

Una valutazione economica completa della vaccinazione estensiva contro i rotavirus con il vaccino RIX4414 a livello nazionale e regionale in Italia

F. Vitale*, M. Barbieri**, B. Dirodi***, G. Vitali Rosati****, E. Franco*****

Key words: Cost-Utility Analysis, Budget Impact Analysis, Herd Immunity, Economic Assessment
Parole chiave: Costo-Utilità, impatto sul budget, Herd Immunity, valutazione economica

Abstract

A full economic evaluation of extensive vaccination against rotavirus with RIX4414 vaccine at National and Regional level in Italy

Background. Vaccination of all healthy children against rotavirus (RV) has been recommended, since the availability of vaccines, both in Europe (PIDJ) and Italy (pediatricians). The aims of universal vaccination against RV include the protection of children against moderate/severe gastroenteritis forms by RV (GARV), prevent hospitalizations, reduce the severity and duration of the disease, and reduce morbidity and socio-economic costs. Payers need to be informed regarding the efficacy and the healthcare utilization related to RV vaccination in order to decide in favour of its extensive implementation. The aim of this paper is to assess the clinical and financial impact of the extensive vaccination against RV both at National and Regional level. Particular attention, compared to the previous analysis (Standaert et al, 2008) has been given to the influence of herd immunity (HI) on cost-utility results of vaccination against-RV.

Methods. The analysis was conducted with the Markovian model previously used by Standaert B et al and updated for comparing costs and benefits associated with a situation of vaccination anti-RV that includes efficacy data due to HI, with a situation without vaccination. For the base case is assumed an annual coverage of 90%, where the effect of HI is present in the population at risk (0-5 years) and extended to children who have not been vaccinated, adding as conservative assumption, a further 10% to the efficacy of the vaccine, compared to 15% determined by several published studies. Two analyses have been made based on this model: a cost-utility analysis that compared vaccination with two doses of RIX4414 administered at 2 and 3 months after birth compared with no vaccination from National Health Service and Society perspective; a budget impact analysis at National and Regional level. The evaluation has as its main element the reduction of cases of infection through universal vaccination and consequent reduction of Garv events and nosocomial infections.

Results. From the NHS perspective, in a cohort of 555,791 born in Italy in 2011, the annual number of hospitalizations due to RV infections in the absence of vaccination is estimated to be 14,550 units. Assuming that 90% of newborns receive two doses of the vaccine, and including an additional effect of HI to the

* Sezione di Igiene, Dipartimento di Scienze per la promozione della Salute "G. D'Alessandro", Università di Palermo, Italy

** OptuminSight, Uxbridge, Londra, UK

*** Direzione Access to Medicine GlaxoSmithKline, Verona, Italy

**** Pediatria di famiglia, Firenze, Italy

***** Dipartimento Biomedicina e Prevenzione, Università di Roma Tor Vergata, Italy

efficacy of the vaccine, vaccination would lead to a reduction of 71% of cases of Garv (176,804 cases in less) and a 86% of hospitalizations due to Garv (12,913 fewer cases), with an impact on quality of life and mortality as a consequence of vaccination. The introduction of the vaccine would lead to a gain of 0.0014 QALYs and 0.0022 life-years gained per child compared to a situation without vaccination (assuming a discount rate of 3% on future benefits). The reduction of GARV also would lead to a strong economic impact. The introduction of the vaccine would lead to a saving of € 25.41 per child or a saving of more than € 14 million for the whole population included in the analysis. Cost reduction increase significantly from the perspective of society and introducing the indirect costs due to lost productivity. In this case, the savings due to the introduction of vaccination would increase to € 67,747,654 in the total cohort, or € 121.89 per child. In an alternative scenario, where HI is excluded, RIX4414 remains dominant (0.0013 QALYs gained and € 22.14 per child saved). The budget impact analysis shows that, as early as the second year, the additional cost of the vaccine is more than offset by a reduction in costs of the disease, which leads to savings for the NHS, which increases from year 3. In a time horizon of 5 years (without the discount rate), the savings for the NHS amount to € 34,440,314. These savings would amount to a cost reduction of € 4.64 per child over 5 years (€ 0.93 per year). The savings due to the introduction of the vaccine were mainly due to a reduction in costs associated with hospitalizations. The budget impact analysis at regional level, has taken a vaccine cost of € 30.00 per dose. Cases of diarrhoea before and after vaccination are reduced in each region, based on the number of births, ranging from a minimum of 399 cases avoided for Valle d'Aosta to a maximum of 31,116 cases avoided in Lombardy. In a similar way, the number of hospitalizations due to GARV are reduced considerably, from a minimum of 36 cases in Valle d'Aosta to a maximum of 3,096 in Lombardy. Obviously, these reductions are greater in regions with 30,000 or more births per year.

Conclusions. This study suggests that a universal vaccination anti-RV with 2 doses of RIX4414 brings significant clinical and economic benefits both at National and Regional level. The indirect effects of the vaccine (HI) could generate protection even in unvaccinated children with health gain and a number of cases by GARV much less than those that would vaccinating small groups of children and with a cost of illness, for NHS, which would be reduced significantly, despite the additional costs of the vaccine as early as the second year of vaccination. Productivity losses due to absence from work of a parent, as well as all other costs included in the model, show that is precisely the society to pay the consequences, from economic and social point of view. Considering the citizen in the role of private payer, we must stress as for him, the savings generated by vaccination, whether universal or with demand for cost-sharing by the health service, prove significant with a major health gain for the population under study.

Introduzione

La vaccinazione di tutti i bambini sani contro i rotavirus (RV) è stata raccomandata, a partire dalla disponibilità dei vaccini, sia a livello europeo (PIDJ) che italiano (pediatri); recentemente, diverse società scientifiche hanno congiuntamente ribadito la necessità di rendere accessibile la vaccinazione contro i RV ai nuovi nati nel territorio italiano (1). Gli obiettivi della vaccinazione universale contro i RV includono la protezione dei bambini contro le forme moderate/gravi di gastroenterite acuta da RV (GARV), prevenire le

ospitalizzazioni, attenuare la gravità e la durata della malattia, ridurre la morbilità e i costi socio-economici (1).

