

Analisi economica dei costi e dei benefici dell'implementazione di un programma di prevenzione antirotavirus con il vaccino pentavalente in Italia

R. Tarricone,¹ C. Giaquinto,² N. LARGERON,³ M. Trichard³

1 CERGAS- DAIMAP-SDA Università Bocconi, Milano, Italia

2 Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova, Italia

3 Sanofi Pasteur, MSD, Lione, Francia

Health benefits and economic impact of implementing a pentavalent rotavirus vaccination program in Italy

Summary

Background: The economic burden of rotavirus gastroenteritis (RVGE) to society is high as shown from results of recent European studies. The evidence suggests that the implementation of antirotavirus vaccination programs can substantially decrease costs, thus freeing resources for alternative uses. The objective of this study was to measure the health benefits and costs of a pentavalent vaccination program in Italy.

Methods: A decision model was designed to follow a cohort of infants from birth to 5 years of age. Input data were mainly drawn from a recent prospective observational study (REVEAL) conducted in seven European regions, including one in Italy, that recorded healthcare utilization for children under 5 years of age with acute gastroenteritis.

Results: The implementation of a pentavalent antirotavirus vaccination (80% coverage rate) would avoid 61,704 cases of RVGE seeking healthcare; 42,368 GP and paediatricians' consultations; 38,304 emergency visits; 10,673 hospitalizations; 2327 nosocomial infections; and 7 deaths. It would also avoid 217,596 lost working days for parents. From the national health system perspective, the cost of the program would be €48.5 million and the reduction in the cost of disease would be €20.6 million (-72%). From the societal perspective, the program would reduce the global cost of disease by €56.4 million (-70%) resulting in a net benefit of €7.8 million.

Conclusions: Today prevention is at the top of policy-makers' agendas in all Western countries. There is a wealth of evidence on the economic and clinical benefits from vaccination programs against RVGE. The present study confirms previous results thus suggesting that the vaccination program should be implemented in Italy.

Introduzione

Il rotavirus (RV) è la causa principale delle gastroenteriti in età pediatrica^[1,2] e colpisce almeno

una volta tutti i bambini nella fascia d'età 1-5 anni.^[3,4] La gastroenterite da rotavirus (RVGE) è altamente contagiosa e presenta la classica sintomatologia: diarrea, vomito e febbre. Tuttavia, il rischio

maggiore della RVGE è la disidratazione del bambino, a volte difficile da compensare a causa del vomito che riduce l'efficacia delle terapie reidratanti orali.^[5] Nei Paesi industrializzati, dove la mortalità associata alla RVGE è molto rara, il problema maggiore è legato all'ospedalizzazione del bambino, che rappresenta un fenomeno rilevante: il 50%, 43%, 41% e 27% dei bambini ricoverati per gastroenterite sotto i 5 anni d'età sono risultati positivi al rotavirus in Francia,^[6] Regno Unito,^[7] Germania^[8] e Italia,^[9] rispettivamente. I risultati di uno studio recente sull'impatto globale della RVGE in Europa^[10] mostrano che annualmente vi sono circa 3,6 milioni di casi di RVGE tra i bambini al di sotto dei 5 anni di età con 231 decessi, oltre 87.000 ricoveri e 700.000 visite ambulatoriali.

Diversi studi in Europa hanno stimato i costi associati alla RVGE. In Italia, Fontana et al.^[11] hanno stimato che il costo per episodi di diarrea da RVGE, nei bambini sotto i 36 mesi di età trattati ambulatoriamente (con l'esclusione quindi dei costi ospedalieri), varia da un minimo di 27 a un massimo di 68 milioni di euro, mentre i costi per la mancata produttività rappresentano il 75% del totale. Da uno studio recente^[12] emerge che il costo della malattia è compreso tra 67-80 milioni di euro.

Nel Regno Unito,^[13] uno studio recente di costo sociale ha stimato in £11,5 milioni i costi della malattia. In Finlandia,^[14] i costi diretti sanitari associati al rotavirus in bambini sotto i 5 anni sono pari a €4,3 milioni all'anno. Anche in Francia^[15] si è stimato che i soli costi diretti sanitari associati alla RVGE nei bambini fino ai 5 anni di età siano pari a 63 milioni di euro e in Spagna^[16] i costi diretti sanitari attribuibili alla RVGE sono pari a €29 milioni all'anno. Tuttavia, se si aggiungono anche le perdite di produttività nella prospettiva della società, il peso economico della malattia aumenta notevolmente, passando da €29 a €50 milioni all'anno.

Dai risultati di questi studi, emerge chiaramente che il peso della RVGE, in termini di morbilità e di consumo di risorse sanitarie e non sanitarie (es. tempo lavorativo perso dai genitori), è estremamente rilevante.

Recentemente è stato sviluppato e registrato in Europa un vaccino antirotavirus orale, vivo, pentava-

lente. Il vaccino protegge dalle patologie causate dai cinque tipi di virus che più frequentemente circolano (G1-G4 e G9) in Europa.^[17,18] In uno studio multicentrico condotto in Europa, il genotipo G9 è stato identificato in una proporzione sostanziale di pazienti, 83,9% in Italia e 54,8% in Francia. Il genotipo G1 è risultato prevalente nel Regno Unito (85,4%), in Spagna (61%), in Svezia (57,1%) e in Belgio (28,4%).^[18] Dai risultati dello studio clinico condotto su 70.000 bambini – arruolati in cinque Paesi europei – è risultato che il vaccino pentavalente previene le RVGE nel 98% dei pazienti e riduce le ospedalizzazioni del 96%^[17] dei casi.

È ormai generalmente riconosciuto che i vaccini sono tra i più grandi successi della medicina moderna e della sanità pubblica dell'ultimo secolo. È anche vero che negli ultimi tempi vi è stato un interesse crescente verso i vaccini in coerenza con il sempre maggiore interesse dei governi a impiegare le risorse in forme di prevenzione delle malattie che possano ridurre il ricorso alle cure sanitarie, soprattutto quelle ad alto costo come i servizi ospedalieri.

