

2

Programma
MASTER

2 lunedì
ottobre
2017

14,30-20,00

PERCORSO DI VACCINOLOGIA
LA VACCINAZIONE ANTI INFLUENZALE: NUOVI
STRUMENTI, NUOVE STRATEGIE

**Le valutazioni economiche dei
programmi di vaccinazione: conoscere
le metodologie, saper leggere i risultati**

Paolo Bonanni

**Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Firenze**



Health Technology Assessment (HTA)

Un insieme di **valutazioni tradizionali** nel campo delle vaccinazioni (carico di malattia, analisi farmaco-economica) sono state unite recentemente a **valutazioni di carattere etico, di accettabilità, di equità, etc.)** sotto la denominazione di Health Technology Assessment

L' HTA può essere definita come una forma di ricerca multidisciplinare e strutturata che mira ad esaminare le **implicazioni cliniche (efficacia, sicurezza, indicazioni d'uso), economiche, organizzative, etiche, legali, sociali e culturali** della diffusione e dell'uso di specifiche tecnologie biomediche



Alcune considerazioni....

- Ogni anno aumenta la consapevolezza che l'HTA sia l'approccio più corretto e trasparente per supportare i *decision makers* nelle decisioni in ambito sanitario.
- L'HTA è particolarmente importante e necessario per il settore della Sanità Pubblica e della prevenzione, come quella vaccinale, con interventi sanitari rivolti alle persone sane.
- L'HTA applicata alla prevenzione è argomento di studio e analisi da parte di molti esperti del settore, con diverse pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali e numerose le presentazioni/comunicazioni in congressi nazionali, regionali, locali e di società scientifiche.
- Tuttavia, si assiste sempre più spesso a un **NON UTILIZZO DI TALI DATI PER LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE DA PARTE DEI DECISION MAKERS**.
- Inoltre, gli esperti del settore si trovano sempre più spesso a presentare i risultati delle loro valutazioni ai colleghi, ma non ai *decision makers*, che dovrebbero essere i principali utilizzatori di tali valutazioni.

Alla luce di tali criticità, è necessario cercare di migliorare il TRASFERIMENTO dei risultati delle valutazioni HTA ai *decision makers* e a tutti gli *stakeholders* per cercare di riempire il gap tra scienza e autorità e favorire le decisioni basate sulle evidenze.



Se ci è tutto chiaro,
vuol dire che
ci è sfuggito
il resto.



Le evidenze scientifiche **ci sono?**

Sono **utilizzate** nel processo decisionale?

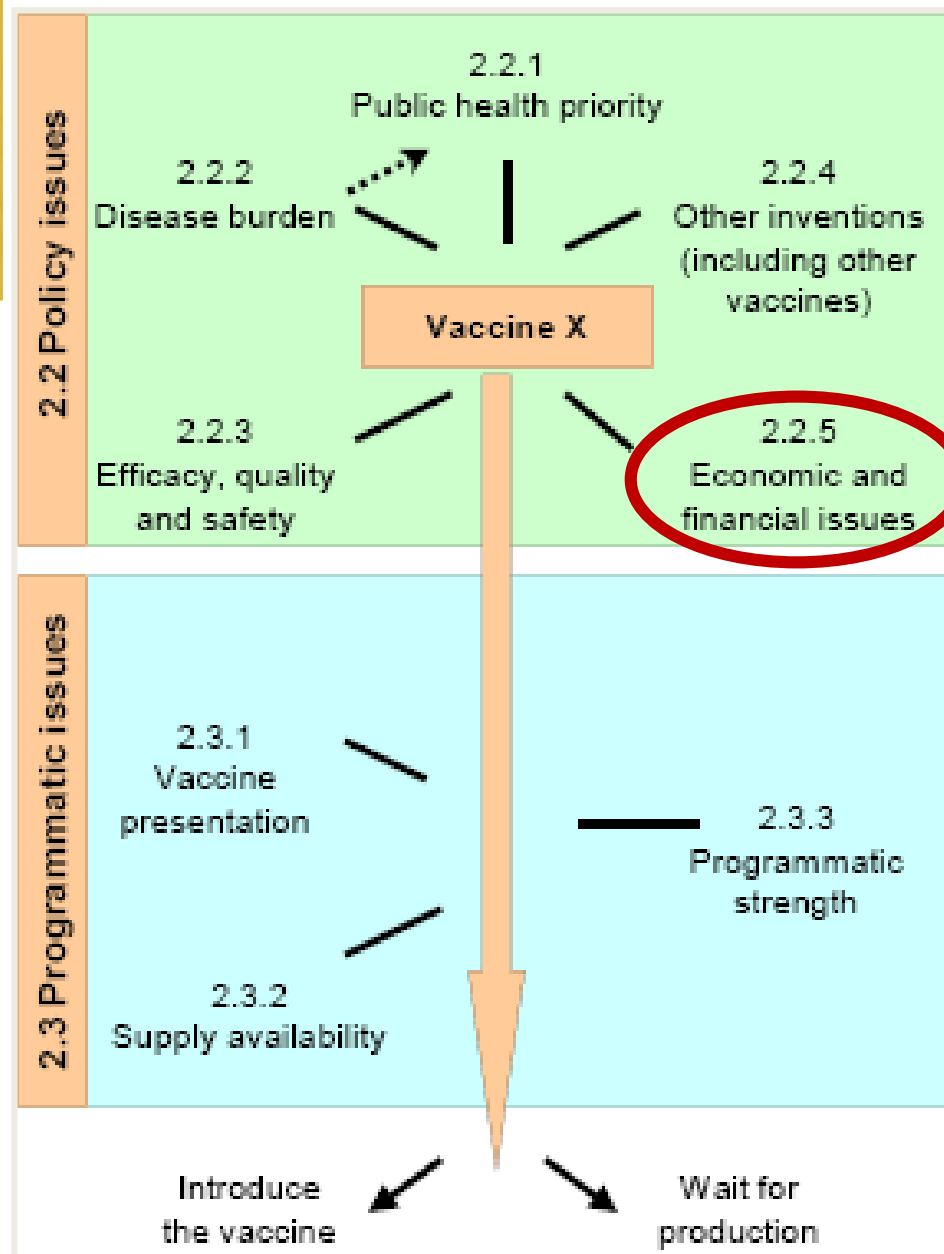
Come migliorare il loro **trasferimento** ai *decision makers* e a tutti gli *stakeholders* ?

Vaccine Introduction Guidelines

Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation

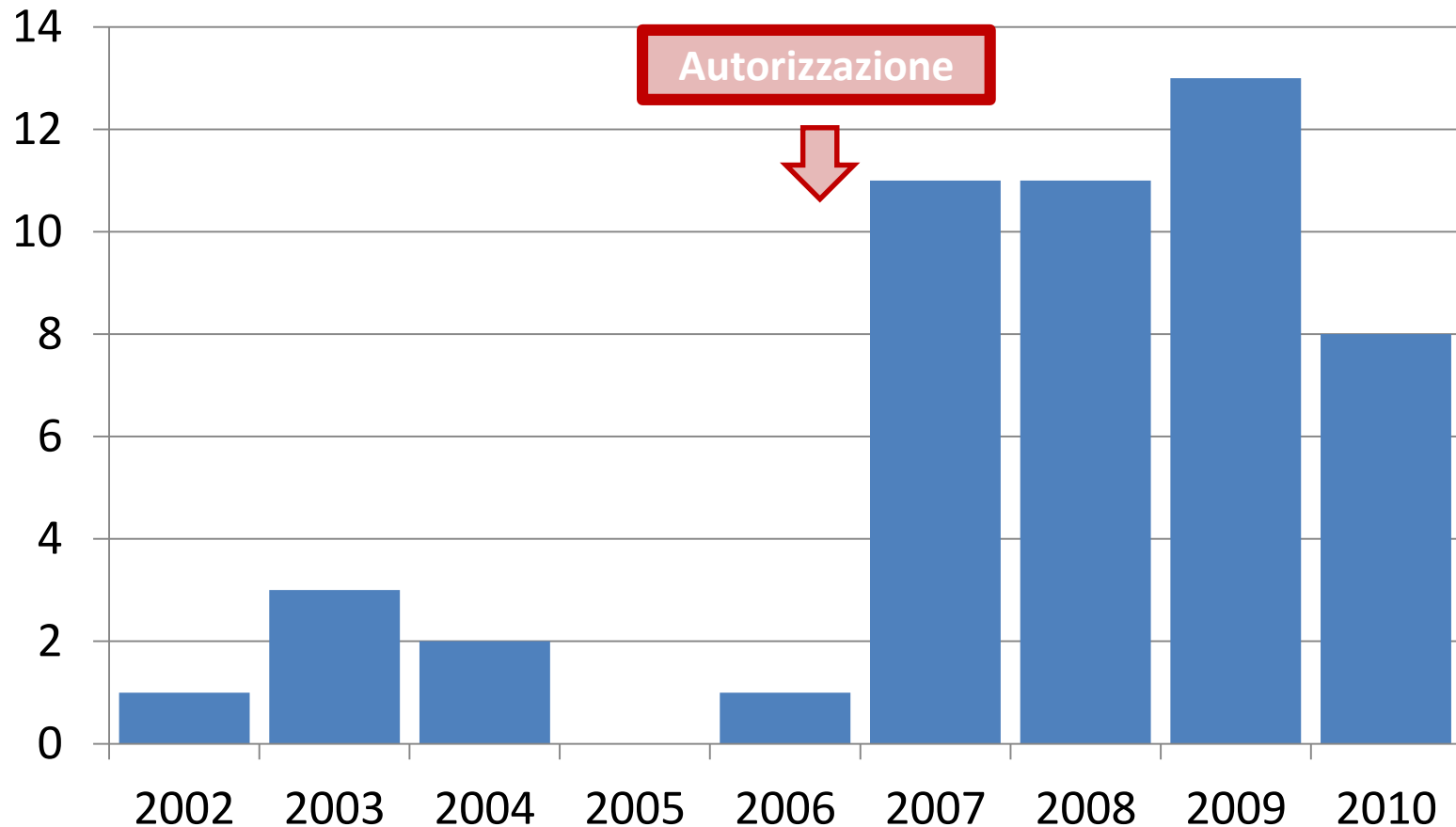
Accettabilità

Fattibilità



Diffusione degli studi farmaco-economici: un esempio

Analisi di costo-efficacia sulla vaccinazione anti-HPV



Criteria e percorsi per l'introduzione di ulteriori nuove vaccinazioni tra le strategie di prevenzione

La crescente disponibilità di nuove tecnologie vaccinali, pone la necessità di operare delle scelte al fine di razionalizzare l'impiego delle risorse disponibili e massimizzare i risultati in termini di salute, garantendo alla collettività un'adeguata protezione per le malattie prevenibili tramite vaccinazione. Alla luce di ciò, appare evidente l'esigenza di stabilire criteri chiari, robusti e condivisi al fine di guidare i processi decisionali relativi all'introduzione di una vaccinazione tra i programmi di prevenzione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

L'approccio che meglio ripercorre i criteri proposti dall'OMS è l'Health Technology Assessment (HTA), procedura la cui validità nel valutare le tecnologie sanitarie esistenti o di nuova introduzione è internazionalmente riconosciuta.