Oltre ai risultati di efficacia degli studi clinici registrativi, sono ormai state pubblicate diverse valutazioni di "effectiveness", ovvero di efficacia clinica misurata nell'ambito dell'impiego routinario dei vaccini contro i RV sia negli USA che in diversi Paesi europei (2-5). Tali pubblicazioni evidenziano la capacità della vaccinazione contro i RV di ridurre significativamente la morbosità della GARV (e la letalità nei paesi dove questa è significativamente presente come

gli USA) generando anche una consistente riduzione della circolazione dei RV sia nella popolazione vaccinata che nelle fasce di età superiori, determinando dunque il fenomeno della “herd immunity” (HI) ovvero la protezione indiretta.

L’Austria è stato il primo paese europeo a implementare il programma di vaccinazione di massa contro il rotavirus, Paulke-Korinek et al (6, 7) analizzando i dati epidemiologici austriaci pre e post vaccinazione anti-rotavirus hanno riscontrato una notevole riduzione delle ospedalizzazioni dovute a GARV nel periodo postvaccinale (del 76% nei bambini fra i 12 e i 24 mesi). Inoltre è stata riscontrata una riduzione nelle ospedalizzazioni anche nelle fasce d’età superiori a quella eleggibile per la vaccinazione, dimostrando quindi l’herd immunity indotta dalla vaccinazione di massa anti-RV.

Dati simili provengono anche dal Belgio dove nel 2011 Raes et al (8) dimostrano mediante uno studio retrospettivo che nei bambini della fascia d’età dai 2 a 24 mesi i test positivi per RV si sono ridotti del 65% e dell’80% nel primo e nel secondo anno, rispettivamente, post-vaccinazione anti-RV.

Altri dati pubblicati nel 2011, Lopman et al (9), confermano l’herd immunity instauratasi negli Stati Uniti dopo l’introduzione della vaccinazione anti-RV nel 2006. I casi di ospedalizzazione da GARV oltre ad essersi ridotti nei bambini dai 3 mesi ai 2 anni, si sono anche ridotti nei bambini non vaccinati di età compresa fra i 2 e i 4 anni. Inoltre è stata riscontrata una riduzione significativa del tasso d’ospedalizzazione da GE anche nelle fasce d’età maggiori (5-14 anni) e questa riduzione risulta significativa fino ai 24 anni d’età.

Nel 2008 Standaert et al (10) hanno effettuato un’analisi di costo-efficacia mettendo a confronto la vaccinazione anti-RV con il vaccino RIX4414 (11)

e la non vaccinazione nel contesto italiano. Sono stati valutati quindi costi e benefici associati all’introduzione della vaccinazione universale con il vaccino RIX4414 (11) dove l’ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) è risultato pari a **14.829 €/QALY**, per quanto concerne la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), mentre si è ottenuto un risultato cost-saving e quindi dominante, quando si è considerata la prospettiva della società (costi indiretti non a carico del SSN) come riferimento per l’analisi. Nell’anno 2008 erano pochi e preliminari gli studi che dimostravano una effettiva protezione di gregge determinata dall’introduzione e successiva diffusione del vaccino, per cui il modello utilizzato non teneva conto dell’HI.

Al fine di sostenere l’efficacia di tale vaccinazione e supportarne l’efficienza allocativa rispetto alle limitate risorse disponibili in ambito sanitario, questo lavoro si pone come obiettivo quello di valutare quali benefici clinici e quale impatto sul budget potrebbe determinare la vaccinazione estensiva contro i RV a livello nazionale e regionale. Particolare attenzione, rispetto alla precedente analisi, è stata data all’influenza della immunità di gregge sui risultati di costo-utilità della vaccinazione anti-RV.

Metodi

L’analisi è stata condotta con il modello Markoviano precedentemente utilizzato da Standaert et al (10) ed aggiornato per comparare costi e benefici associati ad una situazione di vaccinazione anti-RV che includa i dati di efficacia dovuta ad HI, con una situazione senza vaccinazione. Per il caso-base si è assunta una copertura annuale del 90%, dove l’effetto di HI è presente nella popolazione a rischio (0-5 anni) e si estende ai bambini che non sono stati

vaccinati, aggiungendo come assunzione conservativa, un ulteriore 10% all'efficacia del vaccino, rispetto al 15% determinato dai diversi studi pubblicati (2-9).

Sulla base di tale modello sono state svolte due analisi:

un'analisi di Costo-Utilità che ha comparato la vaccinazione con due dosi di RIX4414 (11) somministrato a 2 e 3 mesi dalla nascita rispetto alla non vaccinazione;

un'analisi di impatto sul budget a livello Nazionale e Regionale.

La valutazione ha come elemento principale la riduzione dei casi di infezione da RV mediante la vaccinazione universale e conseguente riduzione di eventi di GARV e infezioni nosocomiali. I casi di GARV vengono classificati come lievi, moderati e severi comportando una differente modalità di gestione (trattamento domiciliare, visite dal medico di base, visite d'emergenza al pronto soccorso, ospedalizzazioni) con conseguente impatto sulla qualità di vita, utilizzo di risorse e rischio di decesso.

Efficacia clinica e dati epidemiologici

I dati di efficacia clinica del vaccino a breve termine sono stati ottenuti principalmente da uno studio clinico di fase III randomizzato condotto in vari Paesi Europei inclusa l'Italia (12). In aggiunta agli effetti diretti del vaccino si sono considerati anche gli effetti indiretti dovuti alla riduzione di trasmissione dell'infezione (herd immunity). Tali effetti sono stati incorporati nel modello assumendo, come documentato nelle varie esperienze e come descritto in precedenza, un incremento del 10% nell'efficacia del vaccino. La possibilità di rimpiazzo ("replacement") dei sierotipi non è stata contemplata nel modello alla luce della cross protezione conferita dal vaccino RIX4414 (11) nei confronti dei sierotipi più comuni di RV.

Dati demografici sul numero di neonati in Italia nell'anno 2011, l'aspettativa di vita e l'incremento annuale di natalità sono stati ottenuti dall'ISTAT (13). Altri dati epidemiologici e comportamentali fondamentali per popolare il modello includono la probabilità di eventi di diarrea nel caso di ricevere o non ricevere latte materno (tale assunzione riduce il rischio di casi di diarrea), la probabilità di ospedalizzazione o di visita d'emergenza al pronto soccorso nel caso di diarrea grave, la probabilità di ricevere una visita medica nel caso di evento di diarrea e la mortalità dovuta a GARV grave od ad altre cause. Tali dati sono stati ottenuti da fonti italiane, ove possibile, supportate dalla letteratura internazionale (Tabelle 1 e 2).