In Italia, le vaccinazioni rappresentano meno dell'1 per mille della spesa sanitaria totale e soltanto l'1 per cento della spesa farmaceutica, metà della media europea.^[19] Questa considerazione impone una riflessione sulla politica vaccinale italiana, che pare non avere ancora colto le potenzialità e le implicazioni sulla salute della collettività che uno sviluppo dei vaccini potrebbe avere. Tuttavia, in tempi di risorse scarse e di bisogni crescenti, la decisione di impiego di risorse pubbliche deve essere guidata da evidenze certe circa il rapporto costo-beneficio dell'innovazione tecnologica in modo da assicurare l'allocatione efficiente delle risorse, quella cioè che a parità di costi massimizza la produzione di salute o, viceversa, a parità di salute minimizza i costi.

Nel 2007, sia la Società Europea delle Malattie Infettive Pediatriche (ESPID) che la Società Europea di Gastroenterologia, Nutrizione ed Epatologia (ESPGHAN) si sono espresse circa l'immunizzazione da rotavirus in Europa. Le raccomandazioni suggeriscono, tra l'altro, di vaccinare tutti i bambini sani contro il rotavirus e sostengono che la vaccinazione possa ridurre in modo sostanziale il peso economico della malattia.^[20]

Questa pubblicazione presenta i risultati di un'analisi economica dei costi e dei benefici del "programma vaccinale pentavalente antirotavirus vs nessun programma vaccinale" condotta in Italia su un'ipotetica coorte di bambini seguiti fino al 5° anno d'età. Obiettivo del presente lavoro è di fornire dati utili al decisore politico circa l'opportunità di implementare un programma vaccinale contro il rotavirus.

Metodi

Struttura del modello

Per conseguire l'obiettivo dello studio è stato costruito un modello decisionale lineare, adattato da un precedente modello utilizzato negli USA, per valutare i costi e i benefici di un programma di immunizzazione contro il rotavirus^[21] e utilizzato anche in uno studio recente condotto in Francia.^[15] Obiettivo del modello era confrontare i costi e i benefici attesi del "vaccino antirotavirus pentavalente" vs "no vaccino" nelle prospettive del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e della società.

La popolazione target è rappresentata da un'intera coorte di nuovi nati seguiti fino al 5° anno di età. Conseguentemente, il periodo di studio considerato nel modello è di 5 anni. Un tasso di sconto del 3% è stato utilizzato per l'attualizzazione dei costi e dei benefici futuri.^[22]

Per quanto riguarda la struttura del modello, questo prevede due strategie: vaccinare vs non vaccinare. In assenza del vaccino, i bambini possono sviluppare una RVGE sintomatica o non sintomatica o non sviluppare del tutto la malattia. Nel caso di RVGE sintomatica, il bambino potrà essere curato a casa o rivolgersi alle strutture sanitarie per ricevere le cure appropriate. In particolare sono stati identificati tre percorsi:

1. Cure primarie (MMG/PLS¹)
2. Pronto Soccorso (PS)
3. Ricovero ospedaliero.

Nella strategia "vaccino" vi possono essere dei bambini che non ricevono il vaccino a causa della

non totale copertura vaccinale. Se non vaccinati, i bambini possono contrarre una RVGE sintomatica o asintomatica o non ammalarsi del tutto e quindi ripercorrere con le stesse probabilità le tre opzioni di cura citate sopra. Se i bambini ricevono il vaccino possono contrarre o meno l'infezione, ma con valori di probabilità diversi da quelli identificati per l'altro gruppo di bambini. I tre possibili percorsi di cura rimangono invece invariati. Nella Figura 1 è riportata la struttura del modello.

Dati di input del modello

Dati demografici ed epidemiologici

Il modello si basa sull'analisi prospettica di un'intera coorte di bambini nuovi nati in Italia. Il numero dei bambini nati per anno (562.599) è stato ricavato dalle statistiche ISTAT^[23] insieme all'aspettativa di vita: 80,3 anni.^[24] Il tasso di mortalità dei bambini sotto i 5 anni è pari a 0,5% e la maggioranza dei decessi avviene entro il secondo anno di vita.^[20,25]

Poiché in Italia non erano disponibili dati di frequenza e di costo circa il ricorso ai diversi servizi sanitari a causa di RVGE, è stato condotto uno studio osservazionale prospettico multicentrico^[18,26] (studio REVEAL: *Rotavirus Gastroenteritis Epidemiology and Viral Types in Europe Accounting for Losses in Public Health and Society*) con gli obiettivi di misurare il tasso annuale di:

- casi di gastroenterite acuta (AGE) e RVGE in bambini di età < 5 anni
- ospedalizzazione
- ricorso al PS
- visite mediche in comunità (MMG e PLS).

Lo studio è stato condotto nel periodo ottobre 2004-settembre 2005 in sette Paesi europei: Belgio, Francia, Germania, Regno Unito, Spagna, Svezia e Italia. In Italia, lo studio è stato condotto nell'area di Padova, che conta circa 16.000 bambini di età < 5 anni, dove sono stati coinvolti l'unico ospedale pediatrico e PS della zona e 11 pediatri di famiglia.^[18,26] Nello studio italiano sono stati arruolati 757 casi di gastroenterite acuta (54% dai MMG/PLS, 35% dal PS e 11% dagli ospedali). Di questi, quasi la metà (n = 336; 46%) è risultato positivo al rotavirus con il test ELISA (Figura 2). Sulla base dello studio

¹ Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta.