L'HTA è un processo multidisciplinare e indirizzato a supportare le scelte politiche che si propone come ponte tra il mondo scientifico e quello politico, trasferendo le migliori evidenze scientifiche disponibili ai decisori istituzionali.

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

PNPV 2017-2019



Ogni anno aumenta la consapevolezza che l'*Health Technology Assessment* (HTA) sia l'approccio più corretto e trasparente per supportare i responsabili delle politiche sanitarie nelle decisioni in ambito sanitario. Tale approccio risulta ancora più importante e necessario per il settore della Sanità Pubblica. Infatti, nell'ambito della prevenzione, ad esempio quella vaccinale, i *decision makers* si trovano a dover decidere se adottare un intervento sanitario rivolto alle persone sane a scapito di interventi terapeutici rivolti alle persone malate. Proprio perché gli interventi di prevenzione sono rivolti a persone sane, spesso non si percepisce il beneficio prodotto (assenza di malattia, riduzione del carico sanitario e diminuzione dei costi diretti e indiretti correlati alla malattia) e sono visti solo come costi e non come investimenti che generano benefici a breve e lungo termine. Tale criticità risulta ancora più evidente nell'attuale periodo di *spending review* in Italia.

Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

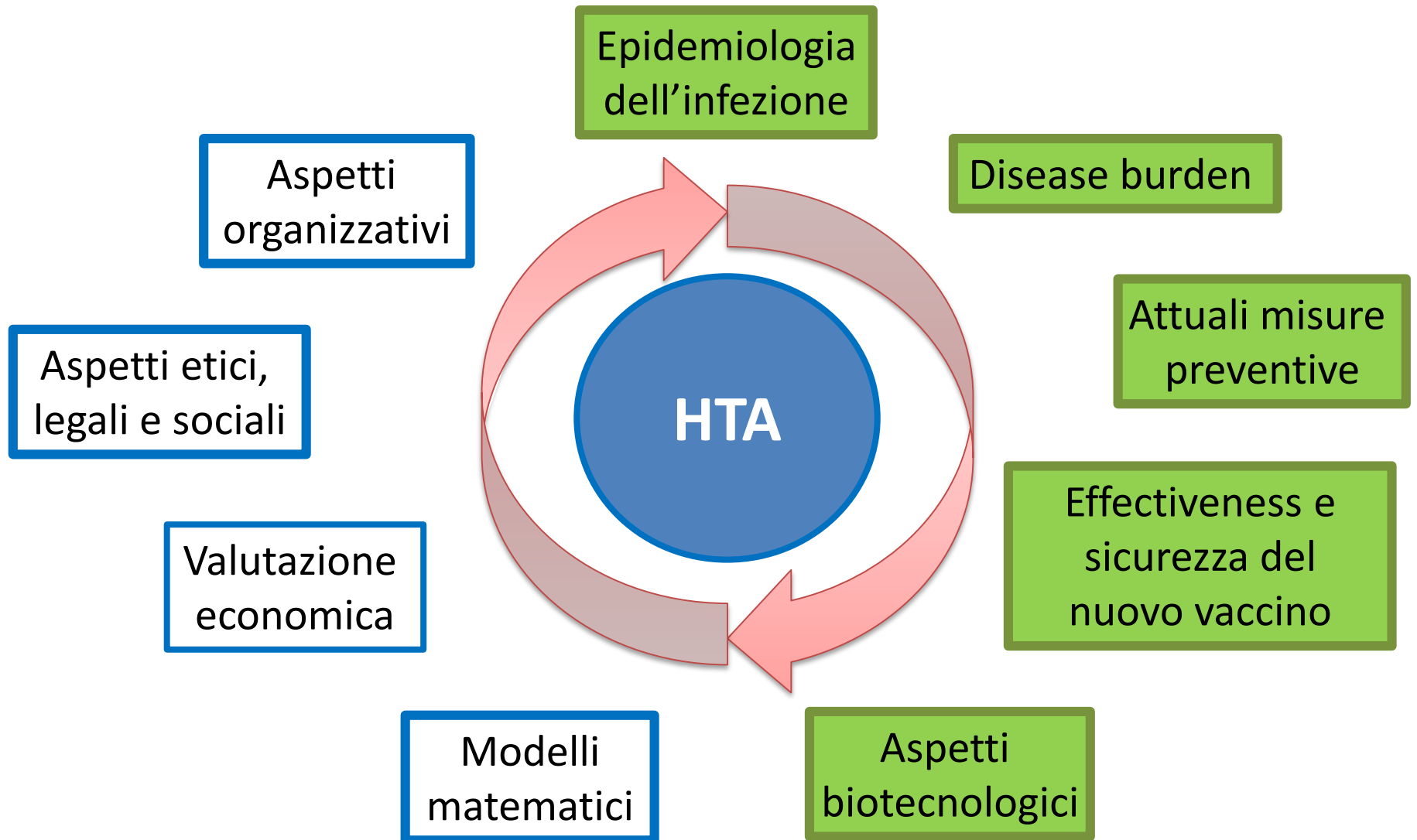
PNPV 2017-2019



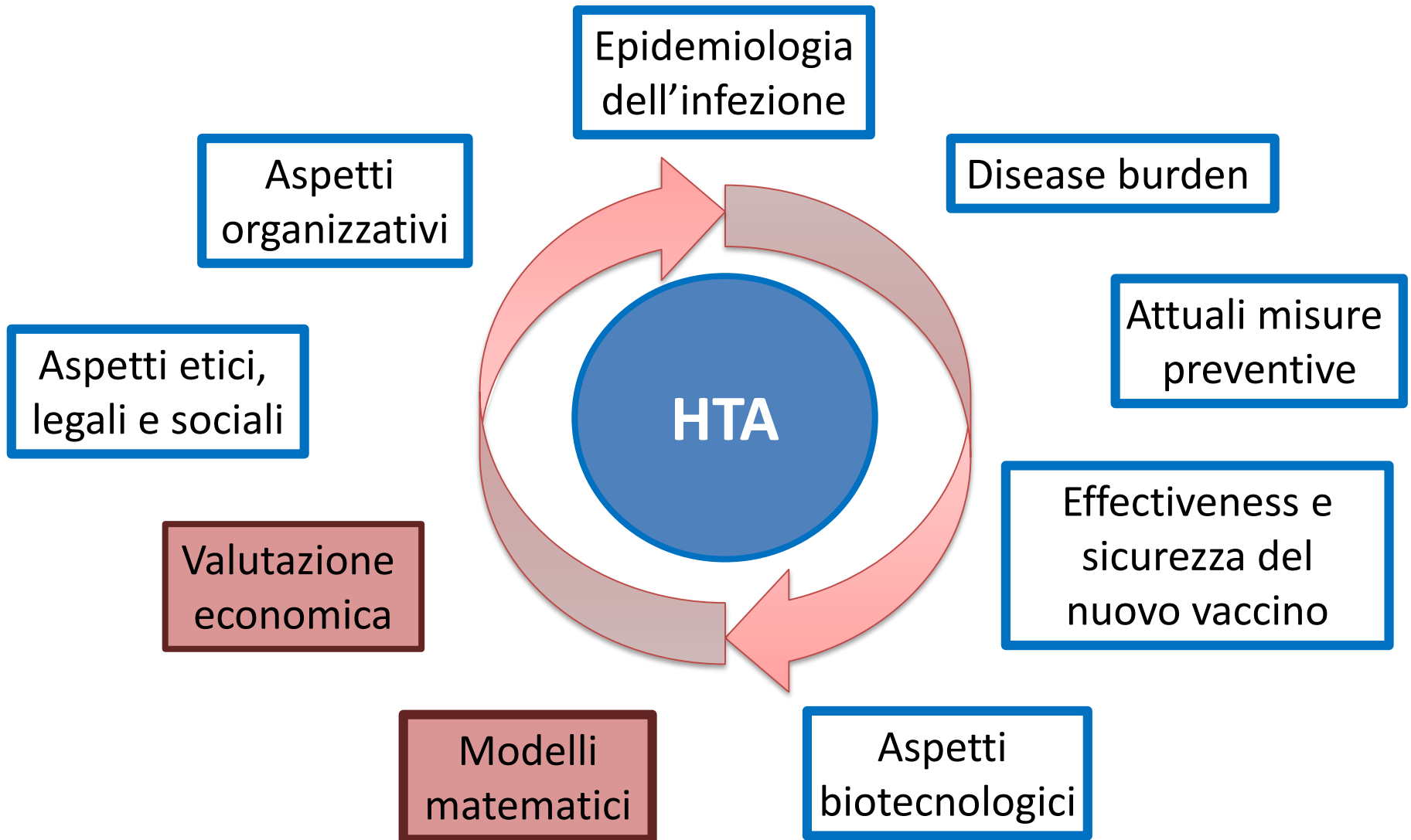
A tal proposito, ai fini della valutazione delle potenzialità e dei limiti di un vaccino, nel contesto della situazione epidemiologica, clinica, economica e organizzativa del nostro Paese, di notevole rilevanza è lo strumento dell'Health Technology Assessment, che si configura come un “ponte” tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale, andando a valutare le caratteristiche di una patologia (incidenza, prevalenza, popolazione a rischio e vie di contagio), i fattori di costo diretto e indiretto che la malattia induce, nonché i possibili benefici che potrebbero derivare dalla strategia vaccinale.

Sono attesi a breve nuovi vaccini che andranno ad incrementare ulteriormente l'offerta rivolta alla popolazione per i quali sarà rilevante lo strumento dell'*Health Technology Assessment*.

