 23-30
2. Armstrong BG, Mangtani P, Fletcher A, Kovats S, McMichael A, Pattenden S et al. Effect of influenza vaccination on excess deaths during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people. *Br Med J* 2004; 329: 660
3. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006; 24: 1159-69

4. Puig Barberà J, González Vidal D. MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine: an improved interpandemic influenza vaccine for vulnerable populations. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6: 659-65
5. Nichol K. Cost benefit analysis of a strategy for healthy working adults against influenza. *Arch Intern Med* 2001; 161: 749-59
6. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Buggle F. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. *Stroke* 2005; 36: 1501-6
7. Nichol K. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 1769-75
8. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002; 20: 1831-6
9. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1769-76
10. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 2673-80
11. Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 2003; 49: 177-84
12. Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine* 2008; 26: 1525-9
13. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007; 25: 7313-21
14. DemoIstat. Popolazione residente al 1 Gennaio 2008 per età, sesso e stato civile. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.demo.istat.it/pop2008/index.html> (ultimo accesso: febbraio 2009)
15. Istat. Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari - anno 2005. Italia. Disponibile on line all'indirizzo http://www.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20070302_00/ (ultimo accesso: febbraio 2009)
16. Baio G, Pammolli F, Baldo V, Trivello R et al. Object-oriented influence diagram for cost-effectiveness analysis of influenza vaccination in the Italian elderly population. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2006; 6: 293-301
17. Valent F, Schiava F, Gnesutta D, Brianti G, Barbone F; Gruppo regionale influenza Friuli-Venezia Giulia. Evaluation of the effectiveness of influenza vaccination among the elderly in Friuli-Venezia Giulia (Italy). *Epidemiol Prev* 2005; 29: 195-203
18. Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ufficio V. Vaccinazione antinfluenzale: stagione 2007-2008. Coperture vaccinali (per 100 abitanti) stimate dal Ministero della Salute, sulla base dei riepiloghi inviati da Regioni e Province Autonome. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.ministerosalute.it/influenza/documenti/CopVaccInfl2007-08sito.pdf> (ultimo accesso: febbraio 2009)
19. Scuffham P, West P. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. *Vaccine* 2002; 20: 2562-78
20. Piercy J, Ryan J, Megas F. Economic evaluation of MF59 adjuvanted vaccine against influenza in the high-risk elderly population in France. *J Med Econ* 2004; 7: 1-18
21. Bocchino B, Bove E, Bonomo G, Buono G, Cutillo AG, De Cicco F et al. Impatto della Vaccinazione Antinfluenzale nella ASL di Benevento. EpiCentro Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/focus/influenza/flu-benev.asp> (ultimo accesso: febbraio 2009)
22. Montomoli E, Pozzi T, Alfonsi V. Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale negli anziani in due stagioni epidemiche a confronto nella provincia di Siena. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2003; 5(Suppl. 1): 31-38
23. Gasparini R, Lucioni C, Mazzi S. Vaccino adiuvato vs vaccino tradizionale nella strategia antinfluenzale: una valutazione farmacoeconomica. *Pharmacoeconomic Issues in Vaccines* 2002; 1-10
24. Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J. Establishing the health and economic impact of influenza vaccination within the European Union 25 countries. *Vaccine* 2006; 24: 6812-22

25. European Committee For Proprietary medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Londra, 1999
26. European Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Londra, 1997
27. Pyhälä R, Aho K. Serum HI antibody and protection against influenza: a follow-up survey at community level of three epidemics caused by different H3N2-variants. *Int J Epidemiol* 1975; 4: 127-9
28. Rytel MW, Jackson LJ, Ferstenfeld JE, Rosenkranz MA. New live attenuated influenza A/England/42/72 (H3N2) vaccine (Alice): reactogenicity, immunogenicity, and protection efficacy. *J Infect Dis* 1975; 132: 652-9
29. Potter CW, Oxford JS. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br Med Bull* 1979; 35: 69-75
30. Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwara J, Kataoka K, Goto S et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997; 15: 962-7
31. Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004; 103: 133-8
32. De Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M et al. Safety and immunogenicity of MF59C.1-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1999; 17: 3094-101
33. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M. Vaccines for preventing influenza in the elderly (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1
34. Piercy J, Ryan J. Global economic evaluation of adjuvanted influenza vaccination. Poster presentation. 11th International Congress on Infectious Diseases. 2004, Cancun, Mexico
35. Novartis Vaccines, data-on-file, sulla base dei dati pubblici sui risultati di aggiudicazione delle gare
36. Pontrelli G, Bella A, Salmaso S. Indagine sugli aspetti organizzativi della campagna stagionale di vaccinazione antinfluenzale. Bollettino Epidemiologico Nazionale - Notiziario ISS 2004; 17
37. Garattini L, Castelnuovo E, Lanzeni D, Viscarra C et al. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2003; 4: 109-14
38. Sistema Statistico Nazionale – Istituto Nazionale di Statistica. Il valore della moneta in Italia dal 1861 al 2007. ISTAT. Settore Prezzi. Informazioni N.8, 2008
39. Gazzetta Ufficiale n. 134 del 12-6-2006. Intesa, ai sensi dell'articolo 2 della legge 26 maggio 2004, n. 138, di conversione in legge del decreto-legge 29 marzo 2004, n. 81, sulle proposte di accordi collettivi nazionali per la medicina generale e per la specialistica convenzionata - Testo integrato Accordo collettivo nazionale per la medicina generale. Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.143. Provvedimento 23 marzo 2005
40. Colombo GL, Muzio A, Longhi A. Valutazione economica di Infliximab (Remicade®) vs Etanercept (Enbrel®) nel trattamento dell'artrite reumatoide. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2003; 4: 77-86
41. Sessa A, Bettoncelli G, D'Ambrosio G et al. Lo studio 606: l'influenza ai raggi X. *Rivista SIMG* 2002, n. 2
42. Aballéa S, Chancellor J, Martin M, Wutzler P, Carrat F, Gasparini R et al. The cost-effectiveness of influenza vaccination for people aged 50 to 64 years: an international model. *Value Health* 2007; 10: 98-116
43. SNLG – Sistema Nazionale per le Linee Guida. LINEA GUIDA: La gestione della sindrome influenzale. Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità. 2008
44. Lista di trasparenza dei medicinali inseriti nell'elenco dei farmaci equivalenti (Legge 178/2002) con i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 16 febbraio 2009
45. Informatore Farmaceutico – 69a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2009
46. Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie. Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006
47. Statistiche sui ricoveri ospedalieri. Disponibile on line all'indirizzo http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp (ultima consultazione: marzo 2009)
48. Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, Minutello A, Popova O, Toneatto D et al. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 3063-5
49. Progetto vaccinazioni antinfluenzali – campagna 2008-2009 – Regione Lombardia. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.snamimilano.org/dati/ContentManager/files/vaccinazioni.pdf> (ultima consultazione febbraio 2009)