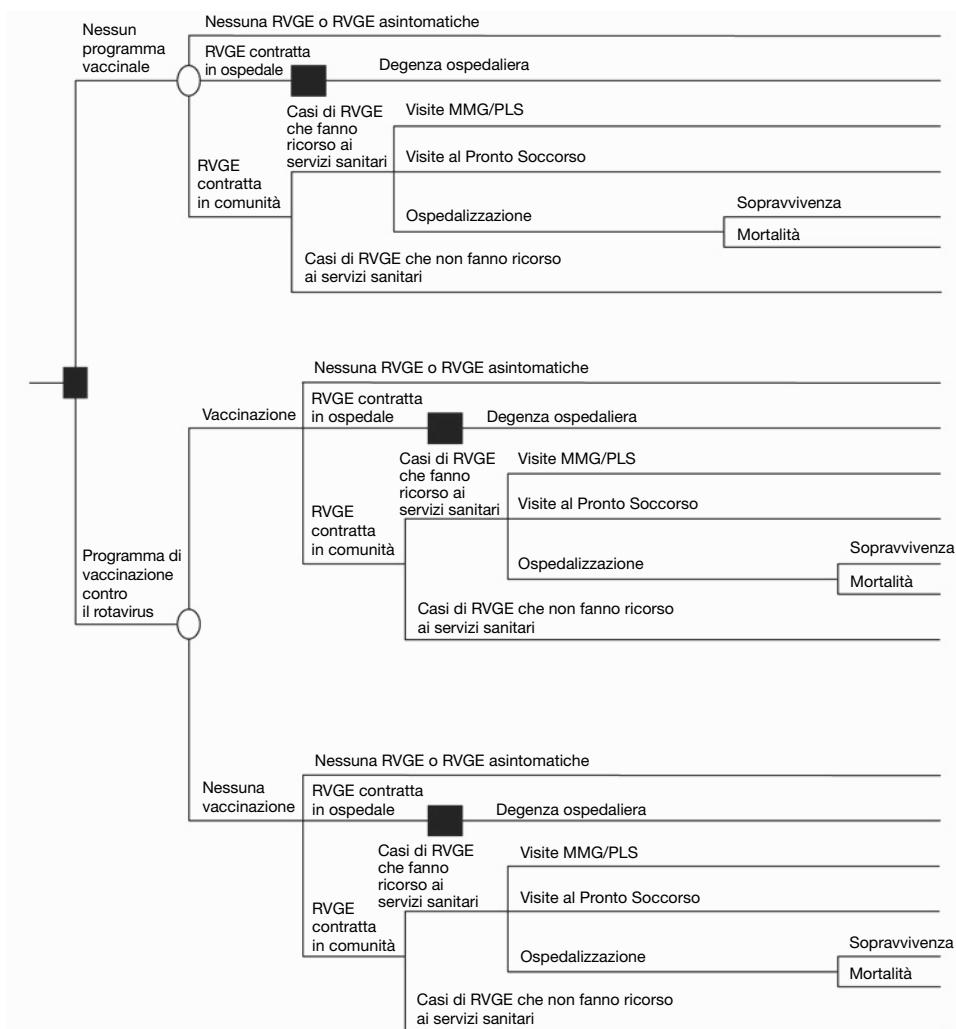


Fig. 1. Struttura del modello decisionale. **MMG** = medico di medicina generale; **PLS** = pediatra di libera scelta; **PS** = Pronto Soccorso; **RVGE** = gastroenterite da rotavirus.

epidemiologico REVEAL, è stato possibile stimare il tasso di ricorso alle tre tipologie di servizi sanitari nei bambini con RVGE sotto i 5 anni:

1. tasso annuale di ospedalizzazione: 5,2/1000
2. tasso annuale di ricorso al PS: 19,0/1000
3. tasso annuale di visite MMG/PLS: 22,8/1000.

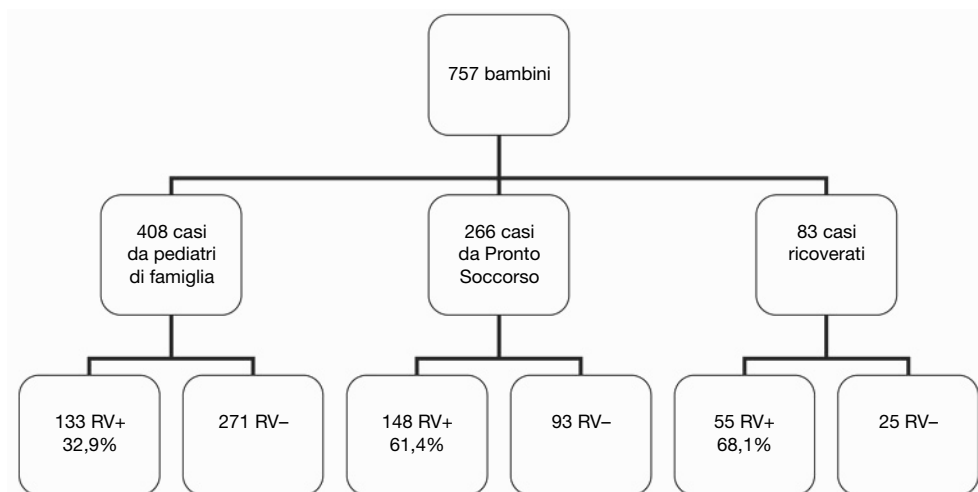
Tra i bambini ospedalizzati, si è considerata – con un approccio conservativo – un'incidenza di infezioni nosocomiali pari a 1,6/1000, come risulta da uno studio condotto in Spagna.^[16] Si è stimato

che, a causa delle infezioni nosocomiali, la degenza ospedaliera aumenti mediamente di 1,7 giorni.^[10,27]

Il tasso di copertura del vaccino è stato stimato equivalente all'80%, simile a quello ottenuto per un altro programma vaccinale non obbligatorio ma raccomandato in Italia.^[28]

Nella Tabella I sono riportati i dati epidemiologici utilizzati nel modello.

In un altro studio condotto in Italia,^[31] è stato evidenziato che i ricoveri da RVGE rappresentano



Fonte: Giaquinto et al. 2007, modificata.^[26]

Fig. 2. Numero di casi positivi al rotavirus (RV+) arruolati in Italia, 2004-2005.

Tabella I. Dati di input epidemiologici

Dati epidemiologici	Valore	Fonte
N. nati/anno	562.599	ISTAT 2004 ^[23]
Aspettativa di vita alla nascita	80,3	ISTAT 2005 ^[24]
Mortalità < 5 anni	5/1000	UNICEF Italia 2003 ^[25]
Tasso annuale di ospedalizzazione a causa di RVGE in bambini < 5 anni	5,2/1000	REVEAL study Van Damme et al. 2007 ^[18]
Tasso annuale di ricorso al PS a causa di RVGE in bambini < 5 anni	19,0/1000	REVEAL study Van Damme et al. 2007 ^[18]
Tasso annuale di ricorso alle visite MMG/PLS a causa di RVGE in bambini < 5 anni	22,8/1000	REVEAL study Van Damme et al. 2007 ^[18]
Incidenza di infezioni nosocomiali a causa di RVGE in bambini < 5 anni	1,6/1000	Assunzione basata su Gleizes et al. 2006 ^[29]
Giornate di degenza incrementali a causa di infezioni nosocomiali per RVGE	1,7	Gianino et al. 2002 ^[27] Soriano-Gabarro et al. 2006 ^[10]
N. morti a causa di RVGE in bambini < 5 anni	10 (0,00035%)	Soriano-Gabarro et al. 2006 ^[10]
% di casi di RVGE che non ricorre ai servizi sanitari	41,4%	Floret et al. 2006 ^[30]
% di G1-G2-G3-G4-G9	98%	Van Damme et al. 2007 ^[18]
Copertura vaccinale	80%	Beutels et al. 1999 ^[28]