HTA



HTA e valutazioni economiche



Elementi per valutare l'introduzione di un vaccino (HTA)

Tabella 1 - Elementi per valutare l'introduzione di un vaccino

| | |
|--|--|
| <p>Per tutte le patologie oggetto di strategie vaccinali sono presi in esame i seguenti elementi:</p> | <ol style="list-style-type: none">1. Quadro epidemiologico dell'infezione/malattia.2. Impatto dell'infezione/malattia in termini di mortalità, morbosità, disabilità e ricorso ai servizi sanitari.3. Valutazione dei competitor.4. Sicurezza e efficacia dell'intervento vaccinale in oggetto. |
| <p>Per i vaccini di più recente disponibilità, sono considerati, ove disponibili, anche i seguenti elementi:</p> | <ol style="list-style-type: none">5. Modellizzazione matematica dell'evoluzione dell'infezione/malattia in seguito alla realizzazione dell'intervento vaccinale.6. Valutazione economica del programma vaccinale.7. Disamina degli aspetti etici, legali e sociali, con particolare riguardo alla percezione della popolazione sulla gravità della malattia, all'accettabilità ed all'adesione all'intervento.8. Valutazione delle discussioni organizzative e degli aspetti operativi. |

Modellizzazione matematica dell'impatto clinico ed economico dell'intervento vaccinale, mediante simulazione dell'evoluzione dell'infezione/malattia in seguito alla realizzazione dello stesso

Valutazione economica dell'intervento vaccinale: tale analisi potrà essere condotta con diversi approcci come quello della revisione della letteratura scientifica, dell'analisi costo-efficacia, dell'analisi costo-utilità, dell'analisi di minimizzazione dei costi e della budget impact analysis

Ruolo della valutazione economica

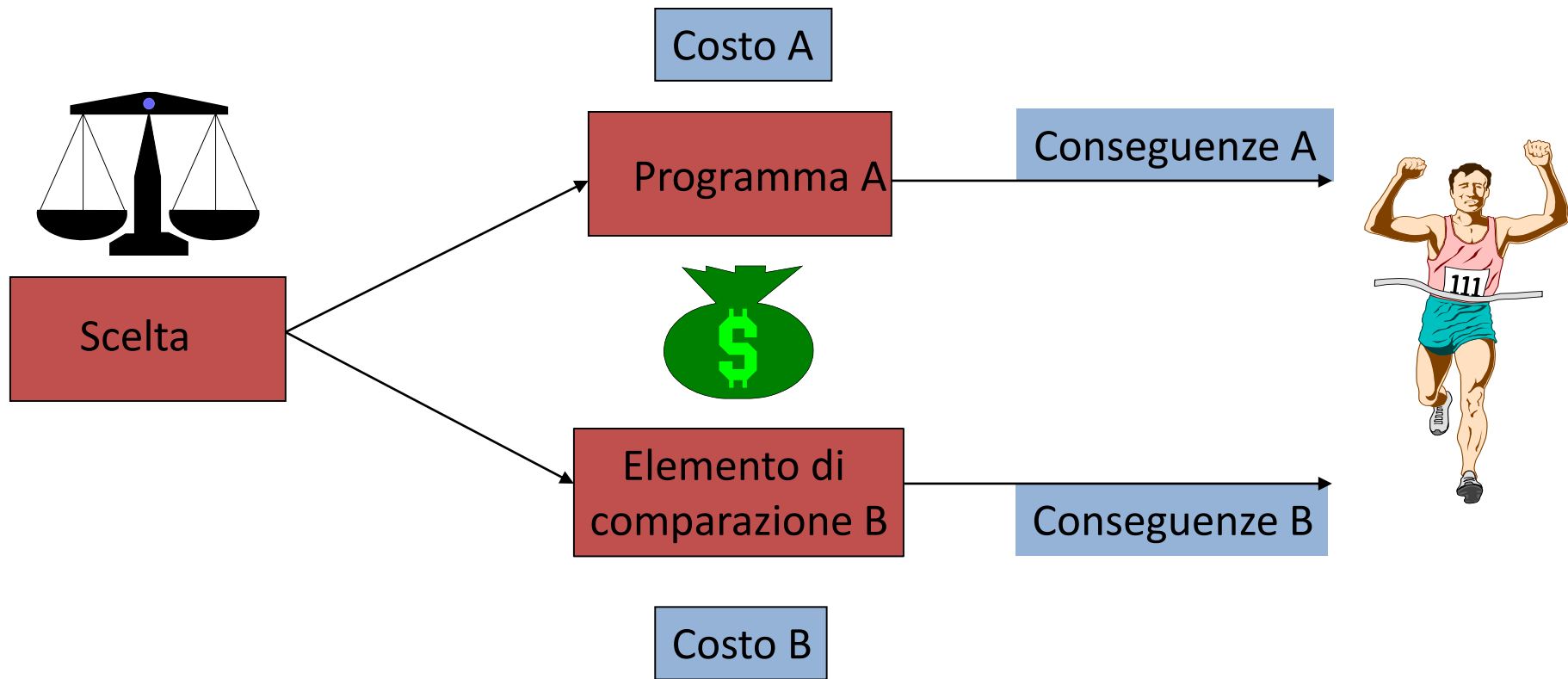
- incoraggia una decisione basata su costi/esiti piuttosto che sul taglio indiscriminato dei costi
- aiuta i decisori della Sanità a definire priorità di intervento
- aiuta i decisori della Sanità a scegliere le opportunità di prevenzione, diagnosi e cura più 'cost-effective' (cioè più redditizie in termini di risultato di salute in rapporto alle risorse impiegate)
- aiuta a definire politiche di prescrizione e di prevenzione 'cost-effective'

Le fasi principali di una valutazione economica

- definizione del **problema** e descrizione precisa degli **interventi alternativi**
- quantificazione dei **costi** (costo netto dell'intervento)
- quantificazione delle **conseguenze in termini di salute** (efficacia netta dell'intervento)
- calcolo del **rapporto costo-efficacia** e valutazione della decisione da prendere
- esecuzione delle opportune analisi di sensibilità

Che cosa è una valutazione economica?

Una valutazione che implica sempre una **analisi comparativa** tra corsi d'azione alternativi

