

Health Technology Assessment e vaccinazioni in Italia

Roberto Gasparini¹, Daniela Amicizia¹, Piero Luigi Lai¹, Carlo Lucioni², Donatella Panatto¹

¹Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova - Italy

²Health Publishing & Services, Milano - Italy

Health Technology Assessment and vaccinations in Italy

Vaccines are a basic investment in the long term, both for Countries and the whole world – where they are estimated to save 2.5 million lives among children each year. In this perspective vaccine research and development are intensifying; several novel vaccines are authorized, implying that health decision-makers more frequently face constraint problems in planning the available resource allocation.

Health Technology Assessment (HTA) is now acknowledged as a key tool for supporting decision-makers in making their choices. HTA is a multidisciplinary method, and the purpose of this article is to outline the issues to be taken into consideration when evaluating the introduction of a new vaccine: epidemiology of the illness, actors involved in its prevention, analysis of the available evidence, mathematical modeling and economic evaluations, ethical aspects, organizational impact on health care facilities and health professionals due to the vaccination campaigns.

Keywords: Health Technology Assessment, HTA, Vaccinations, Vaccines

Introduzione

Le vaccinazioni sono, e devono essere considerate, un diritto fondamentale del cittadino e della collettività e un'ineludibile responsabilità dei decisori. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce che i vaccini sono un investimento essenziale per un Paese e per il mondo del futuro (1).

Si stima che le vaccinazioni evitino 2,5 milioni di decessi all'anno nei bambini nel mondo. La protezione dell'infanzia nei confronti di gravi malattie è garanzia di una salute migliore e permette all'individuo di sviluppare appieno le proprie potenzialità. Ulteriori importanti vantaggi possono derivare dalla somministrazione di appropriati vaccini nell'adolescenza, nell'età adulta e in quella anziana (2). I vaccini hanno permesso di eradicare una malattia gravissima come il vaiolo, di ridurre del 99% la morbosità della poliomielite, di risparmiare milioni di anni di disabilità provocate da patologie come difterite, tetano, pertosse, morbillo, rosolia, meningite ecc. (3).

Negli ultimi anni sempre nuovi vaccini si sono resi disponibili, grazie ai progressi dell'epidemiologia, dell'immunologia e della biologia molecolare. Pertanto, i *decision-makers* si sono trovati e si trovano spesso a dover scegliere se introdurre un nuovo vaccino nei programmi nazionali di vaccinazione. L'OMS nel 2005 ha definito delle linee guida al riguardo, en-

fatizzando che debbono essere valutati molti aspetti del problema, quali la disponibilità di un vaccino sicuro ed efficace, il danno socio-sanitario provocato dalla malattia che si desidera prevenire, gli studi costo-efficacia, la sostenibilità nel contesto del budget previsto per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), l'accettabilità da parte della popolazione ecc. (4).

La metodologia valutativa che l'OMS suggerisce è molto simile alle valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA). Infatti, l'HTA è un metodo di valutazione multidisciplinare che si occupa di analizzare gli aspetti tecnici, scientifici, economici, etici, legali e sociali conseguenti all'applicazione delle nuove tecnologie (5). Si tratta, quindi, di una metodologia certamente applicabile ai nuovi vaccini, come peraltro previsto dal Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-14 (6).

L'HTA per le vaccinazioni deve tenere in considerazione: l'epidemiologia della malattia da prevenire con la vaccinazione, gli attori coinvolti nel processo preventivo, la valutazione dell'evidenza, la modellistica matematica e la valutazione farmacoeconomica, gli aspetti etici e legali, l'impatto dell'introduzione di un nuovo vaccino sull'assetto organizzativo.

La valutazione epidemiologica

L'introduzione di un nuovo vaccino nei piani nazionali per l'immunizzazione di una popolazione non può prescindere da un'approfondita conoscenza dell'impatto della patologia da prevenire sulla popolazione medesima. A questo scopo sono indispensabili specifici dati epidemiologici.

In particolare è necessario dare una risposta ai seguenti quesiti:

- Qual è l'incidenza della malattia? Cioè quanti nuovi casi si verificano ogni anno per unità di popolazione?
- Qual è la prevalenza della malattia? Cioè quanti sono i casi presenti in una popolazione in un dato momento?

Accepted: May 20, 2014

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Gasparini
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Genova
Via Pastore 1
16132 Genova, Italy
gasparini@unige.it

- Quante volte la malattia richiede l'ospedalizzazione?
- Qual è la percentuale di casi complicati sul totale dei malati?
- Qual è la gravità delle complicazioni? Determinano sequele invalidanti permanenti?
- Quanti decessi si verificano ogni anno per unità di popolazione? Qual è la percentuale dei malati che muore? (5).

Per poter dare risposte soddisfacenti è importante organizzare opportuni sistemi di sorveglianza delle malattie per le quali si prevede che possano rendersi disponibili vaccini efficaci e sicuri.

Ad esempio, quando si è reso disponibile il vaccino per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina si sapeva che in Italia si verificavano circa 3000-3500 casi di malattia all'anno con 1500 decessi (7, 8). Inoltre, era ben noto il notevole costo dello screening con il Pap-test. Ciò ha indotto il governo italiano a introdurre attivamente la vaccinazione gratuita per le bambine al compimento dell'undicesimo anno di vita (9).

Non sempre però la disponibilità di un vaccino efficace e sicuro abbinata al notevole danno che la malattia provoca è stata sufficiente ai governanti italiani per introdurre l'offerta attiva e gratuita di una vaccinazione; ciò è successo per il vaccino del morbillo, che, disponibile dal 1964 (10), è stato introdotto attivamente solo nel 2003 (11), e sta succedendo per il vaccino contro la varicella, non ancora introdotto attivamente e omogeneamente su tutto il territorio, nonostante sia noto che i soggetti di una popolazione non vaccinata immancabilmente si ammalano. Infatti, in Italia in epoca pre-vaccinale si registravano circa 500.000 nuovi casi all'anno (12).

Gli attori coinvolti

Stakeholders

Molti sono i soggetti interessati alle vaccinazioni e all'introduzione di un nuovo vaccino. Anche in questo caso, come per le altre tecnologie sanitarie, tutte le parti interessate devono essere coinvolte (13). Le parti portatrici d'interesse sono, in generale, tutti i cittadini; tra questi, in particolare, i professionisti della salute e le loro associazioni scientifiche e di categoria, gli eletti dai cittadini ai diversi livelli istituzionali per la tutela della salute, le strutture sanitarie e socio-sanitarie, i partner commerciali e *no-profit* che forniscono beni e servizi, le università, le associazioni di volontariato ecc. (14, 15).

Le necessità e le attese degli *stakeholders* possono combinarsi in modo diverso nell'insieme delle visioni: professionale, organizzativa e relazionale. Così, quando si desidera introdurre un nuovo vaccino, gli interessi possono sia convergere, ad esempio sui temi dell'efficacia e della sicurezza, ovvero divergere, ad esempio sui temi dei costi, degli assetti organizzativi ecc. Inoltre, le parti avvertono e percepiscono le problematiche in modo diverso in funzione di priorità valoriali o/e concrete.