MMG = medico di medicina generale; **PLS** = pediatra di libera scelta; **PS** = Pronto Soccorso; **RVGE** = gastroenterite da rotavirus.

soltanto il 17% di tutti quelli pertinenti alle malattie infettive intestinali, riferite ai primi 4 anni di vita dei pazienti. Questi risultati sono stati ricavati utilizzando le schede di dimissione ospedaliera (SDO). Come sottolineano gli stessi autori in un altro studio,^[20] questi risultati sottostimano in modo sostanziale

ziale i ricoveri ospedalieri perché il sistema ICD9 – su cui si basano le SDO – ha una ridotta specificità e sensibilità nell'assegnazione della diagnosi principale. Gli autori dichiarano inoltre che in molti casi non è stato possibile identificare la causa dell'infezione.

Dati di efficacia

I dati di efficacia del vaccino pentavalente contro il rotavirus, somministrato a bambini di 2, 3 e 4 mesi di età, sono stati tratti da un grande studio clinico randomizzato in doppio cieco di fase 3, che ha arruolato più di 70.000 bambini in 11 Paesi diversi (REST).^[17]

Nel modello i dati di efficacia relativi ai casi G1-G4 si basano sull'analisi *per protocol*. Dallo studio REST emerge che l'incidenza di ospedalizzazioni, accessi al PS e visite al MMG si riducono del 95,8%, 93,7% e 86,0% rispettivamente per tutti i bambini vaccinati. Nonostante lo studio REST si riferisca ai sierotipi G1-G4, i dati sul minore ricorso ai servizi sanitari sono stati utilizzati anche nel caso di altri sierotipi. Il vaccino pentavalente contiene anche il P[8], un genotipo predominante, comunemente riscontrato in Europa e nel mondo. I vaccini che contengono il sierotipo P[8] possono proteggere anche da altri sierotipi, come il G9, così come è stato confermato per il vaccino pentavalente anche dallo studio REST.

In assenza di dati specifici, l'efficacia del vaccino nel ridurre la mortalità e le infezioni nosocomiali è stata ipotizzata simile a quella rilevata dallo studio REST per le ospedalizzazioni. Per quanto riguarda l'efficacia del vaccino nei bambini che non ricorrono ad alcun servizio sanitario, si è ipotizzato un valore simile a quello osservato nei bambini che ricorrono alle cure primarie. Inoltre, sempre dai dati dello studio REST, si è stimata una riduzione dell'efficacia del vaccino pari al 10% nei 2 anni successivi alla vaccinazione.

Dati di costo

Costo per caso di RVGE

Obiettivo secondario dello studio REVEAL^[18,26] era quello di misurare il consumo di risorse (sanitarie e non sanitarie) dovuto a RVGE nei bambini arruolati nello studio. Per ciascun caso sono state raccolte informazioni circa farmaci, test di laboratorio e test diagnostici, ricoveri, visite mediche, pannolini aggiuntivi, trasporto e tempo perso dai genitori. Per la valorizzazione monetaria del consumo delle risorse sono state utilizzate le tariffe, come nel caso dei ricoveri ospedalieri, analisi di laboratorio e test diagnostici, trasporto in ambulanza o con mezzo proprio, monetiz-

zati rispettivamente con i *Diagnosis Related Groups* (DRG) e tariffe unitarie corrispondenti; prezzi di mercato, come nel caso dei farmaci, integratori alimentari e pannolini; valori di costo come nel caso delle visite mediche e infine salari e stipendi lordi come nel caso del tempo lavorativo perso. Dallo studio REVEAL^[12,18,26] – a cui si rimanda – è stato possibile calcolare il costo di un caso di RVGE trattato in regime di ricovero, al PS e in comunità (MMG e PLS). Nel presente studio, tutti i dati di costo sono stati aggiornati al 2005.

I bambini con RVGE che non ricorrono ad alcun servizio sanitario presentano un costo nullo per il SSN ma non per la società. In un'ipotesi conservativa, si assume che in questo caso almeno un genitore perda del tempo lavorativo per accudire il bambino. In particolare, l'ipotesi è che entrambi i genitori lavorino ma che soltanto la mamma perda mezza giornata di lavoro. Poiché in Italia la percentuale di madri lavoratrici è pari al 53%,^[32] ne risulta che il numero di giorni persi per caso di RVGE è pari a 0,27 ($= 0,53 * 0,50$). Sulla base dei dati forniti dalla Banca d'Italia,^[33] si stima che il valore di una giornata lavorativa nel 2005 sia pari a €152,70 (reddito medio lordo €33.594 diviso il numero di giornate lavorative medie in un anno: 220^[34]). Il costo medio per caso di RVGE che non ricorre ai servizi sanitari equivale quindi a €40,47 ($= 0,53 * 0,50 * €152,70$).

Infine, il costo delle infezioni nosocomiali viene calcolato soltanto nella prospettiva della società, in quanto l'utilizzo del DRG per la valorizzazione monetaria dei ricoveri fa sì che esso ricomprenda anche l'eventualità che il paziente prolunghi la degenza nel caso di complicanze quali le infezioni nosocomiali. Più precisamente, nel presente studio, il costo delle infezioni nosocomiali si riferisce al tempo lavorativo perso dal genitore per accudire il bambino durante il periodo di prolungata degenza. La stima del costo si è basata sui dati raccolti nello studio REVEAL circa la percentuale di genitori che hanno perso tempo lavorativo in caso di ospedalizzazione del bambino (81,3%). Si calcola pertanto che il costo dell'infezione nosocomiale sia pari a €211,05 ($= 81,3% * 1,7 \text{ giorni} * €152,70$).

Nella Tabella II sono riportati i costi unitari utilizzati nel modello.