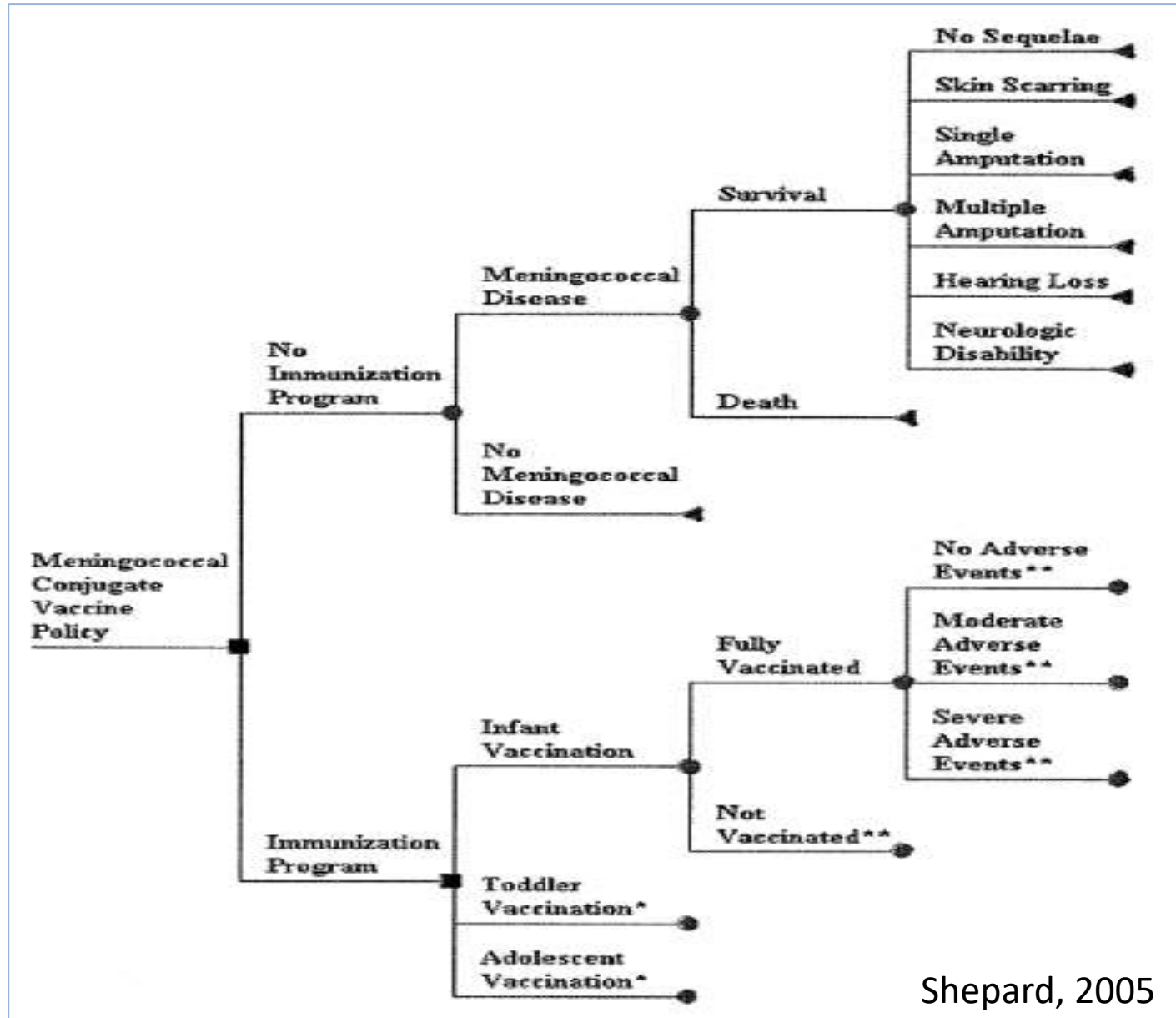


Sintesi dei metodi della farmacoeconomia

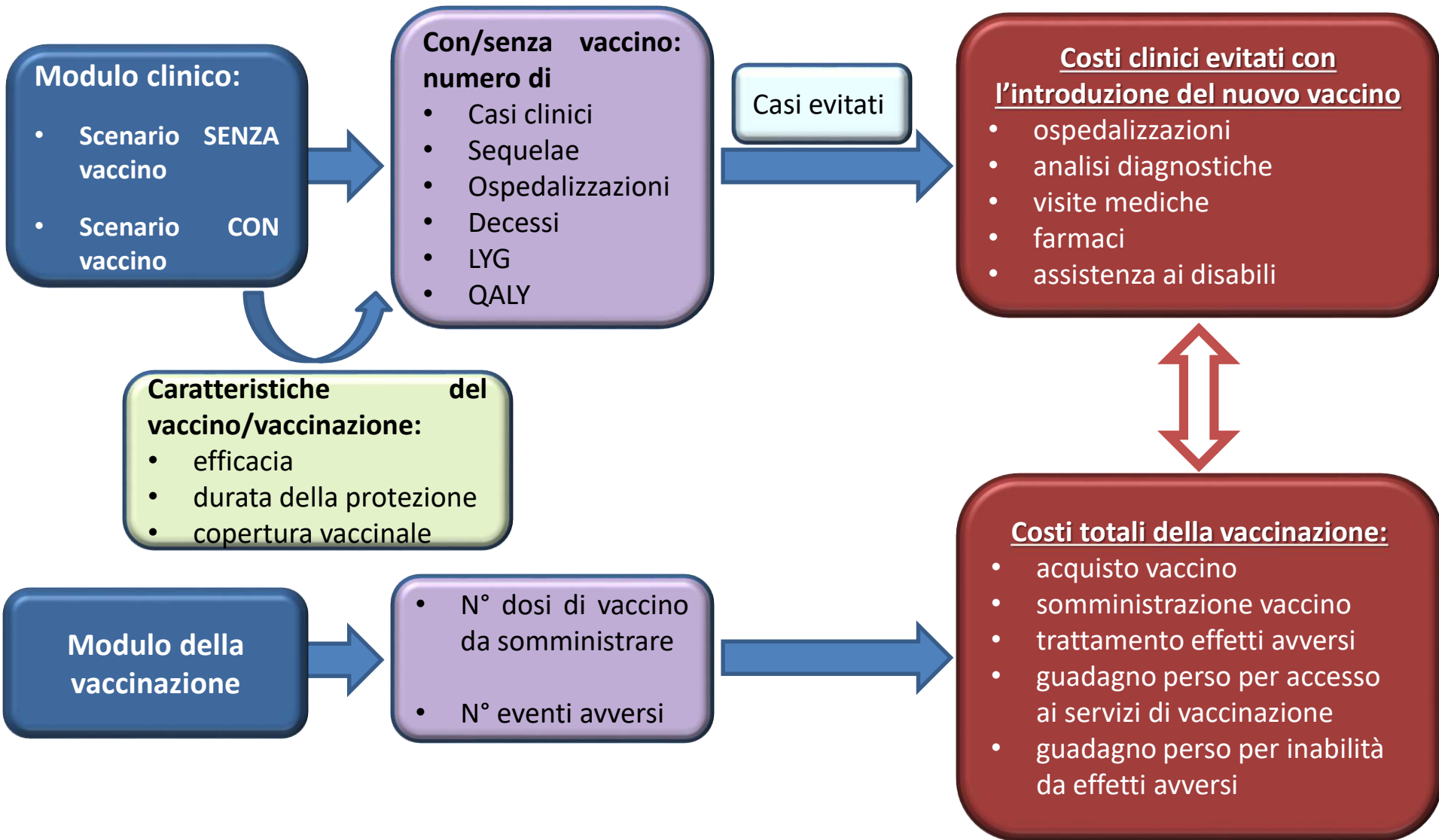
| metodo | esiti | risultati |
|----------------------|--------------------|---|
| Costo-efficacia | unità di efficacia | confronta il costo per unità di esito |
| Costo minimizzazione | uguali | il costo più basso |
| Costo-utilità | unità di utilità | confronta il costo per unità di utilità |
| Costo-beneficio | Lire | trasforma gli esiti in un valore monetario |

Albero decisionale

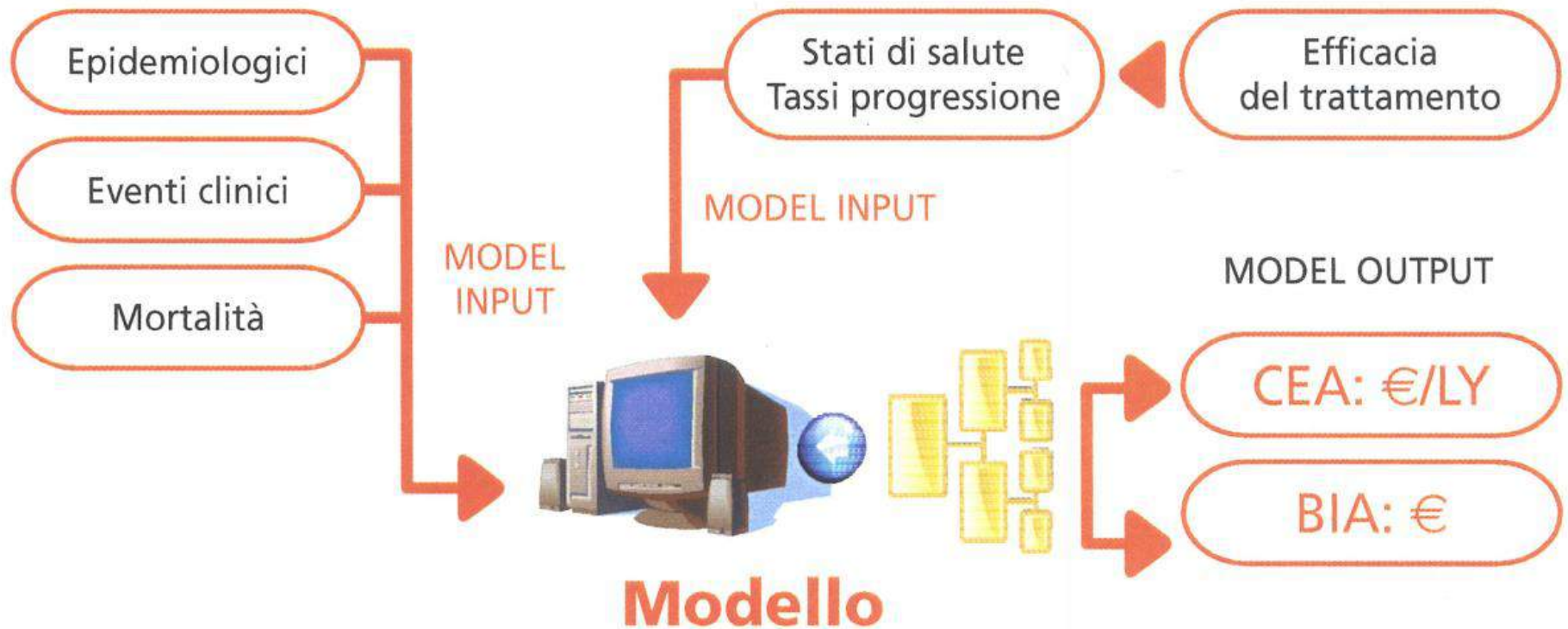
Cost-Effectiveness of Conjugate Meningococcal Vaccination Strategies in the United States



Modello matematico



Uno sguardo alla modellistica



Le valutazioni economiche utilizzano dei modelli matematici che **simulano l'epidemiologia di una malattia e il funzionamento di determinati atti medici (approssimando la realtà) per poi predirne gli esiti**

Strumenti di farmaco-economia maggiormente utilizzati

✓ **Analisi Costo-efficacia e/o Costo-utilità (CEA)**

Analisi economica VERA E PROPRIA

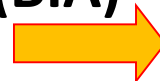


Efficienza e convenienza economica
Stabilisce delle priorità



✓ **Analisi d'Impatto sul Budget (BIA)**

Focalizzata sui COSTI



Sostenibilità finanziaria

Differenze tra CEA e BIA

- La **CEA** stima con **una prospettiva lifetime** costi ed efficacia incrementali di una nuova terapia rispetto ai trattamenti attualmente disponibili e impiegati per un paziente rappresentativo della popolazione target. Fornisce una stima dell'efficienza o valore della nuova terapia rispetto alle alternative. **Quale trattamento dà la maggiore efficacia al minor costo?**
- La **BIA** analizza l'impatto sull'uso e sui costi sanitari diretti di un Sistema Sanitario Nazionale o Locale che derivano dall'introduzione di una nuova terapia, **per il primo anno e per quelli successivi alla sua introduzione.**

Due modelli a confronto

Caratteristiche

A chi indirizzarli?

Global Cohort Model

Cost-effectiveness Analysis

Complessità
Accuratezza



- A chi valuta politiche sanitarie
- A chi vuole analizzare un ampio numero di informazioni cliniche ed economiche

Prevalence based Model

Budget Impact model

Trasparenza*
Comprensione

- A chi vuole risposte semplici su impatto clinico e costi

*dei calcoli e NON dei dati inseriti

Due modelli a confronto

Population Model

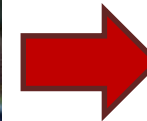
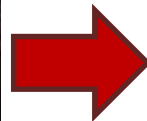


L'intera popolazione
è studiata per 1-5
anni



La coorte è seguita
per tutta la vita

Cohort Model



**Valutazione economica della
vaccinazione anti-herpes zoster
negli anziani in Italia**

Il rischio di HZ e PHN aumenta con l'aumentare dell'età

- **L'aumento dell'età**, con la fisiologica immunosenescenza, è il principale fattore di rischio

- 2/3 dei casi di HZ nei soggetti 50+

Problema di salute

- Altri fattori di rischio determinano **la diminuzione dell'immunità cellulo-mediata** → > rischio di sviluppare HZ

- Immunodepressione

- Patologie croniche: es. **BPCO, Diabete Mellito, malattie cardiovascolari**

- aumenta il rischio di HZ ma soprattutto la fragilità dei pz affetti e le complicanze in caso di HZ

Immunità cellulare VZV specifica si riduce con l'età ⁽¹⁾



* Measured by in vitro VZV induced lymphocytes stimulation

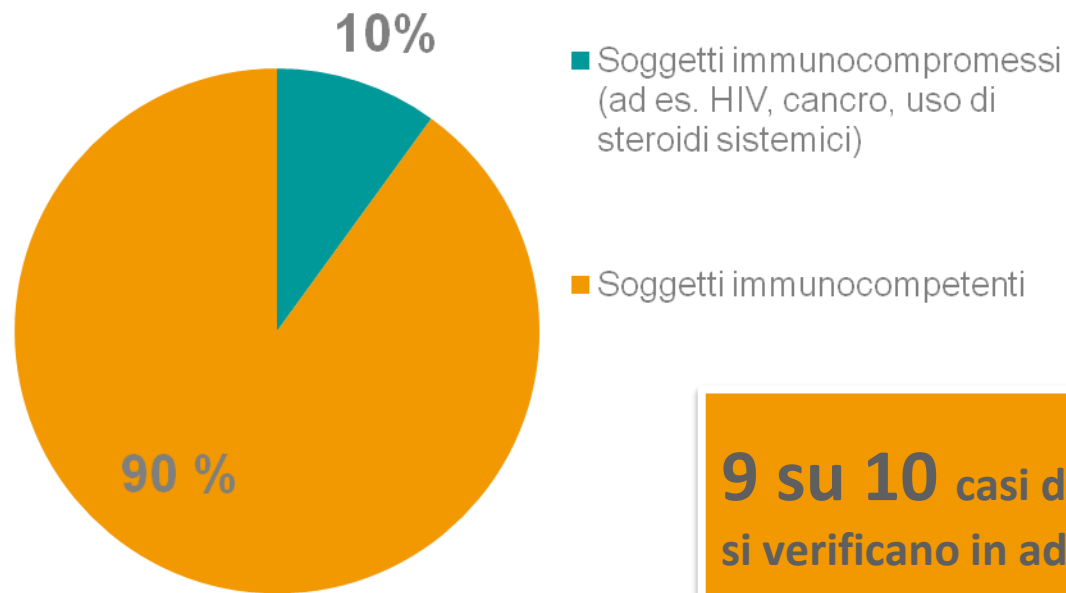
Incidenza di HZ e PHN per classi di età



1. Burke BL et al. Arch Intern Med (1982)

La grande maggioranza dei casi di HZ si verifica in soggetti immunocompetenti

Benché i pazienti immunocompromessi siano più a rischio¹, **circa il 90% dei pazienti affetti da herpes zoster è immunocompetente**²⁻⁵