Decision-makers

Nel mondo spesso i *decision-makers* promuovono consultazioni dei soggetti portatori d'interesse per definire meglio le strategie di immunizzazione. Ciò è stato fatto recentemente per valutare le politiche di vaccinazione in Africa (16). In

alcuni Paesi, come USA e Regno Unito, lo si è fatto per valutare l'introduzione nei piani nazionali di singole vaccinazioni. A tale proposito sono state condotte ricerche sui cosiddetti *stakeholders* chiave, ad esempio per la vaccinazione contro i papillomavirus sui portatori d'interesse cruciali: gli adolescenti, i genitori e i servizi vaccinali (17, 18). Pertanto, l'HTA è un'occasione strutturata e ragionata d'incontro delle esigenze e delle aspettative delle parti interessate che possono così, attraverso una negoziazione basata su considerazioni esplicite e trasparenti, coniugare i loro interessi e condividere decisioni e processi partecipati allo scopo di ottenere con la massima sinergia il maggior successo con l'introduzione di un nuovo vaccino nel piano nazionale per la prevenzione vaccinale (13).

Fin qui si è voluto tenere separati i soggetti portatori di interesse dai *decision-makers*; in realtà questi ultimi sono essi stessi portatori d'interesse in quanto rappresentativi, nella maggior parte dei casi, delle istanze dei cittadini. Ciò vale soprattutto per i decisori politici che dovrebbero garantire un'allocatione efficiente delle risorse che soddisfisi i bisogni di salute prioritari della popolazione in modo equo. Peraltro, i politici hanno l'obbligo morale di tutelare la salute dei cittadini, come recita l'art. 32 della Carta Costituzionale (19). Tuttavia, non si può trascurare il fatto che le decisioni siano filtrate in funzione della visione partitico-sociale che i politici necessariamente hanno. Ciò può costituire un vincolo all'introduzione di nuovi vaccini. Un altro vincolo è rappresentato dal potere sulle decisioni esercitato dalla burocrazia. Sebbene quest'ultima non debba influenzare le decisioni, di fatto essa influisce in funzione delle seguenti ragioni: la stretta subordinazione gerarchica al suo interno, l'obbligo della vidimazione da parte del responsabile politico, le complesse procedure degli atti amministrativi e i controlli troppo numerosi ai quali devono essere sottoposti (20).

Inoltre, le scelte per la salute, comprese quelle per la prevenzione vaccinale, sono fatte ad almeno quattro livelli - vale a dire livello nazionale (scenario macro), regionale (scenario meso), aziendale e della pratica vaccinale (scenari micro) - dai diversi attori che dovrebbero avere riconosciute capacità manageriali. È interessante evidenziare come recentemente sia stata istituita l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Age.Na.S.) (21), organismo di consulenza per l'HTA del Ministro della Salute (22), che può contare anche sul supporto del Consiglio Superiore di Sanità e dell'Istituto Superiore di Sanità (23).

Drivers

Il compito di definire delle linee guida e progetti di ampio respiro nel campo della salute e delle vaccinazioni è proprio di Organizzazioni internazionali (*drivers*), come ad esempio l'OMS (24), il *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) [continente americano] (25) e l'*European Center for Disease Control* (ECDC) [Unione Europea] (26). Nello specifico, l'OMS ha lanciato numerosi programmi come l'*Expanded Programme on Immunization* (EPI) (27), il *Global Programme for Vaccines and Immunization* (28, 29) e, più recentemente, il *Global Vaccine Action Plan 2011-2020* (2). Le linee guida dell'OMS sono riprese e applicate al contesto sovranazionale (ad esempio Europa) e nazionale. In particolare il Ministero della Salute italiano le declina in un documento programmatico concordato con le Regioni, cioè il PNPV.

Autorità regolatorie

Infine, le Autorità regolatorie hanno il compito di autorizzare e controllare la commercializzazione di farmaci e vaccini. In Europa l'autorità competente è l'*European Medicines Agency* (EMA) (30) e in Italia è l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (31).

La valutazione dell'evidenza

Ogni volta che si desidera introdurre una nuova vaccinazione, deve essere scientificamente dimostrato che il vaccino è sicuro, efficace e ben tollerato. Di conseguenza, come per ogni nuova tecnologia sanitaria, la valutazione di una nuova vaccinazione non può che fondarsi sulla *Evidence Based Medicine* (EBM), o medicina basata sull'evidenza (intendendosi, con quest'ultimo termine, la migliore documentazione clinica disponibile). L'EBM ebbe origine nel 1992 da una serie di studi iniziati oltre 10 anni prima presso il Dipartimento di Epidemiologia clinica e biostatistica dell'Università canadese McMaster, aventi come oggetto il miglior uso della letteratura scientifica per l'aggiornamento medico. Una definizione di EBM può essere la seguente: "L'EBM è l'uso coscienzioso esplicito e giudizioso delle migliori evidenze aggiornate per prendere decisioni riguardo alla cura dei singoli pazienti", riconoscendo poi la necessità di integrare le evidenze con la competenza clinica individuale (*expertise*) (32). Trasferendo questi concetti alla medicina collettiva, come ad esempio nel campo delle vaccinazioni, possiamo parlare di "*Evidence Based Prevention*" (EBP) (33, 34). L'EBM e l'EBP presuppongono la conoscenza della metodologia della ricerca, ma anche un'approfondita conoscenza dello specifico problema medico affrontato.

Per esempio, con lo scopo di fornire un documento d'indirizzo sull'utilizzo del vaccino per l'epatite A in Italia, un gruppo d'esperti ha preliminarmente verificato l'efficacia e la sicurezza dei vaccini disponibili con un'analisi di EBP. A questo scopo gli Autori hanno selezionato sette studi della letteratura, di cui tre con conferma di laboratorio dei casi di epatite A, verificando un'efficacia del vaccino pari all'86%. In nessuno degli studi considerati erano segnalati eventi avversi gravi tra i vaccinati. Tali valutazioni sono state usate in un modello decisionale che prevedeva due strategie: vaccinare i bambini entro i 15 mesi e vaccinare i dodicenni con vaccino combinato contro epatite A e B. Gli Autori arrivavano alla conclusione che, dato l'elevato costo netto per caso evitato, la vaccinazione di massa era raccomandabile solo in situazioni epidemiche. Tuttavia la vaccinazione appariva raccomandabile in determinate situazioni di rischio come contatti di casi, viaggiatori e militari che si recavano in aree a elevata endemia, addetti all'eliminazione dei rifiuti, tossicodipendenti, detenuti ed epatopatici cronici (35).