Qualità di vita (utilità)

Gli episodi di GARV hanno un forte impatto sulla qualità di vita degli individui ed è perciò raccomandabile includere le perdite in termini di qualità di vita associate ad eventi di GARV e i conseguenti rischi di ospedalizzazione, visite d'emergenza ecc. Tali dati sono stati ottenuti da uno studio condotto nel Regno Unito (14) dove la perdita di "utilità" dovuta a casi di GARV è stata stimata mediante l'uso del questionario Euroqol a 5 dimensioni (EQ-5D) compilato da pediatri e medici di base per bambini con meno di 18 mesi o tra i 18 mesi e i 5 anni. L'utilità associata ad ogni evento è stata poi moltiplicata per la durata dell'evento ottenuta da fonti italiane, quando disponibili.

Risorse utilizzate e costi unitari

Nel caso base si è utilizzata la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) quindi sono stati considerati solo i costi diretti. Tali categorie di costo includono:

Il costo del vaccino e della sua somministrazione

Tabella 1 - Costi unitari e fonti

	Costi €	Fonti
Ricovero Ospedaliero	1.463	Ministero della salute (2006): MEDIA DRG n. 184 (€ 1.262,22) +DRG n. 422 (€ 1.660,41)
Ricovero Infezione Nosocomiale	2.000	Il costo di un'infezione nosocomiale è stato calcolato come il numero di giorni medio di prolungata degenza [5,22] moltiplicato per il costo giornaliero [Biermann et al. 2006 (15)+ Gianino et al. 2002 (16)]
Visita Pediatrica	23,8	Thiry et al 2004 (17) rivalutato al Gennaio 2012 (Coefficiente di rivalutazione monetaria: 1,1569)
Costo Prescrizione	9,98	Fontana et al 2004 (18) + Giaquinto et al 2002 (19)
Accesso al Pronto Soccorso	352,72	Progetto Mattoni Ministero della Salute 2007 http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11_Valutazione_costi_dell_emergenza.pdf
Visita a domicilio del Pediatra	17,35	Gialloreti et al 2005 (20) € 15,00 per PLS rivalutato al Gennaio 2012 (Coefficiente di rivalutazione monetaria: 1,1569)

Il costo delle visite mediche (visita domiciliare o ambulatoriale del pediatra)

Il costo dei farmaci e prescrizioni

Il costo delle ospedalizzazioni e degli accessi al pronto soccorso

Per il costo del vaccino si è utilizzato un valore di € 32,50 per dose (che comprende il costo di somministrazione) risultando in un costo totale di € 65,00 per bambino che riceve due dosi (90% della popolazione). I valori attribuiti ad ogni altro tipo di risorsa utilizzata sono

riportati nella tabella 1 e basati su fonti standard italiane.

In aggiunta al caso base nel quale si sono considerati solo i costi per il SSN, in uno scenario alternativo si è valutata anche la prospettiva della società (intendendo per società tutta la popolazione interessata, direttamente (bambini) o indirettamente (famiglie), dalla patologia) ed incorporati i costi, come mostrato in Tabella 2, dovuti anche alla perdita di produttività associata ad episodi di

Tabella 2 - Costi unitari e fonti

	Costi €	Fonti
Mancata produttività	72,7	Redditi da lavoro dipendente e retribuzioni Italia (media redditi 20-49 anni)-rapporto annuale mercato del lavoro 2009 regione Emilia Romagna (il modello moltiplica per la forza lavoro che è 0,51)
Consultazione telefonica	0,6847	Tariffe Telecom Italia (2005)
Farmaci + prodotti dietetici	15,6	Fontana et al. 2004 (18) (11,35+4,25)
Test di laboratorio e procedure diagnostiche	1,97	Fontana et al. 2004 (18)
Spese di trasporto (auto personale) €/km	0,402	Automobile club d'Italia (2005)
Pannolini €/unità	0,51	Esselunga supermercati (2005)

GARV. Si è ipotizzato che il numero di giorni lavorativi persi dovuti ad un caso di diarrea grave fossero 6 (21), mentre quelli dovuti ad ospedalizzazione dovuta a GARV e infezione nosocomiale 5 (22) e 8 (23), rispettivamente.

Analisi di sensibilità

Data la variabilità e l'incertezza associata ai dati utilizzati per popolare il modello, si è effettuata un'analisi di sensibilità deterministica ad una via su tutti i parametri, per stimare quale di essi abbia un impatto maggiore sui risultati di costo-efficacia del programma di vaccinazione. L'intervallo di variazione dei parametri è stato stimato sulla base dei valori disponibili in letteratura (per esempio un intervallo di confidenza del 95% per l'efficacia del vaccino) o stabilito arbitrariamente come $\pm 20\%$ (in particolare per i parametri di costo). In aggiunta alcuni scenari alternativi sono stati introdotti, escludendo la perdita di efficacia di lungo periodo del vaccino, escludendo la HI od introducendo la prospettiva della società. Infine, per il modello di costo-utilità, si è condotta un'analisi probabilistica basata su 1,000 simulazioni di Monte Carlo (10) associando distribuzioni statistiche ai vari

parametri del modello. Nel caso del modello di impatto sul budget, in aggiunta ai valori ottenuti a livello nazionale, si sono calcolati i casi di diarrea e di ospedalizzazioni evitate e la riduzione dei costi di patologia per singole regioni.

Risultati

Analisi di Costo-Utilità Prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale

In una coorte di 555.791 nati nel 2011 in Italia, il numero di ospedalizzazioni annuali causate dai RV in assenza di vaccinazione si stima essere di 14.550 unità. Assumendo che il 90% dei nuovi nati riceva due dosi del vaccino anti-RV e ci sia un effetto di HI aggiuntivo all'efficacia del vaccino, la vaccinazione porterebbe ad una riduzione del 71% dei casi di GARV (176.804 casi in meno) e dell'86% di ospedalizzazioni dovute a GARV (12.913 casi in meno), con conseguente impatto sulla qualità di vita e sulla mortalità della popolazione seguita. L'introduzione del vaccino porterebbe ad un guadagno di **0,0014 QALYs** e **0,0022** anni di vita

Tabella 3 - Episodi clinici con e senza vaccinazione in Italia

	Senza vaccinazione	Con vaccinazione (90%)	Differenza
Casi di GARV	250.017	73.213	-176.804
Casi gestiti a domicilio senza intervento medico	125.015	55.497	-69.519
Visita pediatrica	124.978	17.713	-107.264
Accessi al PS	51.995	7.329	-44.666
Ricoveri per RV	14.550	1.637	-12.913
Morti da RV	5	1	-4
Ricoveri per Infezioni Nosocomiali	4.949	1.042	-3.907
Anni di vita guadagnati totali (per individuo)			1227 (0,0022)
QALYs totali			763
QALYs per bambino			0,0014

guadagnati per bambino rispetto ad una situazione in assenza di vaccinazione (assumendo un tasso di sconto del 3% sui benefici futuri). I benefici clinici del vaccino sono riportati nella tabella 3.