9 su 10 casi di Fuoco di S. Antonio si verificano in adulti immunocompetenti

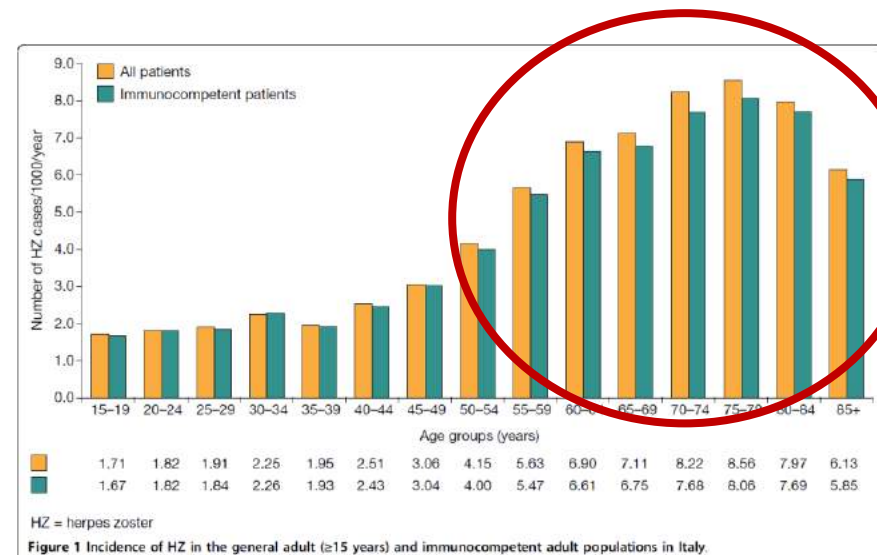
1. Kempf W et al. *Swiss Med Wkly* (2007);
2. Ragozzino MW et al. *Medicine* (1982);
3. Helgason S et al. *BMJ* (2000);
4. Chidiac C et al. *Clin Infect Dis* (2001);
5. Donahue JG et al. *Arch Intern Med* (1995)

Incidenza dell'Herpes Zoster in Italia

- ✓ Studio condotto a livello regionale in **Piemonte** sulla popolazione sopra i 14 anni seguita dai MMG [Di Legami 2007].
 - *E' stata stimata un'incidenza totale di **1,74 casi/1.000** abitanti, con variazioni da **1,15/1.000** anni persona (95% CI 0.53-2.18) nel gruppo 45-64 anni a **5,78/1.000** anni persona (95% CI 3.53-8.92) per soggetti di oltre 74 anni*

- ✓ Uno studio retrospettivo di popolazione è stato condotto in 4 Regioni su soggetti ≥ 50 anni.

- *L'incidenza è risultata di **4.31 per 1.000** anni persona (95% CI: 4.11-4.52) per la popolazione complessiva, **4.07 per 1.000** anni persona (95% CI: 3.88-4.27) per gli adulti immunocompetenti. L'incidenza aumentava con il crescere dell'età, con **picco tra 75 e 79 anni** [Gialloreti 2010].*



Costi delle ospedalizzazioni per patologie correlate all'Herpes Zoster in Toscana (anni 2002-2012)

- Nel periodo 2002-2012 in Toscana sono state registrate **4.475 ospedalizzazioni** per patologie legate ad Herpes Zoster:
 - 4.048 ricoveri in regime ordinario (**90%**)
 - 427 ammissioni in day-hospital (DH),
con una **media annuale di 368 ricoveri ordinari e 39 in DH.**

Il costo legato ai ricoveri per HZ e sue complicanze è stato complessivamente di **13.876.979 €**,
di cui

- **12.996.385 €** per quelli ordinari,
- **880.594 €** per i ricoveri in DH,

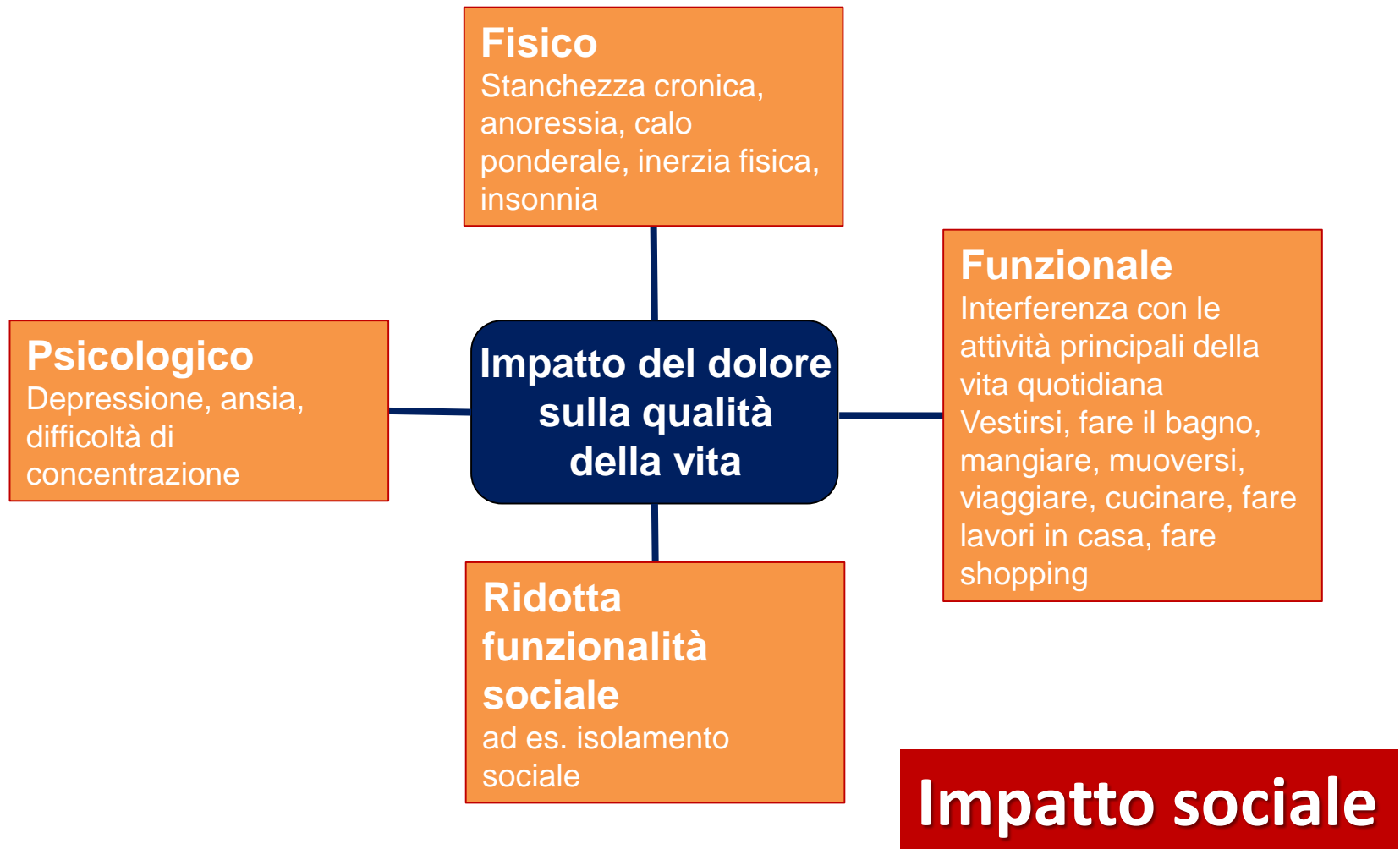
con un costo medio annuo di **1.261.544€**

e di **3.101€** per ogni caso ospedalizzato.

Impatto economico

Impatto del dolore da Herpes Zoster sulla qualità della vita correlata alla salute

Un dolore **di lunga durata** può portare alla depressione o a pensieri di suicidio



Il nuovo equilibrio socio-demografico

- **Invecchiamento** della popolazione
- Aumento dell'**aspettativa di vita**
- Crescita del peso percentuale della fascia di popolazione di età pari o superiore ai 65 anni: nel 2050 più di un terzo della popolazione italiana avrà più di 65 anni.

Impatto futuro



**Vaccino
efficace e
sicuro**

**Elevato *disease
burden*
dell'herpes
zoster**

**Elevato
impatto
sociale**

**Raccomandata solo
in alcune Regioni
(Calabria, Liguria,
Sicilia e Veneto)**

Spending review

Nuovi vaccini

**Costo-efficace
≥60 anni???**

**E' economicamente
sostenibile da parte
del Servizio
Sanitario?**



Cosa abbiamo bisogno di sapere?

1. Quale può essere l'impatto della vaccinazione anti-HZ negli anziani a **BREVE TERMINE**?
2. Quale è l'impatto della vaccinazione anti-HZ negli anziani a **LUNGO TERMINE**?
3. Ci possiamo permettere questa vaccinazione?



CLINICAL AND ECONOMIC IMPACT OF HERPES ZOSTER VACCINATION IN ELDERLY IN ITALY.