Sarebbe da aggiungere che, ai fini della valutazione dell'efficacia, a complemento dell'EBM sta assumendo importanza anche il riferimento alla cosiddetta "*real life*", cioè alle informazioni acquisite attraverso la prassi clinica quotidiana. Questo perché il particolare setting (dalla rigorosa selezione dei pazienti ai controlli sulla *compliance*) delle sperimentazioni cliniche sui cui *outcomes* si basa la EBM, può portare a conclusioni talvolta non del tutto confermate da ciò che si verifica poi nella pratica clinica.

La metanalisi

Proprio allo scopo di verificare la sicurezza e l'efficacia del vaccino in predicatori di essere introdotto nel PNPV è particolarmente importante lo strumento della metanalisi.

La metanalisi è un procedimento statistico che integra i risultati di diversi studi indipendenti considerati "tra loro compatibili". Una metanalisi ben condotta permette una valutazione più approfondita dell'evidenza rispetto alle pure e semplici rassegne sistematiche della letteratura, fornisce una stima più precisa dell'effetto del trattamento e può spiegare l'eterogeneità dei risultati di studi diversi. La metanalisi, d'altra parte, può condurre a risultati erronei se sono esclusi studi validi o se sono inclusi studi inadeguati (36, 37).

I criteri per includere ed escludere i pazienti, ad esempio per gli studi clinici sui vaccini, sono l'aspetto più delicato degli studi di metanalisi; i criteri di ammissibilità devono dunque essere rigorosamente definiti. Questi criteri riguardano la qualità, il disegno dello studio, la metodologia nelle prove eseguite, la confrontabilità delle verifiche di efficacia, i pazienti, i risultati e le lunghezze dei follow-up.

Un altro punto debole degli studi di metanalisi è l'arco di tempo preso in considerazione, in quanto molto spesso si tratta di lunghi periodi. È pertanto indispensabile che si conosca l'evoluzione temporale del progresso scientifico relativo, per rimanere nell'esempio, a un vaccino.

L'eterogeneità dei risultati degli studi inclusi nella metanalisi è mostrata mediante opportuna grafica (*forest-plot*) (38), mentre i dati incerti dovrebbero essere fatti variare ragionevolmente mediante un'analisi della sensibilità (39).

Un esempio di applicazione della metanalisi all'efficacia delle vaccinazioni è dato dall'efficacia della vaccinazione influenzale negli anziani. Infatti, la letteratura riporta una notevole variabilità di risultati, in quanto influenzati da un gran numero di variabili indipendenti (predittori), come la notevole variabilità del virus influenzale, la possibilità di confondere la malattia influenzale con numerose altre patologie delle vie respiratorie superiori e la corrispondenza dei ceppi vaccinali con quelli che realmente sostengono l'epidemia influenzale stagionale, dato che il vaccino deve essere preparato in anticipo ecc.

Jefferson et al hanno pubblicato una metanalisi sull'efficacia del vaccino influenzale negli anziani nel 2010. Gli Autori hanno condotto uno studio ottimamente impostato dal punto di vista metodologico e tra le conclusioni hanno definito una protezione del 58% quando erano considerati gli studi clinici randomizzati. Per quanto lo studio fosse ben condotto, tuttavia, non teneva conto dell'evoluzione tecnologica del vaccino nei 40 anni di pubblicazioni presi in considerazione (ad esempio la sempre maggiore purificazione del vaccino, le variazioni quali-quantitative del contenuto antigenico, l'introduzione del controllo di qualità europeo ecc) (40).

In conclusione, la metanalisi è una tecnica statistica che permette di combinare i dati raccolti da più studi condotti su uno stesso argomento per ricavarne un unico dato conclusivo, che risponde a uno specifico quesito medico (nel nostro caso, quanto è efficace e sicuro un vaccino).

La modellistica matematica

La recente commercializzazione di vaccini sempre più avanzati ha evidenziato l'importanza degli studi di modellistica matematica.

I modelli matematici hanno lo scopo di aiutare nella comprensione della tendenza epidemiologica osservata delle malattie, di supportare e guidare la raccolta dei dati per comprendere meglio il comportamento delle patologie e per definire programmi per il loro controllo. I modelli matematici tendono a organizzare le variabili di popolazione, come le nascite, le morti, le guarigioni, le cronicizzazioni, i tassi di trasmissione, per formulare algoritmi matematici che colgano l'essenza dei fenomeni come: storia naturale della malattia e impatto delle vaccinazioni. Si tratta di un approccio riduzionistico ma utile per razionalizzare un complesso d'eventi biologici in un processo semplice, idealizzato e che permetta una comprensione facilitata di una sequenza di eventi (41).

Per quanto riguarda le vaccinazioni si possono applicare tre tipi di modelli, vale a dire il modello di coorte, il modello dinamico e il modello ibrido (42). Il modello di coorte è tipicamente probabilistico e lineare e spesso fa riferimento ai modelli di Markov. In questi modelli una singola coorte di popolazione, ad esempio di 100.000 soggetti, è seguita ipoteticamente per tutta la vita. I modelli dinamici sono tipicamente deterministici e non lineari, seguono una popolazione secondo i movimenti demografici, ma il principale elemento di distinzione di questi modelli è la valutazione della forza d'infezione. Si tratta di una misura chiave che esprime il numero medio di casi secondari d'infezione generati da un caso primario in una popolazione completamente suscettibile. Esistono infine modelli ibridi, che sono una combinazione dei modelli di coorte e dinamici. In particolare, nei modelli ibridi si corregge, utilizzando un modello dinamico, l'invarianza della proporzione annuale con cui la coorte dei soggetti studiati passa dallo stato di suscettibilità allo stato di soggetto infettato. Come risultato, un modello ibrido non sottovaluta i benefici indiretti della *herd immunity* per la coorte simulata (42).

Ad esempio, recentemente, Guzzetta et al. hanno pubblicato uno studio di modellistica matematica applicato alla vaccinazione contro il papillomavirus (HPV) (43). (Dal 2008 le bambine di 12 anni sono il target di questa vaccinazione in Italia.) Il modello di tipo dinamico tiene conto della trasmissione eterosessuale degli HPV-16 e -18 ed è strutturato per sesso, età e livello di attività sessuale secondo i più recenti studi condotti in Italia. Il modello considera diverse strategie. Se si considera solo lo screening mantenuto al livello attuale (senza vaccinazione), un'ulteriore riduzione dell'incidenza del carcinoma cervicale si potrebbe ottenere nelle prossime decadi. La strategia combinata screening con vaccinazione delle dodicenni potrebbe portare a un'ulteriore riduzione dell'incidenza del 66%. La strategia di vaccinazione multicoorte (vaccinazione delle dodicenni associata alla vaccinazione delle donne di 25 anni) determinerebbe un'addizionale riduzione del 9,6% dei casi attesi (43).