La riduzione di tali episodi di GARV produce anche un forte impatto economico dovuto al decremento delle visite mediche, ospedalizzazioni e visite al pronto soccorso. Come si evince dalla tabella 4, il costo incrementale dovuto al vaccino risulta più che compensato dalla riduzione dei costi associati alla patologia, principalmente dovuto ai minori costi di ospedalizzazioni e visite d'emergenza. L'introduzione del vaccino porta perciò ad un risparmio per bambino di € 25,41 o ad un risparmio superiore ai € 14 mln per tutta la popolazione considerata. I costi totali con e senza vaccinazione suddivisi per categoria sono riportati di seguito.

L'introduzione del vaccino risulta perciò come opzione dominante portando ad un aumento di QALYs e contemporaneamente ad una riduzione dei costi per il SSN.

Prospettiva della Società

Le riduzioni di costi aumentano notevolmente considerando la prospettiva della società ed introducendo i costi indiretti dovuti a perdita di produttività. In tal caso il risparmio con l'introduzione

del vaccino aumenta a € **67.747.654** nel totale della coorte, ossia € 121,89 per bambino. In uno scenario alternativo nel quale non si tiene conto dell'HI, RIX4414 (11) rimane comunque dominante (**0,0013** QALYs guadagnanti e € 22,14 risparmiati per bambino).

L'analisi di sensibilità ha dimostrato la stabilità dei risultati del modello a variazioni dei parametri più importanti. L'uso di RIX4414 (11) rimane dominante per un costo per dose inferiore ai € 47,00 (€ 32,5 nel caso base) mentre per un prezzo fino addirittura a € 85,00 per dose il costo incrementale per QALY rimane al di sotto della soglia di € 50.000. Tra i parametri di maggior impatto sul modello ci sono la probabilità di richiedere assistenza medica per GARV, la probabilità di ospedalizzazione e di visite al pronto soccorso dovute a GARV e la compliance al vaccino. L'uso di RIX4414 (11) rimane però dominante anche con variazioni sostanziali di tali parametri. Per esempio la compliance sia alla prima che alla seconda dose dovrebbe essere inferiore al 30% (90% nel caso base) o la probabilità di richiedere assistenza medica dovrebbe essere inferiore al 33% (51% nel caso base), per rendere il vaccino non cost-saving. Simili risultati sono mostrati dall'analisi probabilistica dove RIX4414 (11) risulta dominante nella maggior parte delle simulazioni.

Tabella 4 - Costi per categoria e totali con e senza vaccinazione (**controllare le differenze!!!**)

	Senza vaccinazione	Con vaccinazione	Differenza
Costo vaccino	€ 0	€ 32.393.886	€ 32.393.886
Visite mediche (pediatra)	€ 5.420.759	€ 763.800	- € 4.656.959
Altre visite mediche	€ 8.760	€ 1.228	- € 7.532
Ospedalizzazioni	€ 20.550.809	€ 2.313.476	- € 18.237.334
Infezioni nosocomiali	€ 9.686.950	€ 2.038.620	- € 7.648.330
Visite d'emergenza (pronto soccorso)	€ 18.566.963	€ 2.602.643	- € 15.964.321
Costi totali	€ 54.234.242	€ 40.113.653	- € 14.120.588
Costi totali per bambino	€ 98	€ 72	- € 25,41

Analisi di impatto sul budget

In aggiunta all'analisi di costo-utilità, si è condotta anche un'analisi di impatto sul budget (BIA) per stimare quali potrebbero essere gli effetti economici dell'introduzione di una vaccinazione anti-RV sia per il SSN che a livello regionale in un orizzonte temporale più limitato (5 anni). Anche in questa analisi si è assunta una copertura vaccinale del 90% ed una efficacia aggiuntiva del 10% dovuta ad herd immunity. Data una coorte iniziale di 555.791 neonati ed assumendo che non vi sia crescita nella natalità negli anni successivi (quindi assumendo una coorte costante di bambini anche negli anni successivi), la popolazione di bambini a rischio tra 0 e 5 anni è risultata essere di 2.741.679. L'impatto sul budget del vaccino è sintetizzato nella tabella 5.

Data tale tabella si evince che, già a partire dal secondo anno, il costo addizionale del vaccino è più che compensato da una riduzione dei costi della patologia, che porta ad un risparmio per il SSN che aumenta a partire dall'anno 3. In un orizzonte temporale di 5 anni (senza tasso di sconto), i risparmi per il SSN ammonterebbero a € 34.440.314. Tale risparmio equivarrebbe ad una riduzione di costo per bambino di € 4,64 in 5 anni (€ 0,93 annuali). I risparmi dati dall'introduzione del vaccino si devono principalmente ad una riduzione di costi associati ad ospedalizzazioni.

Nelle tabelle e nelle figure seguenti si presentano i risultati di budget impact a livello regionale, dove si è assunto un costo del vaccino pari a € 30,00 per dose. I casi di diarrea prima e dopo la vaccinazione si riducono in ogni regione, in base al numero di nuovi nati, variando tra un minimo di 399 casi evitati per la Valle d'Aosta ad un massimo di 31.116 casi evitati in Lombardia. In modo simile, il numero di ospedalizzazioni dovute a GARV si riducono notevolmente, da un minimo di 36 casi in Valle d'Aosta ad un massimo di **3.096** in Lombardia. Ovviamente tali riduzioni sono maggiori nelle regioni con **30.000** o più nati per anno (figure 1-4).

La riduzione di episodi di diarrea da RV ed in particolare di ospedalizzazioni dovuti a GARV grave ha un forte impatto sulla riduzione dei costi dovuti alla patologia, in particolare a partire dal terzo anno di applicazione del vaccino.