Sara Boccalini¹, Cristiano Alicino^{2*}, Domenico Martinelli³, Angela Bechini¹, Emilia Tiscione¹, Barbara Pellizzari⁴, Rosa Prato³, Giancarlo Icardi², Stefania Iannazzo⁵, Paolo Bonanni¹

¹ Department of Health Sciences, University of Florence, Italy; ² Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy; ³ Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia; ⁴ Regional Center for Disease Prevention and Control, Veneto Region, Italy; ⁵ Ministry of Health, Rome, Italy



Ministero della Salute



Centro Nazionale per la
Prevenzione ed il Controllo
delle Malattie



Regione Liguria



Università
degli Studi
di Genova



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE
DSS
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE DELLA SALUTE

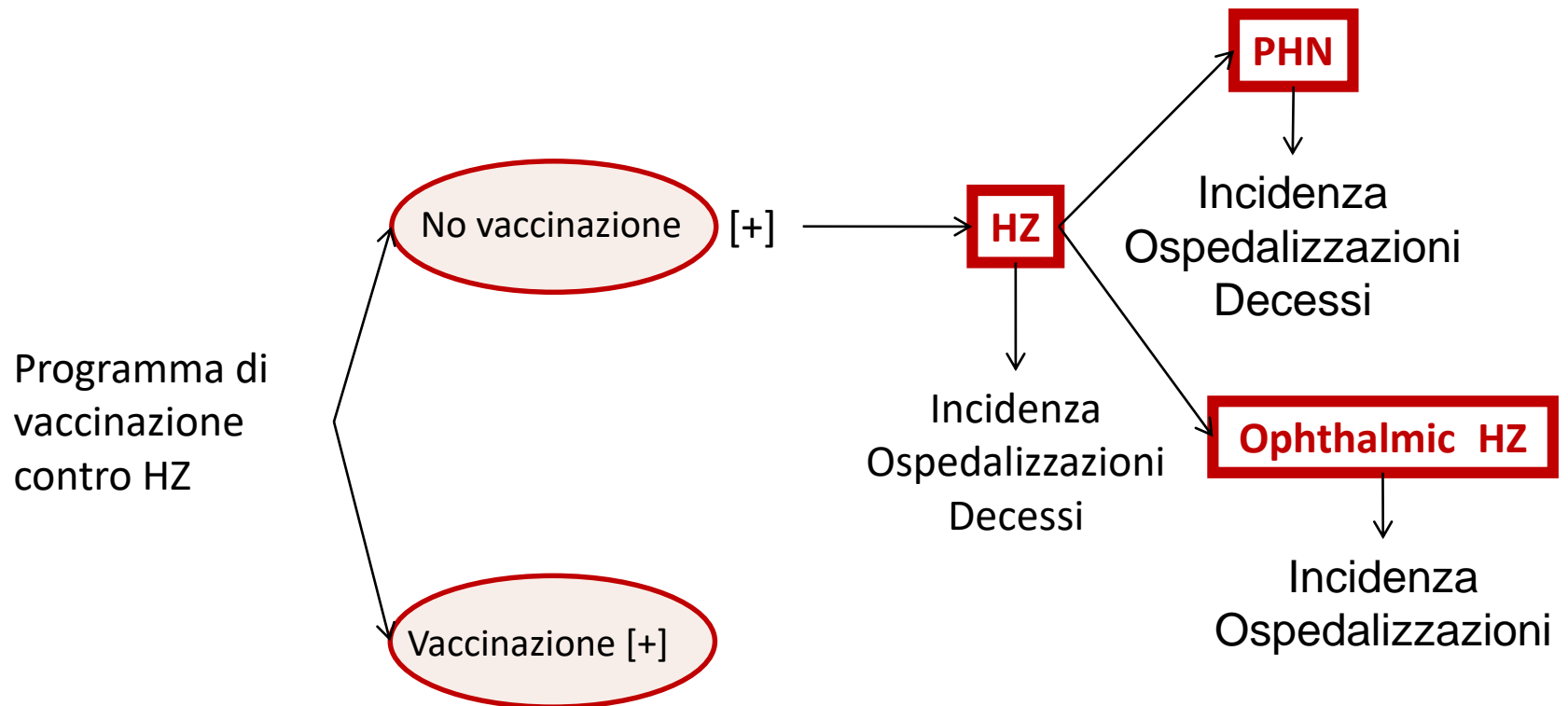


Università di Foggia



Regione del Veneto
Coordinamento Regionale
per la prevenzione e il
Controllo delle Malattie

Albero decisionale



HZ: Herpes Zoster

PHN: Post-herpetic neuralgia

In rosso le patologie per le quali sono stati calcolati i costi

Importanza dei dati di input

- **Epidemiologia** e impatto sanitario dell'HZ a livello **territoriale**
- **Epidemiologia** e impatto sanitario dell'HZ a livello **ospedaliero**
- **Percorsi Diagnostico-Terapeutici**

Valutazioni economiche

Dati di input: dati epidemiologici

- **Popolazione italiana immunocompetente >59 anni**
- **Aspettativa di vita:** 80 anni per i maschi e 85 anni per le femmine
- **Incidenza di HZ e PHN per sesso e fascia di età (60-64y, 65-69y, 70-74y, 75-79y, 80-84y, ≥85y):** **tabelle di incidenza dei MMG**
- **Tasso di ospedalizzazione e costi per HZ, PHN e HZ oftalmico per sesso e fascia di età (60-64y, 65-69y, 70-74y, 75-79y, 80-84y, ≥85y):** **SDO nazionali 2001-2012**
- **Letalità per HZ e PHN:** Ulstch 2011
- **Costi diretti e indiretti di HZ e PHN:** Gialloreti 2010
- **Utility score:** **EQ-5D nel questionario MMG**
- **No recidive**

Input data: dati relativi al vaccino

- **Efficacia del vaccino anti-HZ (Studio SPS):**

| | 60-64 years | 65-69 years | 70-74 years |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Efficacy Vax against HZ (%) | 63.9 | 63.9 | 37.6 |
| Efficacy Vax against PHN (%) | 65.7 | 65.7 | 66.8 |

- **Assunzione: perdita di protezione dopo 8 anni**

- **Copertura vaccinale:**

- **Assunzione: 50%**

- 50% delle vaccinazioni effettuate dai MMG (costo di somministrazione per dose: 6,16 Euro)

- **Prezzo del vaccino: 87,45 Euro + 10% IVA**

- *Tutti i costi sono stati attualizzati al 2016*

- *Tasso di sconto a costi e benefici (3%)*

Modello di coorte

Cost-effectiveness
Analysis

La coorte è seguita per
tutta la vita



Speranza di vita:
80 anni per i maschi
85 anni per le femmine

Modello di coorte

| Strategie di vaccinazione anti-HZ vs no vaccinazione | Età della coorte (anni) |
|--|-------------------------|
| 1 coorte | 60 |
| 2 coorti | 60 e 65 |
| 3 coorti | 60, 65 e 70 |

- Orizzonte temporale: **max 20 anni** (fino all'aspettativa di vita)
- La **morte naturale** è inclusa nel modello
- Prospettiva del SSN
- Comparatore: **no vaccinazione delle stesse coorti**

Quanto è accettabile spendere per un anno di vita guadagnato?

- Un intervento viene infine definito **costo-efficace** se l'**incremental cost-effectiveness ratio (ICER)** ad esso associato è inferiore al valore soglia indicato come "**limite virtuale di accettabilità**" (circa **€50.000/QALY**).
- Non essendo presente in Italia un organismo ufficiale che abbia definito tale limite, si fa riferimento alla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che ha indicato come valori:
 - ✓ 1xProdotto Interno Lordo o *Gross Domestic Product* (GDP)/capita per interventi **molto costo-efficaci**
 - ✓ 3xGDP/capita per interventi **costo-efficaci**

$$\text{ICER} = \frac{\text{Costo nuovo intervento} - \text{Costo vecchio intervento}}{\text{Beneficio nuovo intervento} - \text{Beneficio vecchio intervento}}$$

L'**ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)** è il costo incrementale da sostenere per garantire un'unità aggiuntiva dei benefici offerti dall'intervento preso in esame.

Modello di popolazione

L'intera popolazione è studiata per 5 anni



1°
anno



2°
anno



3°
anno



4°
anno



5°
anno



**Sostenibilità
finanziaria**



Modello di popolazione

| Strategie di vaccinazione anti-HZ vs no vaccinazione | Età della coorte (anni) | Coorti vaccinate dopo 5 anni |
|--|-------------------------|------------------------------|
| 1 coorte/anno | 60 | 5 |
| 2 coorti/anno | 60 e 65 | 10 |
| 3 coorti/anno | 60, 65 e 70 | 15 |

- Orizzonte temporale: **5 anni**
- Popolazione in studio: **popolazione italiana ≥ 60 anni** (Istat 1 gennaio 2015)
- Prospettiva: **SSN**
- Comparatore: **no vaccinazione**

Clinical impact of HZ vaccination: avoided cases

| HZ vaccination | 1 cohort/year | 2 cohort/year | 3 cohorts/year |
|--|---------------|-----------------|-------------------|
| Vaccinated cohort (years) | 60 years | 60 and 65 years | 60, 65 e 70 years |
| Number of subjects in the vaccinated cohorts in the 5-years period | 3.928.318 | 7.535.272 | 10.946.807 |
| N° of vaccinated cohorts in 5 years | 5 | 10 | 15 |
| - HZ | 30.727 | 49.359 | 68.265 |
| - PHN | 2.552 | 5.589 | 10.181 |
| - Ophthalmic HZ | 0 | 871 | 2.269 |
| - Hospitalisation due to HZ | 331 | 775 | 1.097 |
| - Hospitalisation due to PHN | 23 | 62 | 120 |
| - Hospitalisation due to HZ with ophthalmic complications | 54 | 128 | 181 |
| - Deaths | 1 | 2 | 4 |

In 5 years the vaccination in 1, 2 or 3 cohorts each year has **a relevant clinical impact on whole older Italian population:**

- **33,000-81,000** prevented cases due to HZ
- **400-1400** hospitalisation related to HZ diseases
- **1-4** deaths

Economic impact (Euro) NHS perspective

| HZ vaccination | 1 cohort/year | 2 cohort/year | 3 cohorts/year |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Vaccinated cohort (years) | 60 years | 60 and 65 years | 60, 65 e 70 years |
| Number of subjects in the vaccinated cohorts in the 5-years period | 3.928.318 | 7.535.272 | 10.946.807 |
| N° of vaccinated cohorts in 5 years | 5 | 10 | 15 |
| Clinical savings | 3.792.647 | 6.790.924 | 11.259.971 |
| Vaccination costs | 174.793.305 | 335.807.418 | 486.312.224 |
| Total net costs | 171.000.658 | 329.016.494 | 475.052.254 |
| Total net costs per vaccinated cohort | 34.200.132 | 32.901.649 | 31.670.150 |

- Total net cost per vaccinated subject: **87 Euro**
- This economic impact due to HZ vaccination in 5, 10 and 15 cohorts in 5 years refers to whole Italian population >59 years of age.
- Further benefits will be obtained after the fifth year of analysis, considering the further cases prevented in the immunised cohorts during the 5 years of program.