La valutazione farmaco-economica

“La salute non ha prezzo” è un ben noto adagio della saggezza dei proverbi popolari; tuttavia la salute ha un costo elevato nella maggior parte dei Paesi industrializzati, tra i quali il nostro. In Italia l'SSN genera un costo pari a circa 120 miliardi di euro, vale a dire il 7,22% del prodotto interno lordo (PIL). Nel decennio 2002-2011 i costi del SSN sono sempre stati superiori alle risorse stanziare (ad esempio nel 2004 il bilancio era in negativo di 5,8 miliardi di euro) (44). Queste poche considerazioni sono sufficienti a spiegare perché, tra le varie componenti di una HTA – come quelle che si stanno qui via via esaminando relativamente alla vaccinazione – la valutazione farmaco-economica abbia, insieme agli aspetti clinici, sempre un peso predominante.

Detto questo, tale valutazione non può prescindere dalle conoscenze epidemiologiche, che sole possono fornire il profilo del comportamento e delle cause delle malattie nelle popolazioni. Ciò, infatti, permette di orientarsi circa l'opportunità d'interventi intesi a prevenire e combattere le patologie di più importante impatto sociale.

Il primo passo in questa prospettiva è rappresentato dagli studi dei costi che una malattia genera per il SSN (punto di vista del terzo pagante) e per la comunità (punto di vista della società).

A proposito di tali costi, va subito evidenziato che è relativamente facile monetizzare il consumo dei farmaci e delle ospedalizzazioni (costi diretti); lo è di meno per quanto riguarda i costi legati all'assenteismo lavorativo e, quindi, il danno economico legato alla mancata produttività (costi indiretti); così come per le cure informali, prestate da familiari, da volontari e da organizzazioni *no-profit*; infine, ancora più critico è valutare la perdita di qualità della vita (o della vita *tout court*) legata alle malattie (danni intangibili). Comunque, mettendo idealmente in graduatoria le malattie in base all'entità del loro costo, è possibile individuare delle priorità di intervento, intendendosi per quest'ultimo:

primo: l'indagine causale dell'entità del costo (questa, infatti, può talvolta essere ridimensionata con una razionalizzazione delle procedure di assistenza);

secondo: se ciò non è il caso, occorre individuare il *carney* dei rimedi (tecnologie sanitarie) disponibili, con una valutazione economica delle diverse opportunità d'investimento.

A questo proposito, la farmaco-economia offre diverse metodologie di scelta (45), di cui qui consideriamo quelle più diffusamente utilizzate. Va premesso che tutte, comunque, non possono prescindere da una base clinica, costituita dai *trials* di riferimento delle tecnologie da valutare.

Quando l'efficacia clinica non è significativamente diversa tra i rimedi presi in considerazione, si procede con l'analisi di minimizzazione dei costi (*cost minimization analysis*), scegliendo il rimedio meno costoso.

In caso contrario, si ricorre all'analisi di costo-efficacia (*cost-effectiveness analysis*), dove il costo del rimedio è ponderato col suo beneficio clinico (per esempio il numero di casi evitati, o degli anni di sopravvivenza). Quando nel beneficio si tiene conto anche della qualità della vita (guadagnata grazie al rimedio) si ha un caso particolare di costo-efficacia e si parla di analisi di costo-utilità (*cost-utility analysis*; col termine utilità, infatti, si definisce la misura sintetica della qualità

della vita adottata in farmacoeconomia – una misura fondata su rigorose metodologie di rilevazione e di valutazione (46)).

Per diversi motivi, l'analisi di costo utilità è quella di preferenza adottata, ove possibile, in farmacoeconomia. Con tale metodologia, il beneficio è misurato in QALY (*Quality-Adjusted Life-Years*, cioè anni di sopravvivenza pesati con la loro maggiore o minore utilità). È così possibile rendere in QALY i periodi di malattia, la durata e l'entità delle complicanze, la cronicizzazione, ecc, poiché, ad esempio, è chiaro che un esito, come una paralisi, si traduce in una grave riduzione dell'autonomia del paziente; in definitiva, a parità di anni sopravvissuti, il numero di QALY sarà minore se minore sarà stata anche la qualità della vita. Quando si confrontano due tecnologie (delle quali, tipicamente, una è più costosa ma anche più efficace dell'altra), il maggior costo che si sosterebbe per ottenere un QALY in più (sempre relativamente alla tecnologia di confronto) è denominato ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, rapporto incrementale di costo efficacia). Si tratta di un parametro fondamentale per il *decision-maker*, che può confrontarlo con un valore standard di soglia: infatti, a prescindere da considerazioni particolari che sono sempre possibili, l'investimento si ritiene di norma economicamente accettabile se il suo ICER non supera quel valore.

Chi stabilisce quel valore? La risposta non è univoca. Se, ad esempio, si considera il PIL pro capite come un indicatore fondamentale della ricchezza di un determinato Paese (ovvero del limite di disponibilità economica che in un anno ogni residente avrebbe per "pagarsi" un intervento), quel valore ammonterebbe, per l'Italia, a poco più di €26.000 (47). Sempre in questa linea, l'OMS ha suggerito un valore compreso tra una e tre volte il PIL (48).

Alternativamente, con un diverso approccio – generalmente praticato nella comunità scientifica e nella prassi internazionale – che metodologicamente si giustifica anche in base alla storia di decisioni di allocazione già prese dai Servizi Sanitari interessati, il NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) (49) – per citare un esempio particolarmente autorevole – considera tendenzialmente costo-efficaci quegli interventi che rispettano un valore di soglia di €30.000. Mentre l'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES) indica un *range* di soglia compreso tra €25.000 ed €40.000 (50). Sui valori di soglia è attualmente in corso un dibattito metodologico, basato anche su ricerche di approfondimento, a livello internazionale e particolarmente nel Regno Unito.

Nell'analisi costo-beneficio (*cost-benefit analysis*) classica si confrontano i costi con la valutazione monetaria attribuita a benefici quali i casi evitati o un anno di vita guadagnato. In pratica, peraltro, i benefici si fanno spesso consistere nel valore monetario dei risparmi in consumo di risorse sanitarie (ricoveri ospedalieri, terapie farmacologiche, analisi diagnostiche) conseguiti grazie ai costi d'intervento sostenuti – sostanzialmente si tratta, dunque, di costi al netto dei risparmi. È questo il caso che si incontra di frequente anche nell'analisi costo-beneficio delle vaccinazioni.

Va tenuto peraltro presente che, prima di arrivare alla decisione finale se ammettere o no un intervento (come una campagna con un nuovo vaccino), tutte le suddette metodologie di analisi vanno integrate, nei loro risultati, con una valutazione di budget impact (*budget impact analysis*) con cui si verificano le conseguenze che l'implementazione dell'even-

tuale intervento avrebbe sulla tenuta economico-finanziaria del bilancio sanitario pubblico, in prospettiva.