Discussione

L'analisi svolta ha dimostrato che una vaccinazione universale anti-RV apporta non solo benefici clinici in termini di episodi di GARV evitati, miglioramento della qualità di vita e sopravvivenza, ma ha anche un'alta probabilità di generare risparmi per il SSN. In modello di costo-utilità basato su una coorte di neonati

Tabella 5 - Costi per il SSN in un orizzonte temporale di 5 anni, con e senza vaccinazione

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Costi di patologia in assenza di vaccinazione	€ 54.234.242	€ 54.234.242	€ 54.234.242	€ 54.234.242	€ 54.234.242
Vaccinazione	€ 62.241.602	€ 48.269.273	€ 42.974.588	€ 41.719.719	€ 41.525.712
<i>costo vaccino</i>	€ 32.513.774	€ 32.513.774	€ 32.513.774	€ 32.513.774	€ 32.513.774
<i>costo patologia</i>	€ 29.727.829	€ 15.755.500	€ 10.460.815	€ 9.205.945	€ 9.011.939
Differenza budget	€ 8.007.361	- € 5.964.968	- € 11.259.654	- € 12.514.523	- € 12.708.530
Differenza budget alla fine V anno			- € 34.440.314		

Tabella 6 - Numero di ospedalizzazioni prima e dopo la vaccinazione

Regioni	Coorte nuovi nati	N° ospedalizzazioni da rv		
		No vaccinazione	Vaccinazione	Ospedalizzazioni evitate
Abruzzo	11.737	412	57	-356
Basilicata	4.612	162	23	-139
Bolzano	5.381	189	26	-163
Calabria	17.801	625	85	-540
Campania	58.212	2.042	280	-1.762
Emilia Romagna	41.817	1.467	201	-1.266
Friuli Venezia Giulia	10.337	363	49	-314
Lazio	54.277	1.904	262	-1.642
Liguria	11.983	421	57	364
Lombardia	97.815	3.561	471	-3.090
Marche	14.085	494	67	-427
Molise	2.511	88	12	-76
Piemonte	38.385	1.347	182	-1.162
Puglia	37.168	1.304	179	-1.125
Sardegna	13.538	475	65	-410
Sicilia	48.083	1.687	232	-1.455
Toscana	32.636	1.145	157	-988
Trento	5.454	192	26	-166
Umbria	7.933	279	38	-241
Valle D'aosta	1.254	44	6	-38
Veneto	46.925	1.646	226	-1.420

italiani e proiettato su tutta la durata della loro vita, ha mostrato che la vaccinazione con RIX4414 (11) a 2 e 3 mesi dalla nascita è associata a risparmi nel lungo periodo dato che i costi evitati della patologia sono maggiori dei costi del vaccino stesso. Tali risultati sono più favorevoli di quelli ottenuti nel precedente lavoro di Standaert et al (10) dove la vaccinazione risultava costo-efficace ma non cost-saving dal punto di vista del SSN. Le ragioni di tali differenze si possono riscontrare in vari elementi. Il modello utilizzato in questo studio è un aggiornamento del modello precedente nel quale si assumeva che il vaccino era appena stato introdotto e non aveva ancora raggiunto una copertura quasi totale e quindi più stabile. Nel nostro caso invece si assume

che il vaccino sia già stato introdotto con una copertura del 90%. Conseguenza di tale assunzione è l'introduzione degli effetti indiretti di tale vaccinazione, ossia la HI che aumenta la protezione vaccinale. Occorre comunque sottolineare che nel modello, anche escludendo la HI, la vaccinazione con RIX4414 (11) rimane dominante. In aggiunta, il modello ha utilizzato dati epidemiologici ed economici più recenti che hanno dimostrato un impatto favorevole sulla costo-efficacia del vaccino. La BIA ha confermato anche in un periodo più breve (5 anni) che la vaccinazione con una copertura del 90% porta risparmi a partire dal secondo anno e cresce soprattutto dopo il terzo anno. Come previsto, la riduzione dei costi della patologia è particolarmente sostenuta

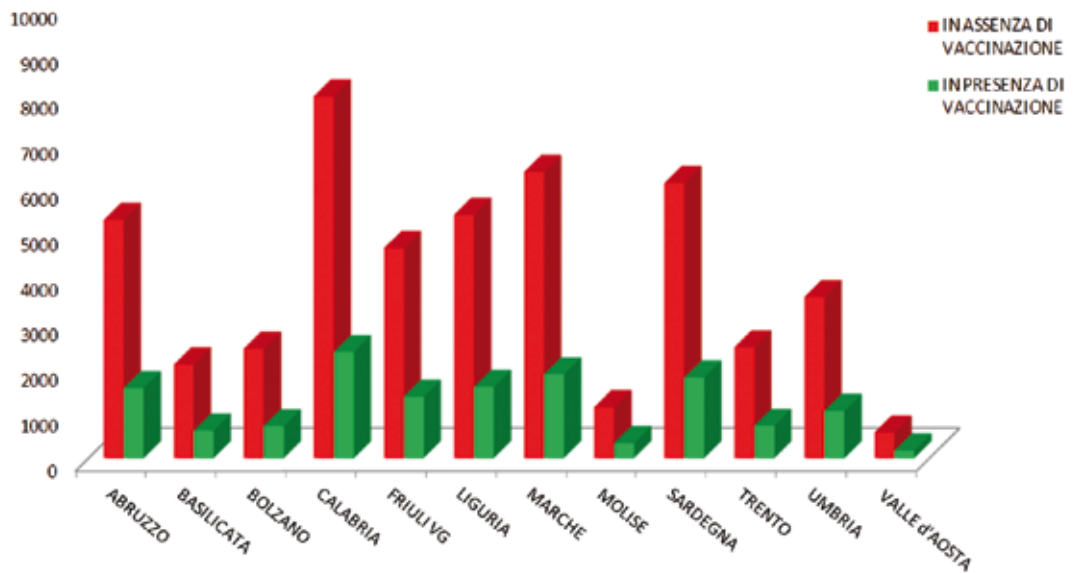


Fig. 1 - Casi di diarrea da RV prima e dopo la vaccinazione in Regioni con numero nuovi nati <30.000/anno