Budget impact analysis

- In Italy, 33-81,000 cases of HZ diseases and 400-1,400 hospitalisations could be prevented in the older Italian population in 5 years, paying 87 Euro per immunised subject.
- Further benefits could be obtained after the fifth year in the immunised subjects.

HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS
2017, VOL. 13, NO. 2, 1-7
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1264832>



RESEARCH PAPER

Clinical and economic impact of herpes zoster vaccination in elderly in Italy

Sara Boccalini ^a, Cristiano Alicino ^b, Domenico Martinelli ^c, Angela Bechini ^a, Emilia Tiscione^a,
Barbara Pellizzari ^d, Rosa Prato ^c, Giancarlo Icardi ^b, Stefania Iannazzo^e, and Paolo Bonanni ^a

^aDepartment of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; ^bDepartment of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy; ^cDepartment of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy; ^dRegional Center for Disease Prevention and Control, Veneto Region, Italy; ^eMinistry of Health, Rome, Italy

....e se le strategie di vaccinazione multi-coorte sono troppo onerose per il sistema sanitario regionale?

Strategia MONO-COORTE

... ma quale coorte vaccinare?

Mono-cohort strategy: what is the more suitable cohort for the vaccination?

Cost-effectiveness analysis in 25 years (lifetime horizon)

| HZ vaccination | 1 cohort | 1 cohort | 1 cohort |
|---|--------------|--------------|---------------|
| Vaccinated cohort (years) | 60 years | 65 years | 70 years |
| Number of subjects in the vaccinated cohorts | 758.249 | 734.948 | 585.112 |
| N° of vaccinated cohorts | 1 | 1 | 1 |
| - HZ | 9.608 | 9.156 | 3.879 |
| - PHN | 1.021 | 1.424 | 1.551 |
| - Ophthalmic HZ | 117 | 555 | 243 |
| - Hospitalisation due to HZ | 136 | 0 | 77 |
| - Hospitalisation due to PHN | 11 | 18 | 22 |
| - Hospitalisation due to HZ with ophthalmic complications | 22 | 31 | 12 |
| - Deaths | 0 | 0 | 0 |
| HNS perspective | | | |
| Clinical savings | 1.268.285 | 1.555.581 | 1.069.573 |
| Vaccination costs | 37.854.065 | 36.690.809 | 29.210.546 |
| Total net costs | 36.585.780 | 35.135.228 | 28.140.973 |
| QALY | 10.774 | 7.523 | 2.740 |
| Cost / QALY | 3.396 | 4.670 | 10.269 |
| Societal perspective | | | |
| Clinical savings | 5.128.317 | 3.309.098 | 1.532.112 |
| Total net costs | 32.725.748 | 33.381.711 | 27.678.435 |
| QALY | 10.774 | 7.523 | 2.740 |
| Cost / QALY | 3.037 | 4.437 | 10.100 |

Mono-cohort strategy: what is the more suitable cohort for the vaccination?

Budget impact (5 years)

| HZ vaccination | 1 cohort/year | 1 cohort/year | 1 cohorts/year |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Vaccinated cohort (years) | 60 years | 65 years | 70 years |
| Number of subjects in the vaccinated cohorts in the 5-years period | 3.928.318 | 3.606.954 | 3.411.535 |
| N° of vaccinated cohorts in 5 years | 5 | 5 | 5 |
| - HZ | 30.727 | 18.632 | 18.906 |
| - PHN | 2.552 | 3.037 | 4.592 |
| - Ophthalmic HZ | 0 | 871 | 1.398 |
| - Hospitalisation due to HZ | 331 | 444 | 322 |
| - Hospitalisation due to PHN | 23 | 39 | 58 |
| - Hospitalisation due to HZ with ophthalmic complications | 54 | 74 | 53 |
| - Deaths | 1 | 1 | 2 |
| HNS perspective | | | |
| Clinical savings | 3.792.647 | 2.998.278 | 4.469.046 |
| Vaccination costs | 174.793.305 | 161.014.114 | 150.504.806 |
| Total net costs | 171.000.658 | 158.015.836 | 146.035.760 |
| Total net costs per vaccinated cohort | 34.200.132 | 31.603.167 | 29.207.152 |
| HNS perspective | | | |
| Clinical savings | 16.847.543 | 9.208.692 | 6.707.448 |
| Total net costs | 157.945.762 | 151.805.422 | 143.797.358 |
| Total net costs per vaccinated cohort | 31.589.152 | 15.180.542 | 9.586.491 |

Conclusions

- The vaccination against HZ in subjects >59 years of age in Italy may have **a high clinical impact**, in terms of avoided cases and reductions in hospitalizations related to the disease by HZ, both in the short term on the whole old Italian population, and in the long term on the vaccinated cohorts.
- **The economic resources result correctly used** both in the short term (5 years) and much more in the long term (25 years).

The vaccination against HZ results **very cost-effective**, especially in the long term.



Domande chiave da affrontare attraverso la modellizzazione su impatto e benefici di QIV

Qual è il beneficio addizionale di salute di QIV vs. vaccino influenzale trivalente (TIV) ogni anno a livello di popolazione, in termini di:

- **Casi evitati**
- **Ospedalizzazioni evitate**
- **Morti evitabili**
- **Impatto del vaccino sulla catena di trasmissione**
- **Effetto gregge: interazioni tra gruppi di età**

Quali sono i costi addizionali correlati all'influenza evitati con QIV:

- **Costo dei casi di influenza, visite mediche, ospedalizzazioni, perdite di produttività evitati**
- **E' costo-efficace rimborsare QIV ogni anno invece di TIV?**
 - **Qual è il costo incrementale di QIV in confronto a TIV in 1 anno'?**
 - **Qual è il Rapporto Costo-Efficacia incrementale di QIV in confronto a TIV ?**
- **Qual è l'impatto sul budget del rimborso di QIV?**

Benefici di Sanità Pubblica di QIV

Impatto Economico di QIV in rapporto ai suoi benefici

- **Guardiamo indietro..**



- *Se QIV fosse stato disponibile nello scorso decennio...*

Stima dell'impatto addizionale di sanità pubblica di QIV nell'ultimo decennio



Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine[☆]

Carrie Reed^{a,*}, Martin I. Meltzer^b, Lyn Finelli^a, Anthony Fiore^a

^a Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, United States

^b Division of Emerging Infections and Surveillance Systems, National Center for Preparedness, Detection and Control of Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, United States

Vaccine 30 (2012) 1993–1998

- Impact on influenza related health outcomes:
Rates of illness, hospitalization, and death Impact over 10 previous influenza seasons (1999/2000–2008/2009)



Result: In the USA, QIV could have reduced every year (mean):

- **340,000 Cases (range: 2,242 - 1,325,828)**
- **2,700 Hospitalizations (range: 14 - 12,472)**
- **170 Deaths (range: 1–663)**

Impatto previsto della vaccinazione dei gruppi a rischio e degli ultra-sessantacinquenni con QIV nello scorso decennio nel Regno Unito



'Cost-utility model', considerando gli esiti nell'intera Popolazione UK (62,261,967)

| | Average season over the past decade | | 2005/06 (99% mismatch between vaccine and B strain) | |
|--------------------------------------|--|----------|--|-----------|
| |  COST (£) | COST (£) |  COST (£) | COST (£) |
| Reduction in influenza cases | 17,088 | | 100,296 | |
| Reduction in GP visits | 5121 | 198,484 | 30,056 | 1,164,971 |
| Reduction in hospitalisations | 337 | 630,151 | 1,976 | 3,698,568 |
| Lives saved | 168 | | 988 | |

- **Guardiamo avanti**



- ***Se QIV fosse stato disponibile, cosa sarebbe accaduto in un orizzonte di vita intera...?***

***Impatto economico del
vaccino antinfluenzale
quadrivalente comparato
al vaccino trivalente:
analisi di costo-efficacia e
di impatto sul budget***

M. Barbieri, S. Boccalini, R. Silvestri, F.
Kheiraoui, C. de Waure, P. Bonanni



L'HTA per la nuova
programmazione sanitaria

Roma, 25-27 settembre 2014

Università Cattolica del Sacro Cuore
Centro Congressi Europa
Largo Francesco Vito, 1

The background of the slide features a complex, futuristic graphic design. It consists of concentric green circles and lines, resembling a circuit board or a data visualization. A white arrow points upwards and to the right towards the center of the design. The overall color scheme is dominated by various shades of green and white.

Analisi di costo-efficacia

- Modello di Markov statico e multi-coorte
- Strategie analizzate:
 - QIV
 - TIV
 - No vaccinazione
- Analisi *life-time*, cicli annuali
- Effetti diretti ed indiretti del vaccino (herd immunity)
- 9 gruppi di età (0-4, 5-17, 18-49, 50-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, > 85)
- 2 livelli di rischio: popolazione sana vs “a rischio”
- Prospettiva SSN
- Misura di beneficio principale: QALYs

Efficacia QIV e TIV

| Fasce di età | Trivalente | | | Quadrivalente | |
|---------------|-------------|------------------------|---------------------------|---------------|-------------|
| | Influenza A | Influenza B (matching) | Influenza B (no matching) | Influenza A | Influenza B |
| 0-4 anni | 59% | 77% | 47% | 59% | 77% |
| 5-17 anni | 59% | 77% | 47% | 59% | 77% |
| 18-49 anni | 61% | 77% | 47% | 61% | 77% |
| 50-64 anni | 61% | 77% | 47% | 61% | 77% |
| 65-69 anni | 59% | 77% | 47% | 59% | 77% |
| 70-74 anni | 59% | 77% | 47% | 59% | 77% |
| 75-79 anni | 59% | 77% | 47% | 59% | 77% |
| 80-84 anni | 59% | 77% | 47% | 59% | 77% |
| 85 anni o piu | 59% | 77% | 47% | 59% | 77% |

Fonti: Influenza A: Jefferson 2012; Influenza B: Tricco et al, 2013

Vaccini Quadrivalenti attualmente in sviluppo

| | QIV ¹ | Flumist [®] / Fluenz ^{®2,3} | Fluzone [®] / Vaxigrip ^{®4-6} | QIV ⁷ | QIV ⁸ | Fluarix Tetra [™] / FluLaval Tetra [™] |
|------------------------------------|-------------------|--|---|------------------|------------------|--|
| Company | Novartis vaccines | AstraZeneca / MedImmune | sanofi-aventis | Novavax | Medicago | GSK Vaccines |
| Phase | I/II | IV / III | III | II | II | IV |
| MOA | MF59-QIV | Q-LAIV | QIV | VLP-QIV | H5 VLP-QIV | QIV |
| Administration | IM injection | Nasal spray | IM injection | IM injection | IM injection | IM injection |
| Efficacy | | | | | | ✓ |
| Effectiveness | | | | | | ✓ |
| Immunogenicity | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| B Immuno | | Lower Effect | | | | High Effect |
| Safety | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Ages investigated / licensed | 6–35 months | 2–17 years / 18–49 years | 6 months – <9years / 9–17 years / 18–60 years (≥65 years) | 18–64 years | 18–60 years | >35 months |
| Contraindications and restrictions | | Cant be used in Immunosupressed, Increased wheezing in 6-23M. Limited effect in 18yr and above | | | | |

✓ Data available / being investigated

QIV, quadrivalent inactivated vaccine; Q-LAIV, quadrivalent live attenuated influenza vaccine; VLP, virus-like particle

1. Della Cioppa G, et al. Vaccine. 2011;29:8696–704; 2. Block SL, et al. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:745–51; 3. Block SL, et al. Vaccine. 2011;29:9391–7; 4. sanofi-aventis. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218646> (accessed August 2012); 5. sanofi-aventis. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01240746> (accessed August 2012); 6. sanofi-aventis. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01481454> (accessed August 2012); 7. Novavax. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561768> (accessed August 2012); 8. Medicago. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244867> (accessed August 2012).