Costi del vaccino (prospettiva del SSN)

Il vaccino pentavalente può essere somministrato ai bambini a partire dall'età di 6 settimane. Generalmente le tre dosi vengono somministrate al secondo, terzo e quarto mese di vita. Il vaccino pentavalente può anche essere co-somministrato con le altre vaccinazioni in calendario. Il costo del vaccino per caso è stato stimato sulla base delle seguenti ipotesi. La somministrazione avviene attraverso i consultori.^[35] La somministrazione dura mediamente 5 minuti^[36] e il costo orario degli igienisti è pari a €29,65,^[37] equivalente a €2,55 per dose. Il costo del vaccino per il SSN è pari a €33,32 per dose (€99,96 per le tre dosi). Si ipotizza inoltre che l'1% dei bambini necessiti di una visita medica a causa di eventi avversi^[17] e che questa abbia un valore di €18, pari a quello utilizzato per valorizzare le visite mediche nello studio REVEAL. Sulla base di questi elementi di costo si stima che il costo del vaccino per caso sia pari a €107,79 [€99,96+(€2,55*3)+(€18*0,01)].^[28]

Dati di outcome del modello

I dati di *outcome* del modello (nella prospettiva del SSN e della società) sono espressi in termini di:

- numero di casi di RVGE (anche nell'ipotesi che non ricorrano ad alcun servizio sanitario)
- numero di visite del MMG/PLS,
- numero di visite al PS,

- numero di ospedalizzazioni a causa di RVGE contratta in comunità,
- numero di RVGE contratte in ospedale (infezioni nosocomiali),
- numero di morti.

Tasso di sconto

I costi e i benefici futuri sono stati scontati al 3% coerentemente alle indicazioni delle linee guida italiane sulla conduzione di studi di valutazione economica.^[38] I tassi di sconto sono stati tuttavia variati nell'analisi di sensibilità da un minimo di 0% a un massimo dell'8%.

Analisi di sensibilità

Diverse analisi di sensibilità a una via sono state condotte al fine di verificare la robustezza dei risultati rispetto alle variabili inserite nel modello. Queste si riferiscono a: (i) tasso di sconto; (ii) efficacia del vaccino, (iii) dati epidemiologici e (iv) copertura vaccinale.

Risultati**Benefici del programma vaccinale**

Sulla base dei risultati clinici ottenuti dal *trial* REST, i benefici del programma vaccinale pentava-

Tabella II. Costi unitari utilizzati nel modello

Voci di costo	Valore unitario (SSN)	Valore unitario (società)	Fonte
Caso ospedalizzato	€1.495,12	€2.162,16	Studio REVEAL, ^[18] attualizzati al 2005. DRG Regione Veneto
Caso trattato in PS	€124,55	€538,02	Studio REVEAL, ^[18] attualizzati al 2005. Giaquinto et al. ^[26]
Caso trattato in comunità (MMG/PLS)	€22,42	€303,31	Studio REVEAL, ^[18] attualizzati al 2005
Infezione nosocomiale	€0	€211,05	Si stima che l'81,3% (studio REVEAL) dei genitori perda tempo lavorativo per accudire il bambino durante il periodo di prolungata degenza in ospedale (1,7 giorni). Pertanto il costo nella prospettiva della società è = 81,3%*1,7 giorni*€152,70 = €211,05
Caso che non ricorre ai servizi sanitari	€0	€40,47	Si stima che la mamma perda mezza giornata di lavoro. Poiché in Italia la percentuale di madri lavoratrici è pari al 53%, ne risulta che il numero di giorni persi per caso di RVGE è pari a 0,27 (0,53*0,50). Il costo medio per caso di RVGE che non ricorre ai servizi sanitari equivale quindi a €40,47 (0,53*0,50*€152,70)

MMG = medico di medicina generale; **PLS** = pediatra di libera scelta; **RVGE** = gastroenterite da rotavirus.

lente somministrato (80% di copertura) a una coorte di 562.599 nuovi nati si misurano in termini di (Tabella III):

- 61.704 casi trattati a casa evitati
- 42.368 visite mediche/trattamenti in comunità evitati
- 38.304 casi trattati in PS evitati
- 10.673 ospedalizzazioni evitate
- 2327 casi di infezioni nosocomiali evitate
- 7 morti evitate
- 217.596 giornate di lavoro guadagnate.

Impatto economico

Per quanto riguarda i costi, sulla base dei dati di input del modello è possibile calcolare il costo complessivo della malattia nella prospettiva del SSN e della società. Il costo annuale della RVGE in Italia è pari a €28,4 milioni. Il programma vaccinale costa al SSN circa €48,5 milioni e riduce il costo della malattia di €20,6 milioni (-72%) [Tabella IV].

Nella prospettiva della società il costo della malattia è pari a €80 milioni e l'implementazione del programma vaccinale comporterebbe risparmi pari a €56,4 milioni (-70%) [Tabella IV].

Da ciò emerge che il programma vaccinale risulterebbe in un costo incrementale per il SSN di €27,9 milioni e in un risparmio netto per la società di €7,8 milioni (Tabella IV).

Analisi di sensibilità

Nella Tabella V si osservano i risultati delle analisi di sensibilità e si evince che i risultati ottenuti

nell'analisi di base sono robusti rispetto alle variazioni delle variabili considerate nell'analisi di sensibilità. Più specificatamente, variazioni nella copertura vaccinale, nel tasso di sconto, nell'efficacia del vaccino e nei dati epidemiologici non comportano variazioni rilevanti nei risultati dell'analisi di base.

Discussione

La RVGE è una malattia che, sebbene non fatale, impone un peso rilevante sul SSN e sulla società in termini di consumo di risorse e perdite di produttività. Lo sviluppo del vaccino antirotavirus orale, vivo, pentavalente, rappresenta una strategia efficace nella prevenzione di RVGE in bambini di età inferiore ai 5 anni. I programmi di vaccinazione stanno sicuramente ricevendo maggiore interesse da parte dei decisori politici oggi rispetto al passato, coerentemente alle strategie globali di politica sanitaria che vedono nella prevenzione la soluzione di medio-lungo periodo al problema della crescita della spesa sanitaria. Le politiche di contenimento dei costi attuate da parte di tutti i governi occidentali negli ultimi due decenni rappresentano, infatti, la risposta di breve periodo all'aumento dei costi e male si adattano alla necessità, ormai improrogabile, di rendere i sistemi sanitari sostenibili finanziariamente e, soprattutto, strutturalmente nel lungo periodo.