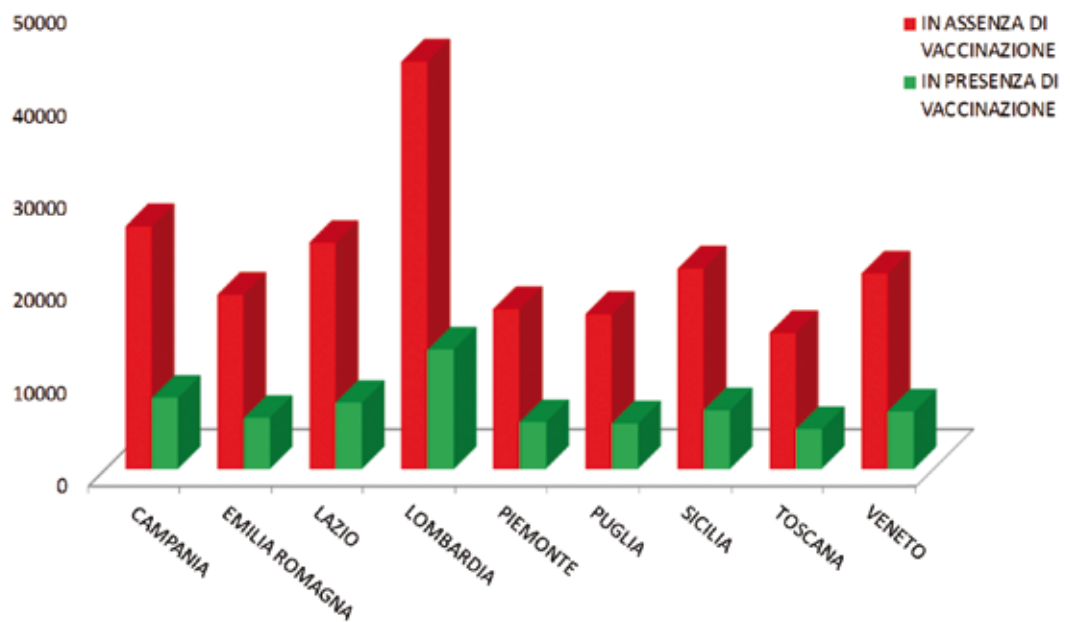


Fig. 2 - Casi di diarrea da RV prima e dopo la vaccinazione in Regioni con numero nuovi nati >30.000/anno

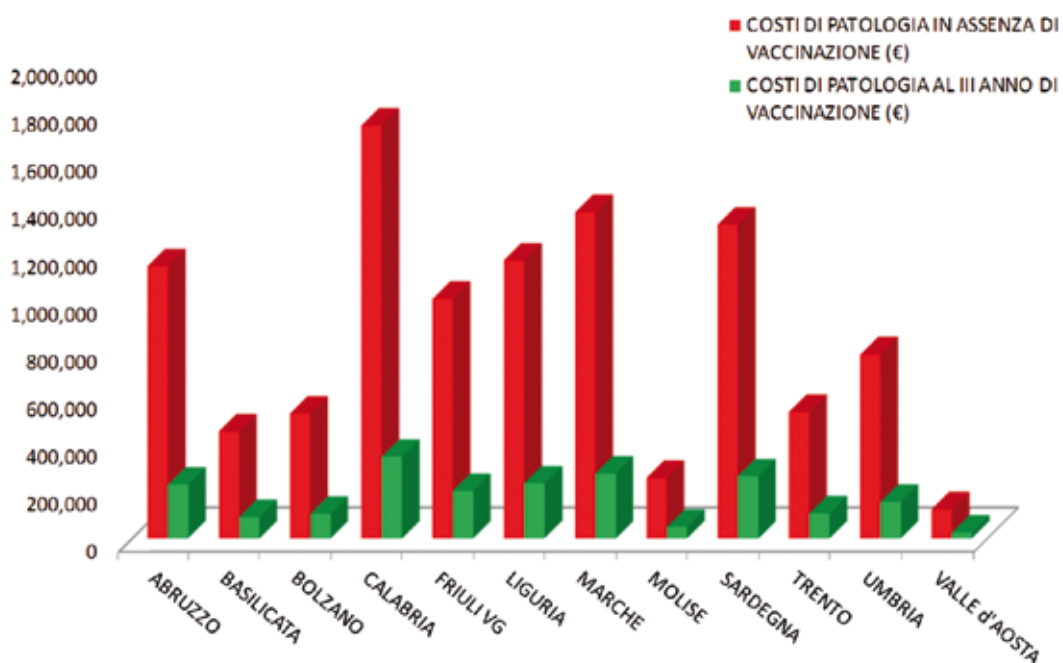


Fig. 3 - Costi patologia evitati al III anno di vaccinazione in Regioni con numero nuovi nati <30.000/anno

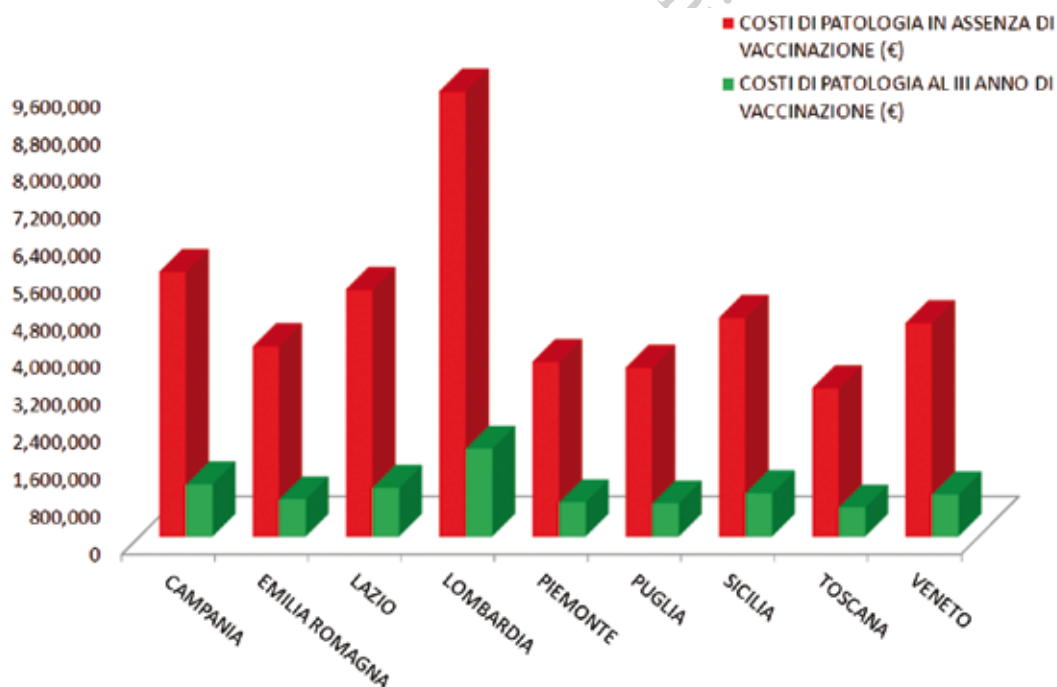


Fig. 4 - Costi patologia evitati al III anno di vaccinazione in Regioni con numero nuovi nati >30.000/anno

nelle regioni con un numero più alto di nati (>30.000 per anno).