Gli studi di farmacoeconomia sulle vaccinazioni si trovano con facilità nella letteratura internazionale – ad esempio: 51-58 – e spesso riguardano anche la realtà italiana – ad esempio: 8, 59-79. Panatto et al. hanno pubblicato nel 2009 uno studio costo-efficacia della vaccinazione antirotavirus dei neonati nella Provincia di Genova. Gli Autori hanno evidenziato come, con una copertura del 90% di una coorte di nascita, l'ICER per il servizio sanitario regionale sarebbe stato di €9.186/QALY, mentre sarebbe stato *cost-saving* nella prospettiva della società (74). Sempre riguardo alla vaccinazione antirotavirus, Giammanco et al, in uno studio pubblicato nel 2009, dimostrano una riduzione dei costi per le ospedalizzazioni da gastroenterite da rotavirus di circa 12 milioni di euro e una riduzione di 8 milioni di euro per le visite d'emergenza in Italia, dal punto di vista del terzo pagante (80). Un altro esempio è dato dallo studio di Mantovani et al. sulla vaccinazione con il vaccino antipneumococcico 13-valente (Prevenar 13[®]) negli anziani, che dimostrano che la vaccinazione universale dei soggetti con più di 64 anni è più costo-efficace rispetto ad altre strategie di vaccinazione di coorte (ad esempio dei soggetti a rischio), ma implica un costo di investimento iniziale molto elevato, vale a dire 560 milioni di euro. Nello stesso studio gli Autori dimostrano che la vaccinazione con Prevenar 13[®] rispetto a quella con il vaccino 23-valente non coniugato dei soggetti anziani è migliore, determinando un risparmio di 1,1 milioni di euro, associato a una riduzione di 787 eventi di IPD (sindromi invasive da pneumococco) e di 564 decessi attribuibili a malattia pneumococcica (81).

La valutazione etica

È ampiamente noto che la bioetica è un modo di capire e analizzare ciò che è giusto e ciò che è sbagliato nella pratica e nella ricerca biomedica (82).

Molti bioeticisti condividono il principio che le colonne fondanti della bioetica sono: a) la scienza sperimentale; b) l'antropologia filosofica, e c) l'etica normativa (83).

La valutazione della scienza sperimentale si muove sui binari della verifica della sicurezza e dell'efficacia delle vaccinazioni e sul quesito se accettare o meno le evidenze della scienza.

I valori antropologici filosofici si basano sul concetto che è necessario fare il bene della persona, tenendo conto che ogni persona deve essere rispettata nella sua dignità, e questo è un valore assoluto. L'altro valore assoluto è nella risposta che i filosofi hanno cercato di dare alla domanda: "Qual è il fine ultimo dell'uomo?". Molti filosofi hanno individuato questo fine nel bene, nella felicità ecc. Declinare questo concetto in termini di salute significa considerare che il sommo bene sia rappresentato dall'assenza di malattia, come equilibrio dinamico tra benessere fisico, psichico, sociale e morale, vale a dire il bene integrale della persona in una visione olistica.

La visione politico-sociale non può esimersi dal considerare l'esistenza di una prospettiva etica collettiva da fare emergere nelle attività a tutela della salute di una comunità civile.

A questo proposito, il comandamento base in bioetica deriva dalla deontologia e in particolare dal giuramento di Ippocrate: *primum non nocere*. Questo comandamento è tanto più cogente quando applicato alle vaccinazioni. Infatti

il vaccino, a differenza di un percorso terapeutico, si applica a soggetti sani. Essere certi della sicurezza delle vaccinazioni è un imperativo categorico, che scientificamente si raggiunge ragionevolmente con le sperimentazioni cliniche, ove l'etica trova amplissima applicazione attraverso le regole internazionalmente riconosciute delle *Good Clinical Practices* (GCP). Poiché ogni individuo è unico e libero e ha il diritto di decidere, poiché ogni essere umano ha valore e dignità e ha diritto di essere edotto sui rischi/benefici delle vaccinazioni, il consenso informato rappresenta un passaggio essenziale della gestione etica della vaccinazione (84). Il consenso non si esaurisce nell'atto medico dell'informazione al singolo, ma coinvolge i governanti che attraverso un'appropriata comunicazione pubblica devono aumentare la consapevolezza della popolazione sui rischi delle malattie e informare sulla sicurezza e l'efficacia delle vaccinazioni. Peraltro, la nostra Costituzione all'art. 32 recita: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti..." e prosegue nel rispetto della libertà di scelta: "Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana".

Le vaccinazioni hanno, inoltre, un elevato valore etico-sociale; infatti, non solo chi si vaccina protegge sé stesso, ma rompendo un anello nella trasmissione della malattia evita di trasmettere l'infezione agli altri. Inoltre, l'incremento dei soggetti vaccinati permette di costituire una cintura di protetti intorno ai soggetti non vaccinati. Ciò è particolarmente importante per quei soggetti deboli che non possono essere vaccinati, ad esempio perché immunodepressi. È anche molto importante considerare che i bambini molto piccoli (0-3 mesi) devono essere protetti, ad esempio contro la pertosse, vaccinando i genitori o somministrando loro una dose di richiamo (85). I governanti hanno l'obbligo di far conoscere ai cittadini il senso dell'immunità di gregge (*herd immunity*). È necessario qui considerare che, se attualmente questo compito delle Autorità appare di notevole importanza, in passato il problema della massima diffusione delle vaccinazioni era risolto con l'obbligo vaccinale. Tuttavia in Italia quattro vaccinazioni sono obbligatorie, vale a dire quelle contro tetano, difterite, poliomielite ed epatite B. Tuttavia, su sé stesso, sul proprio corpo e sulla propria mente, l'individuo – o i suoi genitori – sono sovrani. Allora viene spontaneo chiedersi dove finisce la libertà individuale e fino a che punto si può ammettere il paternalismo? In vaccinologia si può affermare che il paternalismo non è biasimevole tutte le volte in cui il rifiuto della vaccinazione arreca danno al soggetto e/o agli altri e ammesso che il vaccino sia efficace e non ci siano altre alternative possibili. Negli USA, lo Stato che agisce *in loco parentis* è costituzionalmente accettato. Tuttavia, nel nostro Paese la presente situazione antropologico-politica è orientata a non applicare nel modo più cogente l'obbligatorietà delle vaccinazioni, tanto che neppure la prevista sanzione amministrativa in caso di non rispetto dell'obbligo, che dovrebbe essere irrogata dal Sindaco, non è applicata. Inoltre, dal 2008 la Regione Veneto ha sospeso l'obbligo delle vaccinazioni (86).

Un altro importante aspetto etico delle vaccinazioni riguarda l'equità d'accesso a questo importante strumento di prevenzione. Nel nostro Paese il federalismo sanitario ha de-

terminato una diversità di possibilità d'accesso da Regione a Regione. In questo senso lo Stato, attraverso provvedimenti di centralità, deve costantemente aggiornare il PNPV, indicando le priorità irrinunciabili di introduzione di nuovi vaccini anche nelle Regioni con minori possibilità di accesso.

Inoltre, se la bioetica solitamente deve tendere ad arginare orientamenti improntati all'abuso nel consumo di prestazioni sanitarie, nel caso delle vaccinazioni per le quali, ingiustificatamente, la popolazione ha diffidenza, la bioetica deve tendere a incoraggiarne la fruizione.