Il presente studio ha comparato la strategia vaccinale antirotavirus pentavalente vs nessuna strategia vaccinale. Il presente modello ha il vantaggio di utilizzare dati di input epidemiologici e di costo prove-

Tabella III. Benefici del programma vaccinale pentavalente in un'ipotetica coorte di bambini fino ai 5 anni di vita (analisi di base)

	Senza vaccino pentavalente	Con vaccino pentavalente	Casi evitati	Riduzione (%)
Casi di RVGE che ricorrono ai servizi sanitari				
Ospedalizzazioni	14.618	3.944	10.673	-73,0%
Infezioni nosocomiali	4.501	2.174	2.327	-51,7%
Visite al PS	53.447	15.143	38.304	-71,7%
Visite al MMG/PLS	64.136	21.768	42.368	-66,1%
Morti	10	3	7	-74,7%
Totale	136.712	43.032	93.680	-68,5%
Casi di RVGE che non ricorrono ai servizi sanitari	93.407	31.703	61.704	-66,1%
Casi totali di RVGE	230.119	74.735	155.384	-67,5%
Giornate di lavoro perse dai genitori	313.453	95.857	217.596	-69,4%

MMG = medico di medicina generale; **PLS** = pediatra di libera scelta; **PS** = Pronto Soccorso; **RVGE** = gastroenterite da rotavirus.

Tabella IV. Impatto economico del programma vaccinale in Italia

Prospettiva	Senza vaccino pentavalente	Con vaccino pentavalente	Differenza
SSN			
Costi del programma vaccinale	-	€48.514.037	€48.514.037
Costo della malattia	€28.404.015	€7.832.447	€-20.571.568
Totale	€28.404.015	€56.346.484	€27.942.469
Società			
Costi del programma vaccinale	-	€48.514.037	€48.514.037
Costo della malattia	€80.001.224	€23.634.662	€-56.366.562
Totale	€80.001.224	€72.148.699	€-7.852.525

Tabella V. Analisi di sensibilità

	Numero di casi evitati				Costi evitati (€)		
	Casi di RVGE	Ospedalizzazioni	Visite al PS	Visite al MMG/PLS	Giornate lavorative perse	Prospettiva SSN	Prospettiva società
Analisi di base	155.384	10.673	38.304	42.368	217.596	20.571.568	56.366.562
Analisi di sensibilità							
Tasso di copertura del vaccino							
70%	135.961	9.339	33.516	37.072	190.396	18.000.122	49.320.742
90%	174.807	12.008	43.092	47.664	244.795	23.143.014	63.412.383
Incidenza di ricorso ai servizi sanitari (/1000)							
+10% MMG/PLS	162.614	10.673	38.304	46.605	224.854	20.661.439	57.696.996
-10% MMG/PLS	148.154	10.673	38.304	38.131	210.337	20.481.697	55.036.129
+10% PS	161.709	10.673	42.135	42.368	227.186	21.021.187	58.404.297
-10% PS	149.059	10.673	34.474	42.368	208.006	20.121.949	54.328.828
+10% ospedalizzazione	157.135	11.741	38.304	42.368	222.186	22.085.865	58.582.595
-10% ospedalizzazione	153.633	9.605	38.304	42.368	213.006	19.057.271	54.150.530
Efficacia del vaccino (IC 95%)							
90,5% per ospedalizzazioni, infezioni nosocomiali e mortalità; 88,8% per PS; 73,9% per MMG/PLS e cure domiciliari	138.018	10.083	36.301	36.407	198.939	19.370.358	52.067.254
98,2% per ospedalizzazioni, infezioni nosocomiali e mortalità; 96,5% per PS; 92,5% per MMG/PLS e cure domiciliari	164.720	10.941	39.449	45.570	227.557	21.154.065	58.606.232
Tasso di sconto							
0% ; 0%	155.384	10.673	38.304	42.368	230.176	21.726.322	59.593.763
8% ; 8%	155.384	10.673	38.304	42.368	198.505	18.812.862	51.463.376

MMG = medico di medicina generale; **PLS** = pediatra di libera scelta; **PS** = Pronto Soccorso; **RVGE** = gastroenterite da rotavirus.

nienti da uno studio osservazionale, multicentrico, prospettico, che è stato condotto in sette Paesi europei, tra cui l'Italia. I dati sono cioè originali, recenti ma soprattutto si riferiscono al contesto italiano anche se raccolti in una sola provincia (Padova). Questo è

un elemento di estrema rilevanza, in quanto l'attuale dibattito sull'utilizzo delle valutazioni economiche come strumento di supporto per i decisori politici punta il dito verso l'abuso di dati secondari e soprattutto estrapolati da contesti lontani da quello di riferi-

mento.^[39] I decisori politici non ritengono cioè appropriato basare decisioni di accesso al mercato di nuove tecnologie sulla base di risultati ottenuti su campioni di popolazione non rappresentativi del contesto nazionale in termini per esempio di pratica clinica, comportamenti di consumo e comportamenti prescrittivi correnti e, conseguentemente, di costi diretti e di produttività.

I dati di efficacia sono stati estrapolati dal più ampio studio clinico randomizzato mai condotto sulla RVGE. I pazienti arruolati sono stati più di 70.000, di cui più del 40% in Europa. Nelle analisi di valutazione economica è generalmente riconosciuto che esiste una gerarchia delle fonti dei dati di efficacia, che indica i grandi studi clinici randomizzati come il “gold standard” indiscusso.^[40,41]

Sulla base di solidi dati di costo e di efficacia, il modello economico ha calcolato i costi dell'introduzione del programma vaccinale – nelle prospettive del SSN e della società – e i benefici attesi in termini di casi evitati di RVGE. Gli elementi rilevanti che emergono dal presente studio si riferiscono al fatto che il vaccino antirotavirus riduce notevolmente il ricorso alle strutture ospedaliere e territoriali liberando così risorse che possono essere riallocate diversamente. In particolare, si ritiene che un elemento importante sia la riduzione dell'ospedalizzazione che, soprattutto nel caso di bambini con età inferiore ai 5 anni, comporta benefici non solo in termini di risparmio di risorse ad alto costo ma anche in termini di riduzione dello stress e deterioramento della qualità di vita sperimentati dal bambino e dai genitori che lo accudiscono.