Come tutte le analisi basate su modelli decisionali, il nostro studio presenta alcune limitazioni legate alla necessità di semplificazione e di assunzioni. Per esempio, data la mancanza di dati sulla efficacia di lungo periodo del vaccino, si è assunto nel caso base un decremento lineare di tale efficacia sulla base dei risultati del primo anno ottenuti da uno studio clinico. In ogni caso, scenari alternativi nei quali si è assunto una diversa funzione nel decremento dell'efficacia del vaccino o nei quali si è assunta una efficacia costante nel tempo, hanno confermato i risultati del caso base. Si è inoltre effettuata un'analisi di sensibilità dove ciascun parametro è stato variato in un intervallo ragionevole. Nella maggior parte dei casi la vaccinazione è rimasta dominante evidenziando quindi la stabilità e accuratezza del modello. Per ultimo occorre notare che data la mancanza di dati definitivi ed italiani sugli effetti indiretti si è assunto un 10% all'efficacia del vaccino. Tale assunzione risulta essere conservativa rispetto a quanto descritto negli studi pubblicati dove è definita del 15% (2-9). In ogni caso, anche escludendo la HI, la vaccinazione universale rimane cost-saving sia nel modello di costo-utilità che in quello di impatto sul budget.

Conclusioni

Questo studio suggerisce che una vaccinazione universale anti-RV con 2 dosi di RIX4414 (11) porterebbe consistenti benefici sia clinici che economici a livello Nazionale e Regionale. Gli effetti indiretti del vaccino (HI) genererebbero protezione anche nei bambini non vaccinati con un guadagno di salute ed un numero di casi da GARV molto minore rispetto a quelli che si avrebbero vaccinando pic-

coli gruppi di bambini e con una spesa di patologia, a carico del SS pubblico, che si ridurrebbe sensibilmente, nonostante i costi aggiuntivi del vaccino già a partire dal secondo anno di vaccinazione.

Le perdite di produttività dovute ad assenza da lavoro da parte di un genitore, così come tutti gli altri costi inseriti nel modello, evidenziano come sia proprio la società a pagarne maggiormente le conseguenze, dal punto di vista economico e sociale. Considerando il cittadino nel ruolo di pagatore privato, bisogna sottolineare come per quest'ultimo i risparmi generati dalla vaccinazione, sia essa universale o con richiesta di compartecipazione alla spesa da parte del servizio sanitario, risultino considerevoli con un importante guadagno di salute per la popolazione in esame.

Riassunto

Introduzione. La vaccinazione di tutti i bambini sani contro i rotavirus (RV) è stata raccomandata, a partire dalla disponibilità dei vaccini, sia a livello europeo (PIDJ) che italiano (pediatri). Gli obiettivi della vaccinazione universale contro i RV includono la protezione dei bambini contro le forme moderate/gravi di gastroenterite acuta da RV (GARV), prevenire le ospedalizzazioni, attenuare la gravità e la durata della malattia, ridurre la morbilità e i costi socio-economici. I decisori necessitano di informazioni generali sulla vaccinazione anti-RV per decidere a favore della sua implementazione universale. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'impatto clinico ed economico della vaccinazione anti-RV a livello Nazionale e Regionale. Particolare attenzione, rispetto alla precedente analisi (Standaert et al, 2008), è stata data all'influenza della immunità di gregge (HI) sui risultati di costo-utilità della vaccinazione anti-RV.

Metodi. L'analisi è stata condotta con il modello Markoviano precedentemente utilizzato da Standaert B et al ed aggiornato per comparare costi e benefici associati ad una situazione di vaccinazione anti-RV che includa i dati di efficacia dovuta ad HI, con una situazione senza vaccinazione. Per il caso-base si è assunta una copertura annuale del 90%, dove l'effetto di HI è presente nella popolazione a rischio (0-5 anni) e si estende ai bambini che non sono stati vaccinati, aggiungendo come assunzione conservativa, un ulteriore 10% all'efficacia del vaccino,

rispetto al 15% determinato dai diversi studi pubblicati. Sulla base di tale modello sono state svolte due analisi, una di Costo-Utilità che ha comparato la vaccinazione con due dosi di RIX4414 somministrato a 2 e 3 mesi dalla nascita rispetto alla non vaccinazione, considerando sia la prospettiva del del SSN e quella della Società; una di impatto sul budget a livello Nazionale e Regionale. La valutazione ha come elemento principale la riduzione dei casi di infezione da RV mediante la vaccinazione universale e conseguente riduzione di eventi di GARV e infezioni nosocomiali.