Risultati QIV vs TIV: misure di beneficio

| Tipologia di eventi | TIV | QIV | Differenza (QIV-TIV) |
|---|---------------|---------------|----------------------|
| Casi di influenza | 152.412.851 | 151.881.230 | -531.621 (-0,35%) |
| Casi trattati | 91.447.710 | 91.128.738 | -318.973 (-0,35%) |
| Complicanze | 52.258.302 | 51.961.500 | -296.802 (-0,57%) |
| Ospedalizzazioni | 1.335.233 | 1.329.334 | -5.899 (-0,44%) |
| Anni di vita totali (scontati al 3%) | 1.203.948.505 | 1.203.987.604 | 39.098 |
| QALYs totali (scontati al 3%) | 1.057.777.447 | 1.057.811.230 | 33.783 |

Risultati costo-efficacia: QIV vs TIV

| | TIV | QIV | Differenza (QIV-TIV) |
|----------------------------|---------------|---------------|----------------------|
| Costi totali (coorte) | 8.480.650.062 | 9.029.703.155 | 549.053.093 |
| QALY totali (coorte) | 1.057.777.447 | 1.057.811.230 | -33.783 |
| Costi totali per individuo | €139,88 | €148,94 | € 9,06 |
| QALYs totali per individuo | 17,44746 | 17,448018 | 0,000557 |
| ICER | | | € 16.252 |

Analisi di sensibilità univariata

(parametri più sensibili)

| Parametro | Valore caso base | Range per analisi di sensibilità | Range ICER |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| Percentuale circolazione virus A | 78,98% | 72,73%-85,23% (+/-standard error) | €12.378 - €23,404 |
| Probabilità di “matching” per trivalente | 42,46% | 30,33%-54,59% (+/-standard error) | € 13.311 -€ 20.763 |
| Efficacia vaccino contro B | “Matching”: 77% No “matching”: 47% | 62,6%-91,4% (+/-20%) | € 31.887 - € 10.758 |
| | | 37,6%-56,4% (+/-20%) | €12.222 - € 23,959 |
| Prezzo vaccino | € 11,18 | € 8,94 - € 13,42 (+/- 20%) | € 8.723 - €23.780 |
| Rischio complicanze | Varia con età e rischio | +/-50% | € 12.444 - € 23.036 |



**Abbassamento dell'età di raccomandazione
della vaccinazione anti-influenzale a 60 anni:
una scelta per la salute e per l'economia del Paese**

Abbassamento età vaccinale: uno strumento per aumentare la protezione dei soggetti a rischio <65 anni

- I dati dello studio Passi rilevano quanto **i fattori di rischio per patologia cardiovascolare siano diffusi**: solo il 2% degli adulti di 18-69 anni ne è privo e circa il 40% ne ha tre o più.
- I dati Istat, nella pubblicazione “Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari”, (Anno 2005), confermano che **oltre il 60% dei malati cronici in Italia è ultracinquantenne**.
- Raccomandare la vaccinazione antinfluenzale negli adulti di età inferiore ai 65 anni potrebbe **intercettare direttamente i soggetti a rischio** che sarebbero esclusi dall’attuale raccomandazione *age-based*
- Uno studio di Jimenez-Garcia R et al. (*Vaccine 2011*), relativo a un’esperienza spagnola, mostra che una strategia vaccinale basata sull’età, abbassando l’età per la vaccinazione raccomandata a 60 anni, produce un **aumento della copertura vaccinale nella popolazione a rischio** di riferimento.

Un'analisi di *budget impact* sviluppata ad hoc per il nostro documento da Mennini e coll. mostra i vantaggi nell'estendere la raccomandazione *age based* alla classe 60-64 anni

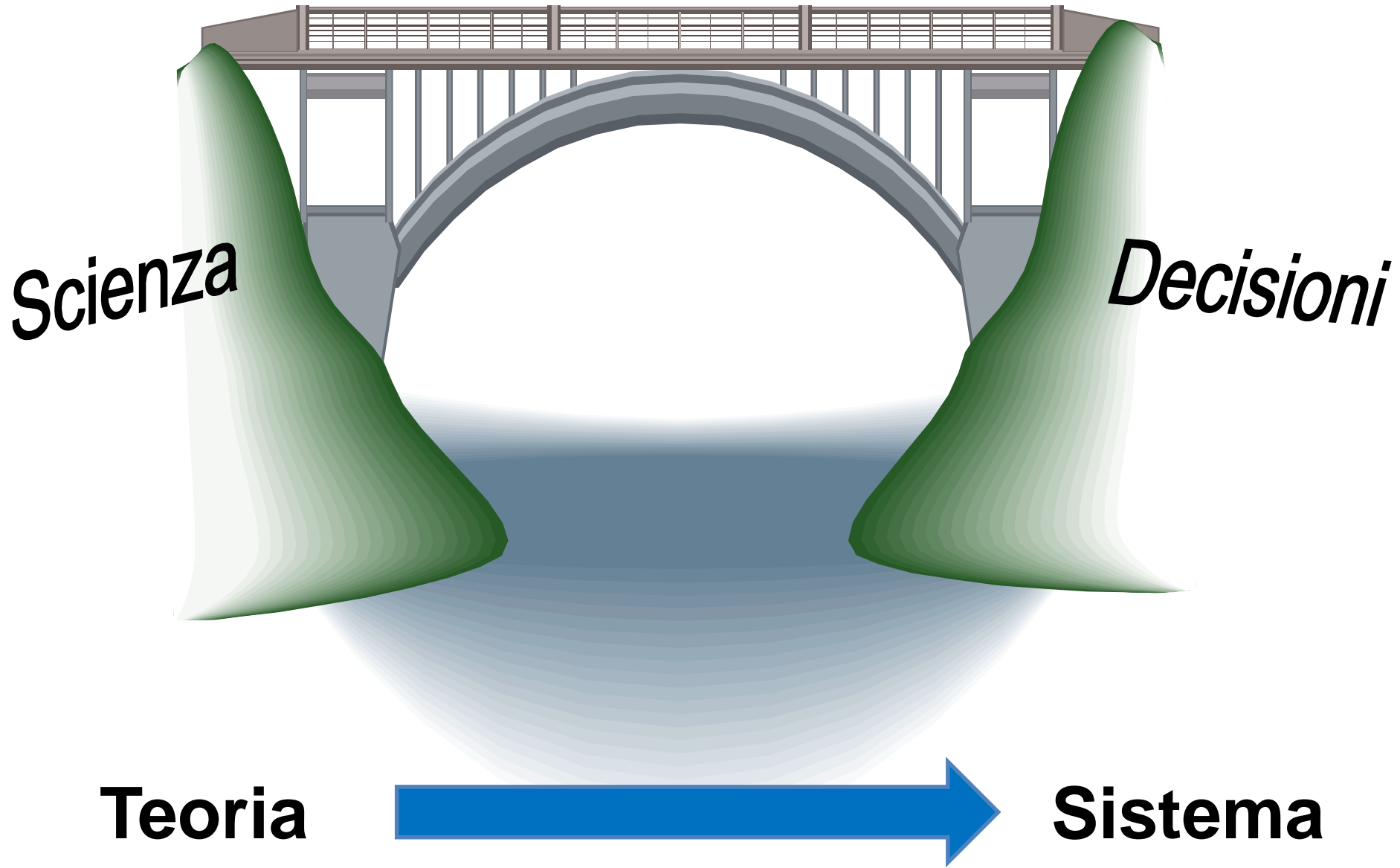
Situazione di partenza: copertura del 22% tra i 60-64 anni (quasi tutti soggetti a rischio) – riduzione del 5% della contagiosità e di circa il 75% delle ospedalizzazioni tra i vaccinati

In questo caso la spesa per la vaccinazione è di circa 7,6 mln di euro; vi è un costo complessivo a carico del SSN pari a 18,8 mln di euro, che genera, però, un risparmio totale di circa 371 mln di euro, di cui 31 mln a favore del SSN

All'aumentare del tasso di copertura, e, in conseguenza, della riduzione della contagiosità e della durata dell'epidemia, il costo per l'acquisto e la somministrazione di dosi di vaccino aumenta, facendo contemporaneamente diminuire il costo per visite, ospedalizzazioni e farmaci antibiotici: il risultato è un risparmio complessivo per il SSN e, per la società, in termini di perdite di produttività.

Con il risparmio generato per il SSN è dunque possibile estendere a costo zero il livello di copertura vaccinale, determinando, in misura più accentuata, una diminuzione dell'assenteismo dal lavoro e dei costi associati.

In corrispondenza di una copertura del 32,78%, il costo sostenuto per l'acquisto delle dosi di vaccino è quasi uguale al risparmio, rispetto allo scenario ottenuto dal SSN in conseguenza della riduzione della contagiosità e della durata dell'epidemia. Questo scenario può essere identificato come il Break Even Point, in corrispondenza del quale è possibile estendere la copertura vaccinale, ancora a costo 0 per il SSN, **con un risparmio per la società di circa 4,6 mln di euro rispetto allo scenario precedente, e di circa 484 mln di euro rispetto allo scenario di assenza di vaccinazione. Il risparmio sociale rispetto allo scenario con copertura del 22% attualmente stimata, invece, sarebbe di circa 114 mln di euro.**





A QUALE SCALINO SEI ARRIVATO OGGI?

In conclusione

Le evidenze scientifiche e pratiche in ambito vaccinale ci sono!!!

Prenderne coscienza garantirà **un uso più appropriato delle limitate risorse del SSN**
e consentirà di intraprendere attività di prevenzione basate su prove scientifiche condivise



Grazie per l'attenzione