Dai risultati emerge che la strategia vaccinale è assolutamente dominante (i benefici sono cioè maggiori dei costi) nella prospettiva della società, quando cioè ai costi diretti sanitari coperti dal SSN si aggiungono le spese sostenute privatamente dalle famiglie (es. pannolini, farmaci, integratori orali) e le perdite di produttività in termini di giorni lavorativi persi dai genitori. A simili conclusioni sono giunti gli autori di un'analisi costo-efficacia condotta recentemente nel Regno Unito^[42] e in Italia,^[43] dove gli autori riportano un rapporto costo-efficacia favorevole per il vaccino nella prospettiva del SSN e un sostanziale risparmio di risorse nella prospettiva della società.

La prospettiva della società dovrebbe in realtà essere l'unica a essere esaminata proprio nella considerazione che i benefici che si ottengono dall'innovazione tecnologica quasi mai ricadono esclusivamente all'interno dei confini del SSN e quasi sempre si espandono e producono esternalità a beneficio dell'intera economia e dell'intera società. Limitare la decisione solo ed esclusivamente ai benefici che ricadono nel comparto strettamente “sanitario” perpetuerebbe la mentalità del “*silo budget*”, che induce i decisori e i manager a qualsiasi livello decisionale a confinare l'analisi di valutazione economica ai costi e ai benefici di “pertinenza”. La sfida del futuro sta nella capacità di individuare i programmi sanitari che producono esternalità positive tali da contribuire alla crescita economica e del benessere sociale del Paese. Il vaccino antirotavirus ricade sicuramente in questa categoria, in quanto l'aumento di produttività e di qualità di vita vanno nella direzione di crescita economica e di benessere della collettività.

Il modello presentato presenta spazi di miglioramento. L'incidenza e il costo delle infezioni nosocomiali dovrebbero essere approfonditi in quanto i dati, ancorché scarsi, disponibili sulle infezioni nosocomiali sono preoccupanti e svelano un problema di dimensioni sicuramente maggiori di quelle presentate nel modello. Il costo delle infezioni nosocomiali può andare ben oltre il valore del DRG. Seppure in un ambito diverso, da evidenze recenti risulta per esempio che il costo medio di un'infezione nosocomiale causata dall'utilizzo di catetere venoso centrale sia pari a €9.000 in Italia,^[44] un valore pari al DRG per il trattamento ospedaliero della leucemia. Un altro studio italiano stima invece in 13.130 le giornate di degenza/anno a causa di infezioni nosocomiali contratte dai bambini ospedalizzati per RVGE.^[43]

La mancanza di dati sulla qualità di vita è un altro limite del presente modello. Tuttavia, se da un lato la valutazione della qualità di vita avrebbe fornito elementi importanti di supporto alla decisione, le difficoltà intrinseche nella misurazione della stessa in soggetti al di sotto dei 5 anni di età rendono il processo complesso e non sempre possibile. Nello studio di Standaert et al.,^[43] gli autori fanno un tentativo in questa direzione misurando i *quality-*

adjusted life-years (QALY). Tuttavia, anche in questo caso, non si tratta di dati italiani ma provenienti dal Regno Unito, dove a un campione di medici di famiglia e pediatri è stato somministrato un questionario EQ-5D (*EuroQol-5 Dimensions*) relativamente ai loro pazienti affetti da RVGE. Si ritiene tuttavia che l'utilità attribuita al programma vaccinale da parte, soprattutto, dei genitori possa essere misurata attraverso una valutazione della disponibilità a pagare. In questo modo sarebbe, infatti, possibile misurare i benefici indiretti ed esterni,^[45] quali la riduzione del livello di stress e di ansia, come è emerso da uno studio condotto in USA.^[46] Questa è un'area di ricerca che varrebbe la pena approfondire in studi successivi.

Un altro fenomeno importante è quello della *herd-immunity* e della trasmissione del rotavirus all'interno della famiglia, che non sono state considerate nel modello. È probabile che, superata una certa copertura, l'efficacia dei vaccini abbia un impatto anche su chi non è stato vaccinato, con l'effetto di ridurre ulteriormente il rischio di infezione anche tra coloro che non sono immunizzati. A titolo esemplificativo, gli studi di valutazione economica della vaccinazione antipneumococcica, tramite vaccino eptavalente (PCV-7), presentano costi per anno di vita salvato molto elevati nella prospettiva del SSN. Gli stessi studi mostrano, tuttavia, che l'inclusione dei benefici derivanti dalla *herd-immunity* riduce il costo per anno di vita salvato da £113 mila a £5 mila.^[47] Un altro punto d'interesse è il potenziale impatto della vaccinazione sui ceppi virali circolanti. Attualmente non ci sono dati che indichino un potenziale aumento della circolazione dei sierotipi non coperti dal vaccino. Tuttavia sarà importante monitorare i tipi circolanti mediante programmi di sorveglianza nei Paesi in cui la vaccinazione sarà implementata.

Da queste considerazioni emerge che l'impatto del programma vaccinale sui costi del SSN è sicuramente sovrastimato e che l'inclusione dei costi delle infezioni nosocomiali e dei benefici della *herd-immunity* non possono che ridurre – probabilmente in modo rilevante – tale impatto, risultando costo-efficace, se non addirittura *cost-saving*, anche nella prospettiva del SSN.

Conclusioni

Il rotavirus ha un impatto notevole sui costi della sanità italiana in termini di consumo di risorse sanitarie che potrebbero essere liberate e riallocate in assenza della malattia. A causa del rotavirus ogni anno si stimano oltre 64.000 casi trattati in comunità dal pediatra o dal medico di medicina generale, 53.000 casi trattati in Pronto Soccorso, quasi 15.000 casi ospedalizzati e oltre 300.000 giornate di lavoro perse dai genitori. L'impatto sul budget del SSN è pari a €28,4 milioni, mentre sulla società nel suo complesso è di €80 milioni.

Dal presente studio emerge che l'introduzione di un programma vaccinale antirotavirus pentavalente avrebbe benefici considerevoli sulla salute della popolazione, sul budget del SSN – il costo della malattia si ridurrebbe infatti di quasi €28 milioni – e sulla società nel suo complesso con un risparmio netto di circa €8 milioni.