Risultati. Dalla prospettiva del SSN, in una coorte di 555.791 nati nel 2011 in Italia, il numero di ospedalizzazioni annuali causate dai RV in assenza di vaccinazione si stima essere di 14.550 unità. Assumendo che il 90% dei nuovi nati riceva due dosi del vaccino anti-RV e ci sia un effetto di HI aggiuntivo all'efficacia del vaccino, la vaccinazione porterebbe ad una riduzione del 71% dei casi di GARV (176.804 casi in meno) ed un 86% di ospedalizzazioni dovute a GARV (12.913 casi in meno), con conseguente impatto sulla qualità di vita e sulla mortalità della popolazione seguita. L'introduzione del vaccino porterebbe ad un guadagno di 0,0014 QALYs e 0,0022 anni di vita guadagnati per bambino rispetto ad una situazione in assenza di vaccinazione (assumendo un tasso di sconto del 3% sui benefici futuri). La riduzione di tali episodi di GARV produce anche un forte impatto economico. L'introduzione del vaccino porterebbe ad un risparmio per bambino di € 25,41 o ad un risparmio superiore ai € 14 milioni per tutta la popolazione considerata. Le riduzioni di costi aumentano notevolmente considerando la prospettiva della società ed introducendo i costi indiretti dovuti a perdita di produttività. In tal caso il risparmio con l'introduzione del vaccino aumenta a € 67.747.654 nel totale della coorte, ossia € 121,89 per bambino. In uno scenario alternativo nel quale non si tiene conto dell'HI, RIX4414 (11) rimane comunque dominante (0,0013 QALYs guadagnanti e € 22,14 risparmiati per bambino). L'analisi di impatto sul budget (BIA) mostra come, già a partire dal secondo anno, il costo addizionale del vaccino è più che compensato da una riduzione dei costi della patologia, che porta ad un risparmio per il SSN che aumenta a partire dall'anno 3. In un orizzonte temporale di 5 anni (senza tasso di sconto), i risparmi per il SSN ammonterebbero a € 34.440.314. Tale risparmio equivarrebbe ad una riduzione di costo per bambino di € 4,64 in 5 anni (€ 0,93 annuali). I risparmi dati dall'introduzione del vaccino si devono principalmente ad una riduzione di costi associati ad ospedalizzazioni. L'analisi di budget impact a livello regionale, ha assunto un costo del vaccino pari a € 30,00 per dose. I casi di diarrea prima e dopo la vaccinazione si riducono in ogni regione, in base al numero di nuovi nati, variando tra un minimo di 399 casi evitati per la Valle d'Aosta ad un massimo di 31.116 casi evitati in Lombardia. In modo

simile, il numero di ospedalizzazioni dovute a GARV si riducono notevolmente, da un minimo di 36 casi in Valle d'Aosta ad un massimo di 3.096 in Lombardia. Ovviamente tali riduzioni sono maggiori nelle regioni con 30.000 o più nati per anno.

Conclusioni. Questo studio suggerisce che una vaccinazione universale anti-RV con 2 dosi di RIX4414 porterebbe consistenti benefici sia clinici che economici a livello Nazionale e Regionale. Gli effetti indiretti del vaccino (HI) genererebbero protezione anche nei bambini non vaccinati con un guadagno di salute ed un numero di casi da GARV molto minore rispetto a quelli che si avrebbero vaccinando piccoli gruppi di bambini e con una spesa di patologia che si ridurrebbe sensibilmente, nonostante i costi aggiuntivi del vaccino già a partire dal secondo anno di vaccinazione. Le perdite di produttività dovute ad assenza da lavoro da parte di un genitore, così come tutti gli altri costi inseriti nel modello, evidenziano come sia proprio la società a pagarne maggiormente le conseguenze, dal punto di vista economico e sociale. Considerando il cittadino nel ruolo di pagatore privato, bisogna sottolineare come per quest'ultimo i risparmi generati dalla vaccinazione, sia essa universale o con richiesta di compartecipazione alla spesa da parte del servizio sanitario, risultino considerevoli con un importante guadagno di salute per la popolazione in esame.

Bibliografia

1. FIMP-FIMMG-SITI. Calendario della vita 2012 <http://www.igiениstionline.it/docs/2012/05calendarioperlavita.pdf> ultimo accesso ottobre 2012.
2. CDC. Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity --- United States, November 2007--May 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; **57** (25): 697-700.
3. Parashar UD, Glass RI. Rotavirus vaccines -- Early success, remaining questions. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1063-5.
4. Glass RI. Unexpected benefits of rotavirus vaccination in the United States. *J Infect Dis* 2011; **204**: 975-7.
5. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T et al. Impact of rotavirus **vaccination** on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. *Vaccine* 2011; **29**: 3753-9.
6. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; **29**(4): 319-23.

7. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine* 2011; **29**: 2791-6.
8. Raes M, Strens D, Vergison A, Verghote M, Standaert B. Reduction in pediatric rotavirus-related hospitalizations after universal rotavirus vaccination in Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**(7): e120-e125.
9. Lopman BA, Curns AT, Yen C, Parashar UD. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States. *J Infect Dis* 2011; **204**: 980-6.
10. Standaert B, Marocco A, Assael B et al. Analisi di costo-efficacia della vaccinazione universale in Italia con il vaccino Rix4414 contro i rotavirus. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2008; **10**(1): 23-35.
11. Rotarix®, Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
12. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; **370**: 1757-63.
13. www.istat.it ultimo accesso maggio 2012.
14. Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ* 2008; **11**(3): 471-84.
15. Biermann KP, Neri S, Reali MF et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections in a pediatric hospital over a 3-year period. *Minerva Pediatr* 2006; **58**: 477-82.
16. Gianino E, Mastretta P, Longo A et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breastfed and non-breastfed infants. *J Hosp Infect* 2002; **50**: 13-7.
17. Thiry N, Beutels P, Tancredi F et al. An economic evaluation of varicella vaccination in Italian adolescents. *Vaccine* 2004; **22**(27-28): 3546-62.
18. Fontana M, Zuin G, Cancheri P et al. Costs associated with outpatient diarrhoea in infants and toddlers: a nationwide study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *Dig Liver Dis* 2004; **36**: 523-7.
19. Giaquinto C, Sturkenboom M, Mannino S, Arpinelli F, Nicolosi A, Cantarutti L. Epidemiologia ed esiti della varicella in Italia: risultati di uno studio prospettico sui bambini (0-14 anni) seguiti dai pediatri di libera scelta (Studio Pedianet). *Ann Ig* 2002; **14** (4 Suppl 6): 21-7.
20. Gialloreti LE, Divizia M, Pica F, Volpi A. Analysis of the cost-effectiveness of varicella vaccine programmes based on an observational survey in the Latium region of Italy. *Herpes* 2005; **12**(2): 32-7.
21. Albano F, Bruzzese E, Bella A et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study. *Eur J Pediatr* 2007; **166**(3): 241-7.
22. Zuccotti G, Meneghin F, Dilillo D et al. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy. *BMC Infect Dis* 2010; **10**: 218.
23. Festini F, Cocchi P, Mambretti D et al. Nosocomial Rotavirus Gastroenteritis in pediatric patients: a multi-center prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2010, **10**: 235.