Infine, le vaccinazioni devono essere intese come difesa della vita fisica, promozione della qualità della vita, nel rispetto delle scelte libere, per il bene del singolo e della comunità.

La valutazione organizzativa

Gli aspetti organizzativi legati all'introduzione di una nuova vaccinazione nel PNPV hanno riflessi organizzativi a livello centrale (aspetti macro), regionale, di Azienda ASL (aspetti meso) e locale (Centri di vaccinazione delle ASL e dei Distretti; aspetti micro) (14).

Il livello centrale non si esaurisce con la definizione delle linee guida del PNPV, ma implica che sia considerata la sostenibilità economica in rapporto alle strategie. Non solo, deve anche presupporre un ritorno dei dati, ad esempio sulle coperture vaccinali e sulla sicurezza del vaccino, a livello nazionale (valutazioni di performance).

Il livello organizzativo regionale è particolarmente importante, data la delega per la salute di queste istituzioni. In particolare l'Assessorato per la salute dovrà valutare il contesto culturale, le risorse economiche, le capacità tecnico-scientifiche di chi opera nel settore, gli standard qualitativi e di sicurezza dell'intero processo. Le ASL e i distretti dovranno farsi carico della riorganizzazione dell'offerta, di garantire l'accesso alla vaccinazione, della sua sostenibilità economico-finanziaria, dell'informazione ai cittadini e della formazione dei professionisti della salute.

L'introduzione di una nuova vaccinazione nel *carnet* delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate non può prescindere da un'attenta analisi dei reali bisogni di salute, al fine di programmare e organizzare al meglio i servizi e di predisporre sistemi di controllo continuo che garantiscano riaggiustamenti organizzativi tempestivi. Recentemente, Wilma Zappi e Laura Rastelli hanno considerato l'attività vaccinale dell'ASL 1 di Milano, osservando che il tempo necessario per una vaccinazione (accoglienza e verifica del paziente, colloquio anamnestico, somministrazione del vaccino, registrazione del certificato vaccinale, raccomandazioni post-vaccinali e prenotazione appuntamento successivo) è pari, in media a circa 18 minuti (87). Chiaramente l'introduzione di una nuova vaccinazione implica un aggravio di lavoro che rende necessario un riassetto organizzativo, nel quale non devono essere trascurati gli aspetti incentivanti per il personale addetto. La stessa ASL e/o il Distretto dovranno farsi carico di campagne informative per il cittadino e della formazione continua del personale. Anche il personale amministrativo deve essere tenuto in considerazione nel riassetto che si renderà necessario. Infine, sarà necessario monitorare i risultati di performance, poiché l'introduzione di nuove vaccinazioni non può essere disgiunta da obiettivi di copertura da raggiungere. Questi dati devono

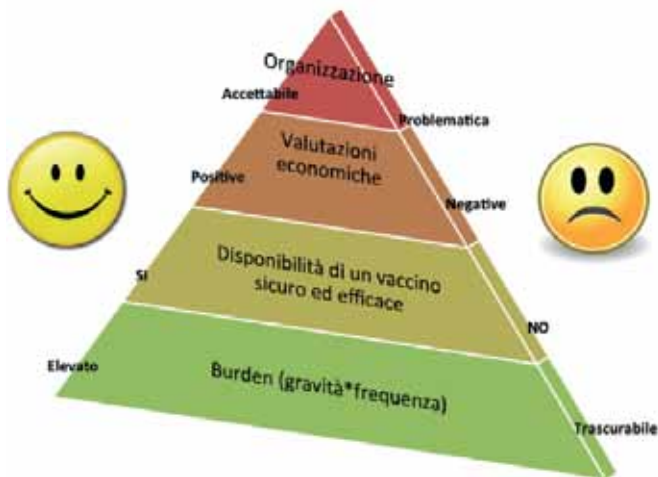


Fig. 1 - La piramide valutativa dell'Health Technology Assessment (HTA) per l'introduzione di un nuovo vaccino nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV).

essere opportunamente raccolti e trasmessi alle Autorità regionali e nazionali.

In conclusione, la valutazione organizzativa deve considerare che le vaccinazioni sono anche un fatto individuale, familiare e sociale, per cui il processo con cui sono offerte comprende la programmazione, la verifica dei risultati con individuazione delle responsabilità, la gestione delle risorse necessarie, la modalità di realizzazione e i risultati attesi.

Il processo di introdurre una nuova vaccinazione, quindi, necessita di una sinergia integrata tra Ministero della Salute, Regioni, Aziende Sanitarie con i Dipartimenti di Prevenzione, Distretti, Centri vaccinali e altre articolazioni interne, Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e ulteriori *stakeholders* (es. utenti, aziende produttrici ecc.).

Infine, è opportuna l'ottimale integrazione di tutti i livelli di responsabilità per conseguire buone performance di funzionamento dei servizi, corrette influenze reciproche con la popolazione e la riduzione della morbosità delle malattie.

Conclusioni

Come già ricordato, i cardini della valutazione HTA che stanno alla base della decisione di introdurre un nuovo vaccino nel PNPV sono: il *burden* socio-sanitario della malattia (ove la gravità della patologia e delle sue conseguenze come morte e gravi sequele permanenti invalidanti implica anche considerazioni etiche), la disponibilità di un vaccino che sia dimostrato sicuro ed efficace (*Evidence Based Prevention*), la possibilità di garantirne un accesso equo alla popolazione, la disponibilità di previsioni positive ottenute attraverso modelli matematici e farmacoeconomici e, infine, l'accettabilità a livello organizzativo e di utenza (Fig. 1).

I vaccini rappresentano un settore in rapido sviluppo e, anche se fino a ora l'HTA ha riguardato soprattutto percorsi terapeutici e diagnostici, considerate anche le ristrettezze economiche è necessario che i decisori applichino le metriche dell'HTA al campo della vaccinologia.

Ne deriva che il Ministero della Salute dovrà fare sempre

più numerose richieste di HTA all'Age.Na.S. e, ovviamente, ogniqualvolta un nuovo vaccino si renderà disponibile.

In conclusione, l'analisi HTA per l'introduzione di un nuovo vaccino ha lo scopo di fornire un'evidenza scientifica corredata da un consolidato *background* per aiutare le decisioni politiche in ambito vaccinologico.

Disclosures

Financial support: The article was accomplished with the resources of respective Institutions to which the Authors belong.

Conflict of interest: The Authors declare that they have no conflicts of interest about the article.