Questi risultati sono in linea con le evidenze emerse in altri Paesi europei, dove studi simili sono stati recentemente condotti,^[13-15] e con i risultati di uno studio italiano^[43] pubblicato recentemente su un altro vaccino contro il rotavirus. Sebbene i due studi non siano perfettamente comparabili, in quanto le ipotesi utilizzate dagli autori per condurre l'analisi di base sono diverse, si può ragionevolmente concludere che in entrambi i casi i risultati vanno nella medesima direzione e suggeriscono l'opportunità di introdurre la vaccinazione all'interno dei programmi vaccinali italiani.

Ringraziamenti

Si ringrazia Sanofi Pasteur per il contributo finanziario fornito per la preparazione del presente manoscritto.

Si vuole altresì ringraziare il *referee* che con i suoi commenti ha contribuito a migliorare il manoscritto. La responsabilità di quanto contenuto nel manoscritto è tuttavia esclusivamente degli autori.

Bibliografia

1. Kirkwood CD, Buttery J. Rotavirus vaccines – an update. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 97-105

2. Roberts JA, Cumberland P, Sockett PN, et al. The study of infectious intestinal disease in England: socio-economic impact. *Epidemiol Infect* 2003; 130: 1-11
3. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999; 17: 2207-22
4. Anderson EJ, Weber SJ. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 91-9
5. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 461-9
6. Moulin F. Hospitalisations pour gastroentérites aiguës communautaires à rotavirus. Une enquête de quatre ans. *Arch Pediatr* 2002; 9: 255-61
7. Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, et al. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl.1): S12-8
8. Poppe M, Ehlken B, Rohwedder A, et al. Morbidity and hospital admissions due to rotavirus infection in Germany. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 491-6
9. Ruggeri FM, Declich S. Rotavirus infection among children with diarrhoea in Italy. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 66-71
10. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (1 Suppl.): S7-11
11. Fontana M, Zuin G, Pancheri P, et al. Costs associated with outpatient diarrhoea in infants and toddlers: a nationwide study of the Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *Dig Liver Dis* 2004; 36: 523-7
12. Giaquinto C, Callegaro S, Andreola B, et al. Costi della gastroenterite da rotavirus acquisita in comunità in età pediatrica a Padova in Italia. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles* 2007; 9: 103-11
13. Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gómara M, et al. Infantile gastroenteritis in the community: a cost of illness study. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 34-43
14. Salo H, Ollgren J, Linna M, et al. Economic evaluation of rotavirus vaccination in Finland. 15th Annual EUPHA Meeting. Helsinki, 11-13 October 2007
15. Huet F, Largeron N, Trichard M, et al. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination programme with RotaTaq[®] in France. *Vaccine* 2007; 25: 6348-58
16. Trichard M. Burden of paediatric rotavirus gastroenteritis and potential benefits of a universal rotavirus vaccination in Spain. 4th HTAi Conference. Barcelona, 16-20 June 2007
17. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33
18. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, et al. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis* 2007; 195 (Suppl. 1): S1-6
19. Farmindustria. *AboutPharma* 2008; 37: 34
20. Marchetti F, Assael B, Gabutti G, et al. Monitoring the rate of hospitalisation before rotavirus immunization in Italy utilising ICD9-CM regional databases. *Hum Vaccin* 2009; 5: 1-5
21. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, et al. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization programme for the United States. *JAMA* 1998; 279: 1371-6
22. Pharmacoeconomic guidelines around the world. ISPOR. <http://www.ispor.org/PEguidelines/COUNTRYSPECIFIC.asp>
23. ISTAT 2004, www.demoistat.it
24. ISTAT 2005, www.demoistat.it
25. UNICEF statistics: <http://unicef.org/infobycountry/itali.html>
26. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, et al. Clinical impact of rotavirus acute gastroenteritis in Europe 2004-2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195 (Suppl. 1): S26-35
27. Gianino P, Mastretta E, Longo P, et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non breast-fed infants. *J Hosp Infect* 2002; 50: 13-7
28. Beutels P, Bonanni P, Tormans G, et al. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine* 1999; 18: 2400-9
29. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (1 Suppl.): S12-21
30. Floret D, Lina B, Pinchinat S, et al. Epidemiology and burden of rotavirus diarrhoea in day care centres in Lyon, France. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 905-6
31. Marocco A, Assael B, Gabutti G. Ricoveri per enterite da Rotavirus in Italia valutati mediante analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera negli anni 2001-2003. *Ig Sanità Pubbl* 2006; 62: 215-24
32. OECD. Selection of OECD social indicators: how does Italy compare? <http://www.oecd.org/dataoecd/35/2/34555477.xls>
33. Banca d'Italia, dicembre 2006.
34. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 121-33
35. Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, et al. Varicella vaccination in Italy: an economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 839-55
36. Martin A, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with Rotarix[™] in the UK. 25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Porto, 2-4 May, 2007
37. Banca d'Italia, 2003.
38. Pharmacoeconomic guidelines around the world. ISPOR. http://www.ispor.org/PEguidelines/CDKOG8RB7IRF@VNF/DHCSRCKJ.DUM/VH5JN7D86jxH7S6E76_senyeOUN/TRYSPECIFIC.asp
39. Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalisability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care* 2005; 21: 165-71
40. Velasco-Garrido M, Busse R. Health Technology Assessment: An introduction to objectives, role of evidence, and structure in Europe. Brussels, Belgium: WHO European Observatory on Health Care Systems, 2005
41. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312: 1215-8
42. Lorgelly PK, Joshi D, Iturriza Gómara M, et al. Exploring the cost-effectiveness of an immunization programme for rotavirus gastroenteritis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 44-55
43. 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: 23-35
44. Tarricone R, Torbica A. Hospital cost of central venous catheter-associated blood stream infection (BSI) and cost-effectiveness of closed vs open infusion system. The case of

- Intensive Care Units in Italy. Annual Congress of the International Federation of Infection Control. Budapest, 19-22 October 2007
45. Tarricone R. Valutazioni economiche e management in sanità: applicazioni ai programmi e tecnologie sanitarie. Milano: McGraw-Hill, 2004
46. Griffiths RI, Anderson GF, Powe NR, et al. Economic impact of immunization against rotavirus gastroenteritis: evidence from a clinical trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149: 407-14
47. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004; 22: 4203-14

Indirizzo per la corrispondenza: Prof.ssa *Rosanna Tarricone*, DAIMAP, Università Bocconi, Via Roentgen 1, 20136 Milano
E-mail: rosanna.tarricone@unibocconi.it