Bibliografia

1. WHO. Investing in health for economic development. First edition. 2004 Universidad de las Américas, Puebla Santa Catarina Mártir, Cholula, 72820 Puebla, México. Documento reperibile al sito: <http://www.who.int/macrohealth/action/sintesis15novingles.pdf?ua=1>. Accesso del 5 marzo 2014.
2. WHO. Global Vaccine Action Plan 2011 – 2020. Documento reperibile al sito: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_Introduction_and_Immunization_Landscape_Today.pdf?ua=1. Accesso del 5 marzo 2014.
3. WHO. Global Vaccine Action Plan 2011 – 2020. Documento reperibile al sito: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_foreword.pdf?ua=1. Accesso del 5 marzo 2014.
4. WHO. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2005. Documento disponibile al sito: www.who.int/vaccines-documents/. Accesso del 5 marzo 2014.
5. European Commission. Public Health. Health Technology Assessment. Documento disponibile al sito: http://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy/index_en.htm. Accesso del 5 marzo 2012.
6. Ministero della Salute. Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale 2012-2014. Documento reperibile al sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf. Accesso del 5 marzo 2014.
7. Panatto D, Amicizia D, Lugarini J, et al. Sexual behaviour in Liguria (Northern Italy) adolescents and young people: suggestions for HPV vaccination policies. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 1:A6-10.
8. Capri S, Gasparini R, Panatto D, Demarteau N. Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: the potential impact of different cross-protection profiles. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):514-21.
9. Conferenza Stato-Regioni. Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano concernente "Strategie per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia" del 20 dicembre 2007. www.statoregioni.it/Documenti/DOC_016696_264%20csr.pdf. Accesso del 19 marzo 2014.
10. Benson PF, Butler NR, Goffe AP, et al. Vaccination of infants with living attenuated measles vaccine (Edmonston Strain) with and without gamma-globulin. *Br Med J*. 1964;2(5413):851-3.
11. Conferenza Stato Regioni, seduta del 13 novembre 2003. Accordo tra il Ministro della Salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita". Documento reperibile al sito: <http://www.governo.it/backoffice/allegati/20894-1712.pdf>. Accesso del 19 marzo 2014.

12. Ciofi degli Atti M. La diffusione della varicella e le strategie di prevenzione e vaccinazione. Documento reperibile al sito: <http://www.epicentro.iss.it/focus/varicella/ciofi.asp>. Accesso del 19 marzo 2014.
13. Carta di Trento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie in Italia, 2006. Documento reperibile al sito: <http://www.sihta.it/carta-di-trento>. Accesso del 5 marzo 2014.
14. Ricciardi W, La Torre G. Health Technology Assessment. Principi dimensionali e strumenti. Prima Edizione. Torino: SEEd Edizioni Scientifiche, 2010.
15. Cicchetti A, Iacopino V, Carletto A, et al. Il ruolo degli stakeholder nel processo di HTA. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment* 2011;4(2):69-77.
16. ARISE. African Routine Immunization System Essentials. A Stakeholder Consultation on Investment Strategies for Routine Immunization in Africa. Documento reperibile al sito: http://arise.jsi.com/files/2012/11/ARISE_StakeholderConsultation_final508.pdf. Accesso del 5 marzo 2014.
17. Gowda C, Schaffer SE, Dombkowski KJ, Dempsey AF. Understanding attitudes toward adolescent vaccination and the decision-making dynamic among adolescents, parents and providers. *BMC Public Health*. 2012;12:509.
18. Wood F, Morris L, Davies M, Elwyn G. What constitutes consent when parents and daughters have different views about having the HPV vaccine: qualitative interviews with stakeholders. *J Med Ethics*. 2011;37(8):466-71.
19. Costituzione della Repubblica Italiana. *Gazzetta Ufficiale*. Edizione straordinaria. Anno 88°, N. 298. 27 dicembre 1947.
20. Magaldi ER, Nasti G, Rea V, et al. Chi decide in Sanità. Documento reperibile al sito: http://www.enzomagaldi.eu/Chi_decide_in_sanita_libro/Chi_decide_in_sanita_libro_foto_copertina.htm. Accesso del 5 marzo 2014.
21. Age.Na.S. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Sito web: <http://www.agenas.it>. Accesso del 5 marzo 2014.
22. Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it>. Accesso del 5 marzo 2014.
23. Istituto Superiore di Sanità. <http://www.iss.it>. Accesso del 5 marzo 2014.
24. World Health Organisation. <http://www.who.int/publications/guidelines/en/>. Accesso del 5 marzo 2014.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Sito web: <http://www.cdc.gov>. Accesso del 5 marzo 2014.
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Sito web: <http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>. Accesso del 5 marzo 2014.
27. Cutts FT. Advances and challenges for the expanded programme on immunization. *Br Med Bull*. 1998;54(2):445-61.
28. WHO. Vaccine Research and Development (VRD). Global Programme for Vaccines and Immunization. Documento reperibile al sito: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62631/1/WHO_VRD_GEN_95.03.pdf?ua=1. Accesso del 5 marzo 2014.
29. WHO. iris. Institutional Repository for Information Sharing. Documenti reperibili al sito: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/62631#sthash.YKfGwyEL.dpuf>. Accesso del 5 marzo 2014.
30. EMA. European Medicines Agency. Documento reperibile al sito: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accesso del 5 marzo 2014.
31. Agenzia Italiana del Farmaco. Documento reperibile al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it>. Accesso del 5 marzo 2014.
32. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
33. Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M, et al. Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services-methods. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18(1 Suppl):35-43.
34. Briss PA, Rodewald LE, Hinman AR, et al. Reviews of evidence regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18(1 Suppl):97-140.
35. Programma Nazionale per le linee guida. Istituto Superiore di Sanità. Documento d'indirizzo. L'uso del vaccino anti epatite A in Italia. Sicurezza, efficacia, indicazioni d'impiego nei gruppi a rischio e in caso di epidemia. Documento 3, 2002, aggiornato nel 2004. Documento reperibile al sito: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_vaccino_epatiteA.pdf. Accesso del 10 maggio 2014.
36. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997;315(7121):1533-7.
37. Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(6):431-9.
38. de Waure C, Caddeu C, Ricciardi W. Strumenti decisionali, l'Health Technology Assessment e la prevenzione vaccinale. In: Gasparini R, Bonanni P, Coppola RC, et al. *Le vaccinazioni. Dalle acquisizioni scientifiche al miglioramento delle strategie*. I ed. Roma: SEU, 2013.
39. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester, UK: Wiley, 2000.
40. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD001269.
41. Gasparini R. Quali modelli e quali evidenze per la valutazione farmacoeconomica della vaccinazione anti-HPV. *Atti dell'XI Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica*, pp. 187-92. Napoli, 15-17 ottobre 2009.
42. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev*. 2006;28:88-100.
43. Guzzetta G, Faustini L, Panatto D, et al. The impact of HPV female immunization in Italy: model based predictions. *PLoS One*. 2014;9(3):e91698.
44. Ministero dell'Economia: Relazione Generale sulla Situazione Economica del Paese, 2011. Documento reperibile al sito: http://www.mef.gov.it/doc-finanza-pubblica/rgse/2011/documenti/RGE_2011_xissn_on-linx_xPROTETTOx.pdf. Accesso del 6 marzo 2014.
45. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Third edition. Oxford: Oxford University Press, 2005:379.
46. Brooks R, Rabin R, de Charro F (eds). *The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective*. Kluwer Academic Publishers, 2003:303.
47. ISTAT. *Annuario statistico italiano 2013*. Disponibile sul sito: www.istat.it/it/archivio/107568. Accesso dell'1 aprile 2014.
48. WHO-CHOICE. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). Documento reperibile al sito: <http://www.who.int/choice/en/>. Accesso del 6 marzo 2014.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the methods of Technology Appraisal*. London: NICE, 2008. Documento reperibile al sito: <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>. Accesso del 6 marzo 2014.
50. AIES, Associazione Italiana di Economia Sanitaria. *Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari*. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2009;11(2):89-93.
51. Tzeng J, Jankosky C, Hughes H. Cost-minimization analysis of the U.S. Army accession screening and immunization program. *Mil Med*. 2012;177(12):1508-12.
52. Strady C, Hung Nguyen V, Jaussaud R, et al. Pre-exposure rabies vaccination: strategies and cost-minimization study. *Vaccine*.

- 2001;19(11-12):1416-24.
53. Edmunds WJ. Universal or selective immunisation against hepatitis B virus in the United Kingdom? A review of recent cost-effectiveness studies. *Commun Dis Public Health*. 1998;1(4):221-8.
 54. Newall AT, Beutels P, Wood JG, et al. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):289-96.
 55. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, et al. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA*. 1998;279(17):1371-6.
 56. Bauch CT, Anonychuk AM, Pham BZ, et al. Cost-utility of universal hepatitis A vaccination in Canada. *Vaccine*. 2007;25(51):8536-48.
 57. Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine*. 2003;21(27-30):4145-52.
 58. Imaz I, Rubio B, Cornejo AM, González-Enríquez J. Budget impact and cost-utility analysis of universal infant rotavirus vaccination in Spain. *Prev Med*. 2014;61:116-21.
 59. Fornaro P, Gandini F, Marin M, et al. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18: 414-9.
 60. Beutels P, Bonanni P, Tormans G, et al. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*. 1999; 17(19): 2400-9.
 61. Gasparini R, Pozzi T, Bonanni P, et al. Valutazione dei costi di un'epidemia influenzale nella popolazione lavorativa di Siena. *Giornale di Farmacoconomia* 2000;1:3-9.
 62. Lucioni C, Ciriminna S, Mazzi S, et al. Measles vaccination policy in Palermo (Sicily) in the mid nineties: a cost-benefit evaluation. *J Prev Med Hyg*. 2000; 41:1-12.
 63. Bonanni P, Beutels P, Bechini A, Maci M. Valutazione economica dell'incremento della copertura vaccinale contro la pertosse in Toscana: una nota preliminare. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2003;5(Suppl 1):1-11.
 64. Brusaferrò S, Toscani P, Barbieri M, et al. Analisi costo-beneficio delle campagne vaccinali per la pertosse in Friuli-Venezia Giulia. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2003;5(Suppl 1):13-22.
 65. Gasparini R, Lucioni C, Lai P, et al. Valutazione benefici-costi della vaccinazione antinfluenzale degli anziani in Liguria. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2003;5(Suppl 1):23-30.
 66. Giammanco G, Pignato S. Aspetti economici della vaccinazione per la prevenzione delle meningiti da *Haemophilus influenzae* tipo b nell'infanzia: scenari possibili in Italia. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2003;5(Suppl 1):39-46.
 67. Biffi MR. Valutazione economica dell'attivazione in Italia della schedula sequenziale per la vaccinazione antipoliomielitica. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2003;5(Suppl 1):47-53.
 68. Zotti CM, Castella A, Charrier L, et al, e i componenti dell'unità di ricerca di Torino e Lecce. Valutazione economica della vaccinazione antimorbillo-parotite-rosolia in relazione al livello di copertura. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2003;5(Suppl 1):65-76.
 69. Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, et al. Varicella vaccination in Italy: an economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):839-55.
 70. Aballéa S, Chancellor J, Martin M, et al. The cost-effectiveness of influenza vaccination for people aged 50 to 64 years: an international model. *Value Health*. 2007;10(2):98-116.
 71. Gasparini R, Lucioni C, Ansaldo F, et al. Studio costo-efficacia della vaccinazione influenzale per gli italiani di età compresa tra 50 e 64 anni. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2007; 9(2):91-101.
 72. 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.
 73. Cicchetti A, Ruggeri M, Gitto L, Mennini FS. Analisi economica per l'estensione della vaccinazione contro l'influenza agli individui di età 50-64 anni: risparmi sociali e analisi di Budget Impact. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2008;10(3):137-50.
 74. Panatto D, Amicizia D, Ansaldo F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine*. 2009;27(25-26):3450-3.
 75. Tarricone R, Giaquinto C, LARGERON N, Trichard M. Analisi economica dei costi e dei benefici dell'implementazione di un programma di prevenzione antirotavirus con il vaccino pentavalente in Italia. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2009;11(1):1-13.
 76. Panatto D, Amicizia D, Giacchino R, et al. Burden of rotavirus infections in Liguria, Northern Italy: hospitalisations and potential savings by vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(8): 957-64.
 77. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(1):21-8.
 78. Boccacini S, Bechini A, Levi M, et al. Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Jan 7;9(3).
 79. Gasparini R, Lucioni C, Mazzi S, et al. Valutazione economica del vaccino antinfluenzale adiuvato con i virosomi in Italia nella popolazione anziana. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2013;15(3):101-10.
 80. Giammanco MD, Coniglio MA, Pignato S, Giammanco G. An economic analysis of rotavirus vaccination in Italy. *Vaccine*. 2009;27(29):3904-11.
 81. Mantovani L, Cortesi P, Furneri G. Impatto economico del vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente nella popolazione adulta italiana. *QJPH* 2013; 2:76-85.
 82. Beauchamp TL, Childress JF. *Principi di etica biomedica* (orig. ingl. *Principles of Biomedical Ethics*). Firenze: Editore Le Lettere, 1999.
 83. Sgreccia E. *Manuale di bioetica*. Milano: Vita e Pensiero Editore, 2007.
 84. El Amin AN, Parra MT, Kim-Farley R, Fielding JE. Ethical issues concerning vaccination requirements. *Public Health Rev*. 2012;5:1-20.
 85. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis*. 2011;52 (2):157-162.
 86. Regione Veneto. Legge regionale n.7 del 23 marzo 2007. Sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva. Bollettino Ufficiale della Regione Veneto, versione telematica. Accessibile al sito: <http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/Pubblica/DettaglioLegge.aspx?id=196236>. Accesso del 10 maggio 2014.
 87. Zappi W, Rastelli L. L'organizzazione di un centro vaccinale in una Asl di Milano: tempi e metodi. Documento reperibile al sito: <http://www.ipasvi.it/ecm/rivista-linfermiere/rivista-linfermiere-page-16-articolo-202.htm>. Accesso del 6 marzo 2014.